

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**Manejo terapéutico agudo del paciente con tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio y alto riesgo. Una revisión sistemática**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Sergio Cubas González

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

## **Dedicatoria**

Deseo dedicar este trabajo final de graduación a mi familia. A mi padre, Sergio Cubas Euceda, y a mi madre, Angela González Aguilar, quienes me han inculcado los valores necesarios para ser el profesional que soy hoy en día y han sido mi motor para alcanzar mis metas. Además, a mi hermano, Jorge Cubas González, por el apoyo constante para cumplir esta fase de mi carrera profesional.

Finalmente, quiero agradecer a mi pareja, Nazareth Villalobos Campos, quien ha estado conmigo en este proceso y me ha dado su empatía, apoyo incondicional y ha sido una luz en cada paso de mi camino.

## **Agradecimiento**

A mi tutor académico, el Dr. Donato Salas, a quien agradezco los años de enseñanza tanto en el campo de la medicina como en mi desarrollo como persona, y ser un rol al cual querer imitar en mi carrera médica.

A mis tutores en el Hospital Calderón Guardia, quienes han sido parte de mi proceso de aprendizaje y me han formado siempre con paciencia y el deseo de enseñar.

A los miembros del posgrado de Medicina Interna, quienes en sus clases, rotaciones o exámenes me han dado las herramientas para poder ejercer la medicina interna.

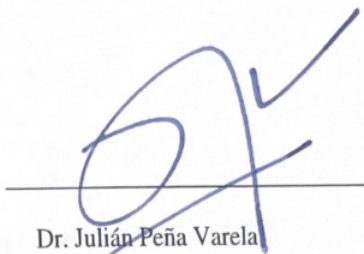
### Hoja de aprobación del Comité Asesor

Este Trabajo Final de Graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.



Dr. Carlos Araya Fonseca

**Representante decano sistema de estudios de Posgrado.**



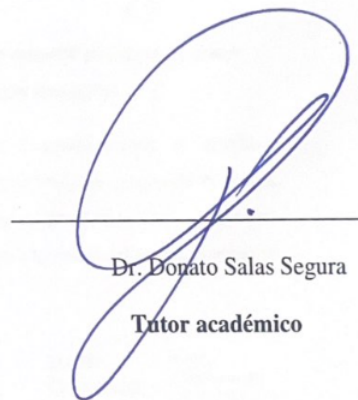
Dr. Julián Peña Varela

**Coordinador Posgrado en Medicina Interna**



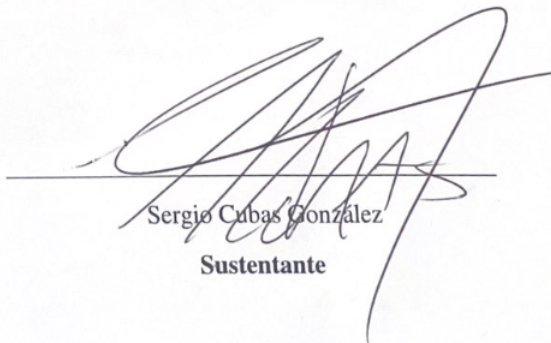
Dr. Christian García Quirós

**Lector**



Dr. Donato Salas Segura

**Tutor académico**



Sergio Cubas González

**Sustentante**

## Carta de revisión filológica

San José, 22 de octubre de 2023

Señores(as)  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimados señores(as):

Yo, María Fernanda Sanabria Coto, cédula de identidad 114290780, bachiller en Filología española graduada en la Universidad de Costa Rica, perteneciente a la Asociación Costarricense de Filólogos (ACFIL), carné 225 y al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes de Costa Rica (COLYPRO), código 75402, hago constar que he revisado el documento titulado:

**Manejo terapéutico agudo del paciente con tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio y alto riesgo. Una revisión sistemática**

Dicho documento fue elaborado por Sergio Cubas González, cédula de identidad 115470066, con el fin de optar al grado de Especialista en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas. He revisado y corregido aspectos tales como construcción de párrafos, vicios del lenguaje trasladados a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico.

Atentamente,

*Fernanda S. Coto*



María Fernanda Sanabria Coto  
Asociación Costarricense de Filólogos. Carné nro. 225  
Colypro. Código 75402  
fernanda.sanabria@filologos.cr  
Teléfono: +506 6022 9569

MARIA  
FERNANDA  
SANABRIA  
COTO  
(FIRMA)

Firmado digitalmente por  
MARIA FERNANDA  
SANABRIA COTO  
(FIRMA)  
Fecha: 2023.10.22  
08:04:36 -06'00'

## Licencia de publicación



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

### Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Sergio Cubas Gonzalez, con cédula de identidad 115470066, en mi condición de autor del TFG titulado \_\_\_\_\_

Manejo Terapéutico Agudo de la Tromboembolia Pulmonar del paciente con tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio y alto riesgo. Una revisión sistémica

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

#### INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Sergio Cubas Gonzalez

Número de Carné: B99341 Número de cédula: 115470066

Correo Electrónico: scubasg1393@gmail.com

Fecha: 22 Octubre 2023 Número de teléfono: \_\_\_\_\_

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Donato Salas Segura

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Tabla de contenido

Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Carta de revisión filológica.....	v
Licencia de publicación .....	vi
Tabla de contenido.....	vii
Lista de tablas .....	ix
Lista de figuras .....	x
Lista de abreviaturas .....	xi
Resumen .....	xii
Abstract.....	xiii
Capítulo I. Aspectos introductorios .....	1
1.1. Objetivos .....	2
1.1.1. Objetivo general .....	2
1.1.2. Objetivos específicos.....	2
1.2. Metodología .....	2
Capítulo II. Marco teórico .....	4
2.1. Epidemiología de la tromboembolia pulmonar.....	4
2.2. Fisiopatología de la tromboembolia pulmonar .....	4
2.2.1. Compromiso hemodinámico .....	5
2.2.2. Compromiso ventilatorio.....	6
2.3. Estratificación de riesgo de la TEP .....	8
2.3.1. Parámetros de estratificación.....	8
2.3.1.1. Modelos clínicos.....	8

2.3.1.2. Imágenes .....	12
2.3.1.3. Biomarcadores .....	14
2.4. Sistema de clasificación .....	14
2.4.1. TEP riesgo bajo .....	15
2.4.2. TEP riesgo intermedio .....	16
2.4.3. TEP alto riesgo .....	17
2.5. Equipos PERT .....	18
2.6. Opciones terapéuticas .....	19
2.6.1. Anticoagulación.....	19
2.6.2. Trombólisis sistémica.....	20
2.6.2.1. Opciones farmacológicas.....	21
2.6.2.2. Uso de trombolíticos.....	22
2.6.3. Terapia dirigida por catéter .....	24
2.6.4. Trombectomía percutánea .....	25
2.6.5. Embolectomía quirúrgica .....	27
2.7. Manejo del TEP de riesgo intermedio.....	27
2.8. Manejo del TEP de alto riesgo .....	29
Capítulo III. Conclusiones y recomendaciones .....	31
3.1. Conclusiones .....	31
3.2. Recomendaciones.....	32
Bibliografía .....	34

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Escala Pulmonary Embolism Severity Index. ....	10
<b>Tabla 2.</b> Escala de PESI simplificado. ....	11
<b>Tabla 3.</b> Criterios de Hestia .....	12
<b>Tabla 4.</b> Clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar y el riesgo de muerte temprana (en el hospital o 30 días). ....	15
<b>Tabla 5.</b> Escala de BOVA modificada .....	17
<b>Tabla 6.</b> Contraindicaciones de trombólisis sistémica .....	23

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Fisiopatología del efecto de la embolia pulmonar sobre la circulación pulmonar y sistémica .....	6
<b>Figura 2.</b> Hallazgos ecocardiográficos de sobrecarga ventricular derecha.....	13
<b>Figura 3.</b> Algoritmo de manejo de TEP de riesgo intermedio y alto riesgo .....	33

## Lista de abreviaturas

**AngioTAC:** angiografía por tomografía axial computarizada

**BNP:** péptido natriurético tipo B

**BRIHH:** bloqueo de rama izquierda de has de His

**DOAC:** anticoagulante oral directo

**ECO:** ecocardiograma

**ECMO:** oxigenación por membrana extracorpórea

**FDA:** Food and Drug Administration

**FOP:** Foramen Oval Permeable

**GC:** gasto cardiaco

**HBPM:** heparina de bajo peso molecular

**HNF:** heparina no fraccionada

**Pro-BNP:** pro-péptido natriurético tipo B

**PA:** presión arterial

**PAS:** presión arterial sistólica

**PCR:** paro cardiorrespiratorio

**PERT:** Pulmonary Embolism Response Team

**PESI:** Pulmonary Embolism Stratification Index

**rtPA:** activador tisular de plasminógeno recombinante

**SO<sub>2</sub>:** saturación de oxígeno

**sPESI:** Simplified Pulmonary Embolism Stratification Index

**TEP:** tromboembolia pulmonar

**TDC:** terapia dirigida por catéter

**US:** ultrasonido

**VD:** ventrículo derecho

**VI:** ventrículo izquierdo

## Resumen

La tromboembolia pulmonar consiste en la presencia de un trombo en la circulación arterial pulmonar, siendo esta la tercera causa de muerte cardiovascular a nivel mundial. La obstrucción de la circulación pulmonar se traduce en disfunción ventricular derecha e hipoxemia que, de no corregirse de manera correcta, termina en la muerte del paciente.

Para tratar adecuadamente esta enfermedad, una vez hecho el diagnóstico, debe clasificarse según su riesgo, el cual está basado en estudios de imagen y biomarcadores. Cuanto mayor cantidad de estudios indiquen datos de disfunción ventricular derecha, mayor es el riesgo de mortalidad a corto y largo plazo de estos pacientes. De esta manera, se clasifica al paciente en riesgo bajo, riesgo intermedio y alto riesgo. Además, basado en esta clasificación, se debe iniciar el manejo específico del paciente.

Existe una gran cantidad de terapias disponibles para el manejo de pacientes con tromboembolia pulmonar, como anticoagulación, trombólisis sistémica, trombólisis dirigida por catéter, trombectomía y embolectomía quirúrgica. Sin embargo, muchas de estas terapias deben ser usadas de manera correcta para que tengan un impacto positivo sobre el paciente.

A pesar de que existe mucha literatura y estudios en pacientes de riesgo intermedio y alto, en la práctica clínica el manejo de estos es muchas veces poco protocolizado, lo que favorecería un mal desenlace clínico, el cual puede ser prevenible con un mayor orden a la hora de tomar decisiones. Se deben utilizar los medicamentos, dosis y técnicas aprobadas según los múltiples estudios que se han realizado, aunque aún existen temas por definir en el futuro.

## **Abstract**

Pulmonary thromboembolism is the presence of a thrombus in the pulmonary arterial circulation, which is the third cause of cardiovascular death worldwide. Obstruction of pulmonary circulation results in right ventricular dysfunction and hypoxemia that, if not corrected correctly, ends in the death of the patient.

In order to adequately treat this disease, once its diagnosis has been made, it must be classified according to its risk, which is based on imaging studies and biomarkers. The greater the number of studies that indicate right ventricular dysfunction, the greater the risk of short- and long-term mortality of these patients. In this way, the patient is divided into low risk, intermediate risk and high risk, and based on this classification, the specific management of the patient must begin.

There are a large number of therapies available for the management of patients with pulmonary thromboembolism, such as anticoagulation, systemic thrombolysis, catheter-directed thrombolysis, thrombectomy, and surgical embolectomy. However, many of these therapies must be used correctly to have a positive impact on the patient.

Despite there being a lot of literature and studies on intermediate-risk and high-risk patients, in clinical practice the management of these patients is often poorly protocolized, which can favor a poor clinical outcome which can be preventable with a greater order to the time to make decisions.

Approved medications, doses and techniques must be used according to the multiple studies that have been carried out, with still issues to be defined in the future.

## Capítulo I. Aspectos introductorios

La tromboembolia pulmonar (TEP) se define como la obstrucción súbita de la vasculatura arterial pulmonar debido a un trombo que ha embolizado del territorio venoso de miembros inferiores o pélvicos. (1) La clasificación clínica de la gravedad de la TEP aguda se basa en el riesgo estimado de muerte prematura. Además, se ha establecido que la presencia de disfunción ventricular derecha resultante de una sobrecarga de presión aguda es el principal determinante del curso clínico temprano del paciente y del riesgo de un resultado adverso.

En consecuencia, la TEP de alto riesgo, conocida previamente como TEP masiva, se refiere a la presencia de *shock* o hipotensión arterial persistente como resultado de una insuficiencia ventricular derecha manifiesta. Esta es una situación potencialmente mortal, en la que se necesita un tratamiento de reperfusión rápido junto con soporte circulatorio y respiratorio para romper la espiral de deterioro hemodinámico y aumentar las posibilidades de supervivencia. (2)

Más del 95% de los pacientes con TEP aguda se encuentran hemodinámicamente estables en el momento de la presentación, pudiendo dividirse en bajo riesgo o riesgo intermedio, previamente conocido como TEP submasiva. Dentro de este grupo, el siguiente paso desafiante es determinar cuáles pacientes necesitarán hospitalización y posiblemente seguimiento inicial, así como distinguirlos de aquellos que tienen un riesgo realmente bajo y pueden calificar para un alta temprana y tratamiento ambulatorio. Con el fin de ser utilizados como herramientas de estratificación de riesgos para este propósito, los parámetros clínicos iniciales y las puntuaciones de predicción derivadas de ellos deben excluir de manera confiable la enfermedad aguda grave y la presencia de comorbilidad significativa. Asociado a estas puntuaciones, se ha demostrado consistentemente que las pruebas de imagen y laboratorio tienen valores pronósticos aditivos entre sí y con los de los parámetros clínicos. (3)

Además, existe consenso en que el tratamiento de reperfusión inmediata mediante fibrinólisis sistémica está indicado en pacientes que presentan alto riesgo. Esto contrasta con la

controversia sobre que, hasta hace poco, rodeaba el posible beneficio clínico neto de la fibrinólisis en pacientes aparentemente estables con riesgo intermedio. (4)

Se han desarrollado con los años nuevas terapias, como la trombólisis dirigida por catéter o tromboectomía, las cuales han sido desarrolladas como opciones para el manejo de la TEP tanto de alto riesgo como de intermedio, las cuales, de ser utilizadas en el escenario correcto, han demostrado tener impacto positivo sobre los pacientes con esta patología.

## **1.1. Objetivos**

### **1.1.1. Objetivo general**

Describir la fisiopatología y las opciones terapéuticas de la tromboembolia pulmonar aguda de riesgo intermedio y alto, a partir de una revisión sistemática de la literatura.

### **1.1.2. Objetivos específicos**

1. Describir la fisiopatología y clasificación de la tromboembolia pulmonar aguda de riesgos intermedio y alto.
2. Describir ampliamente las opciones terapéuticas agudas del paciente con tromboembolia pulmonar aguda de riesgo intermedio y alto.
3. Proponer un algoritmo de manejo del paciente con tromboembolia pulmonar aguda de riesgo intermedio y alto en hospitales centrales de Costa Rica.

## **1.2. Metodología**

Para la recolección de datos acerca del tema y a fin de cumplir con los objetivos planteados, se consultaron de manera sistemática artículos científicos en las bases de datos electrónicas de *Medline* y *PubMed*. En estas, se consideraron estudios de metaanálisis, estudios observacionales y artículos de revisión, con información actualizada, por lo que se revisaron solo estudios del 2000 hasta la fecha actual. También se consultaron guías internacionales publicadas, así como referencias de los artículos y guías consultados que ampliaran sobre los temas en cuestión.

La búsqueda en la base de datos de *Medline* se realizó únicamente en el idioma inglés y se utilizó el vocabulario MESH empleando los siguientes términos: “pulmonary embolism”, “management of pulmonary embolism”, “massive pulmonary embolism” y “submasive pulmonary embolism”.

Por su parte, la búsqueda en la base de datos de PubMed se realizó en el idioma inglés y se utilizó el vocabulario MESH empleando los siguientes términos: “pulmonary embolism”, “pulmonary embolism pathophysiology”, “pulmonary embolism risk stratification”, “pulmonary embolism management”, “pulmonary embolism thrombolysis”, “catheter guided thrombolysis”, “embolectomy in pulmonary embolism”. La búsqueda se limitó a estudios realizados en pacientes humanos adultos.

## Capítulo II. Marco teórico

### 2.1. Epidemiología de la tromboembolia pulmonar

La embolia pulmonar es la tercera causa de mortalidad por enfermedad cardiovascular, después del infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular. Además, la tasa de incidencia anual de TEP oscila entre 75 y 269 casos por 100 000 personas, como lo demuestran estudios realizados en Europa occidental, América del Norte, Australia y el sur de América Latina. Por su parte, los sujetos de 70 años o más tienen una incidencia de hasta 700 por cada 100 000 personas. (5)

Dado que el riesgo de TEP se duplica aproximadamente cada década después de los 40 años, es de esperar que un número cada vez mayor de personas en las sociedades que envejecen en todo el mundo serán diagnosticadas con esta enfermedad en los próximos años. A pesar de la relevancia epidemiológica de la TEP y su alta mortalidad a corto plazo, una encuesta global que incluyó a más de 7200 encuestados demostró una relativa falta de conciencia pública. (6)

Se ha informado que la mortalidad del TEP de riesgo intermedio es del 3 al 14,2 %, con una tendencia hacia una mortalidad más baja en los registros publicados recientemente. Los resultados positivos recientes son atribuibles al uso más frecuente de heparina de bajo peso molecular en comparación con la heparina no fraccionada, al uso agresivo de terapia trombolítica y a la realización de embolectomía quirúrgica. (7)

Con respecto a la TEP de alto riesgo, se ha demostrado en estudios que esta es del 65% para pacientes con TEP aguda que requirieron reanimación cardiopulmonar, en comparación con el 25% para aquellos que presentaron *shock* cardiogénico. (7) Además, la presencia de disfunción del VD se asocia con un aumento del doble en la mortalidad a 90 días.

### 2.2. Fisiopatología de la tromboembolia pulmonar

El paciente con TEP sufre un compromiso hemodinámico, el cual depende tanto de la obstrucción física del flujo sanguíneo como de la liberación de factores humorales, como la

serotonina. (8) Este compromiso se caracteriza por una disminución del gasto cardíaco, resultado de la falla y dilatación del ventrículo derecho (VD) y un ventrículo izquierdo con llenado subóptimo, pero con contracción vigorosa. (9)

El compromiso hemodinámico tiende a tomar mayor relevancia en el paciente con TEP, por lo que sus clasificaciones y tratamientos se basan en este compromiso. Sin embargo, no se pueden dejar de lado las manifestaciones secundarias a la alteración del intercambio gaseoso. (10)

### **2.2.1. Compromiso hemodinámico**

El ventrículo derecho, un sistema de baja presión, tiene un grosor en su pared de 1-3mm, en comparación con el ventrículo izquierdo, con un grosor de 10 mm (11). El aumento de la presión por la obstrucción aguda del flujo de las arterias pulmonares ocasiona un efecto mecánico que resulta en aumento de la postcarga del VD, sin embargo, también se liberan mediadores vasoactivos, como tromboxano A2 y serotonina, que ocasionan vasoconstricción pulmonar y, por ende, mayor aumento de las resistencias vasculares pulmonares. (1)

El aumento de la postcarga del VD puede ocasionar dilatación ventricular, hipoquinesia, regurgitación tricúspide con dilatación del anillo de la válvula tricúspide y, eventualmente, falla ventricular derecha. (8)

Conforme aumenta el estrés sobre el VD, puede ocurrir isquemia por compresión de la arteria coronaria derecha secundaria al aumento de la presión ventricular, con subsecuente elevación de troponinas por microinfarto miocárdico. La sobrecarga de presión también favorecerá el aumento del péptido natriurético tipo B (BNP) y pro-péptido natriurético tipo B (pro BNP). (4)

El colapso circulatorio y *shock* ocurren al reducirse el gasto cardíaco (GC) del ventrículo izquierdo (VI), el cual ocurre por tres motivos: (a) el flujo transpulmonar del VD al VI está limitado por la obstrucción inducida por el trombo. (b) Ocurre una disminución del flujo proveniente del VD secundario a la falla cardíaca derecha, lo que reduce la precarga del VI.



La hipoxemia no solo es un hallazgo, sino también un marcador de severidad. El estudio de cohorte de Koslow (2020) encontró un aumento en la mortalidad de los pacientes con TEP con falla respiratoria hipoxémica, definida como saturación de oxígeno ( $SO_2$ ) menor a 90%, refractaria a oxígeno suplementario con nasocánula o máscara de Venturi, requiriendo suplementación de oxígeno con fracción inspirada de  $O_2$  ( $FiO_2$ ) mayor a 100%. Además, demostró mejoría de la mortalidad en este tipo de paciente con trombólisis sobre anticoagulación como monoterapia. (15)

La mayoría de los pacientes con TEP se presentarán con hipoxemia, tres factores contribuyen a esta:

1. Para intentar reducir la presión del circuito pulmonar, se da una apertura de vasos que se encuentran cerrados fisiológicamente, evitando el flujo a través de los capilares pulmonares, lo que favorece la aparición de comunicaciones arteriovenosas pulmonares.
2. Alteración en la ventilación perfusión, debido a zonas de menor perfusión por vasoespasmo inducido por histamina y zonas de mala ventilación secundaria a broncoconstricción inducida por liberación de histamina.
3. La reducción del GC resulta en una disminución de la saturación venosa mixta, que exacerba la hipoxemia por alteraciones en la ventilación perfusión. (12)

La obstrucción vascular favorece la aparición de espacio muerto pulmonar, que resulta en vasoconstricción hipóxica e hipercapnia. Estos dos fenómenos ocasionan el aumento de la postcarga del VD como se explicó previamente. (11)

En pacientes que presentan hipoxemia importante, siendo esta mayor que la inestabilidad hemodinámica del paciente, o en pacientes con hipoxemia refractaria a oxigenoterapia, se debe valorar la posibilidad de la presencia de un foramen oval permeable, ya que estudios de autopsias revelan que el 35% de la población tiene la presencia de dicho foramen oval permeable. Esta anomalía anatómica favorece el paso de sangre de cavidades derechas a izquierdas, lo que permite el mejor llenado de VI, previniendo la hipotensión, pero ocurre

una mezcla de sangre desoxigenada con sangre oxigenada que favorece la mayor hipoxemia. (16)

### **2.3. Estratificación de riesgo de la TEP**

Posterior al diagnóstico de TEP, esta debe estratificarse según su riesgo. La mortalidad de la TEP puede ser reducida, si es manejada de manera apropiada, basada en una correcta clasificación y estratificación de riesgo. (17) Además, el estado clínico del paciente, la disfunción ventricular derecha y el daño al miocardio son los principales marcadores de muerte a corto plazo en los pacientes con TEP. (18)

La disfunción ventricular derecha dependerá de manera importante de la presión de la arteria pulmonar. En el momento del diagnóstico de EP, una presión media de la arteria pulmonar  $\geq 30$  mmHg se asocia con un mayor riesgo de hipertensión pulmonar progresiva y una presión media de la arteria pulmonar  $\geq 50$  mmHg se asocia con una supervivencia  $< 20\%$  a los 2 años. (19) No es necesaria la medición de esta para estratificar a un paciente, pero es un determinante de la disfunción ventricular, la cual se puede evaluar de varias maneras.

Múltiples estudios han demostrado que numerosos parámetros clínicos, estudios de imagen y biomarcadores tienen el potencial de pronosticar mortalidad en los pacientes con TEP. Impresiona que la combinación de estos puede estimar el riesgo de muerte en los primeros 30 días. De momento, no existen predictores de riesgo de mortalidad en la primera semana. (20)

#### **2.3.1. Parámetros de estratificación**

##### **2.3.1.1. Modelos clínicos**

Los modelos clínicos basados en información simple de recopilar de la historia del paciente y de sus signos vitales pueden ser utilizados para identificar pacientes con bajo riesgo de mortalidad. Dentro de los más utilizados, se encuentra la escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), la escala PESI simplificado (sPESI) y los criterios de Hestia. (21)

La escala PESI y la escala sPESI se encuentran incluidas en las guías europeas cardiovasculares y en las guías europeas respiratorias como el modelo a utilizarse. La mortalidad a 30 días en pacientes asignados a bajo riesgo con PESI y sPESI es de 1.4% y 1%, respectivamente. (21)

Por su parte, la escala PESI consiste en 11 variables que pueden ser obtenidas al ingreso del paciente y divididas en cinco subgrupos. Pacientes con bajos puntajes tienen baja mortalidad hospitalaria a 30 días, siendo esta de 0-3.5% para pacientes con PESI I - II. En cambio, pacientes con puntajes PESI IV - V tienen una mortalidad a 30 días de hasta 24.5%. (22)

El PESI ha sido validado a fin de utilizarse como herramienta para la toma de decisión de manejo ambulatorio de pacientes con bajo riesgo. Sin embargo, se cuestiona su capacidad de identificar pacientes que ingresan con estabilidad hemodinámica, pero que pueden sufrir deterioro clínico en el tiempo. (23)

No obstante, existen estudios que sí han demostrado que, cuando este puntaje se utiliza en conjunto con pacientes que tienen datos de disfunción ventricular derecha, los puntajes altos IV y V se correlacionan con pacientes con mayores desenlaces adversos y son quienes deben ser monitorizados por mayor posibilidad de deterioro clínico. (21)

**Tabla 1.** Escala Pulmonary Embolism Severity Index.

Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) <sup>10</sup>	
Variable	Puntos
<b>Características demográficas</b>	
Edad	años
Sexo varón	10
<b>Comorbilidad</b>	
Cáncer	30
Fallo cardíaco	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
<b>Hallazgos clínicos</b>	
Frecuencia cardíaca $\geq 110$ /min	20
Presión arterial sistólica $< 100$ mmHg	30
Frecuencia respiratoria $\geq 30$ /min	20
Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$	20
Estado mental alterado	60
SaO <sub>2</sub> $< 90\%$	20
Clases de riesgo	Puntos
Clase I muy bajo	$< 65$
Clase II bajo	66-85
Clase III intermedio	86-105
Clase IV alto	106-125
Clase V muy alto	$> 125$
SaO <sub>2</sub> : saturación arterial de oxihemoglobina.	

Fuente: tomada de tromboembolismo pulmonar. Archivos de Bronconeumología. Balóira V, 2010 (24)

El uso de la escala PESI puede ser impráctico en ambientes como el servicio de emergencias, ya que requiere de múltiples variables y cada una tiene un peso diferente. Se ha intentado facilitar su uso con la escala sPESI, la cual incluye un dominio que cuantifica la edad, dos dominios que utilizan comorbilidades existentes (cáncer y enfermedad cardiopulmonar crónica) y tres dominios que expresan las consecuencias cardiopulmonares de la TEP (PA sistólica, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) (Tabla 2). (25)

El resultado es la suma de cada criterio que tiene un puntaje de 1 cada uno. Una escala de 0 puntos identifica pacientes clasificados como de bajo riesgo a 30 días, en cambio, una

escala  $> 0$  clasifica al paciente como de alto riesgo de muerte y su manejo debe ser intrahospitalario. (26)

No obstante, los estudios han demostrado que el sPESI tiene una utilidad equivalente para predecir pacientes de bajo riesgo, pero no se ha validado su utilidad sola o asociada a marcadores de disfunción ventricular para identificar pacientes con mayor riesgo de deterioro clínico. Su principal utilidad validada en este momento es para el manejo del paciente de manera ambulatoria. (25)

**Tabla 2.** Escala de PESI simplificado.

<b>Criterio</b>	<b>Puntos</b>
Edad $< 80$ años	1
Historia de cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Pas $< 100$ mmHg	1
Frecuencia cardiaca $> 110$ lpm	1
Saturación arterial de oxígeno $< 90\%$	1

*Fuente: tomado y modificado de Riaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria. Roy PM, 2012. (26)*

Los criterios de Hestia son otra herramienta disponible para determinar la posibilidad de manejar un paciente de manera ambulatoria. En esta escala, se responde a 12 preguntas sobre el estado clínico del paciente (Tabla 3). Si la respuesta a todas las preguntas es no, es decir, los criterios de Hestia son negativos, el tratamiento del paciente es domiciliario. Por el contrario, si la respuesta a una de las preguntas es sí, es decir, los criterios de Hestia son positivos, la calificación del paciente es tratamiento hospitalario. La importancia de estos criterios reside en el hecho de que los estudios han demostrado que pacientes con criterios de Hestia negativos que tienen criterios en imágenes de disfunción ventricular derecha y son tratados de manera ambulatoria no tienen mayores tasas de reingreso hospitalario o morbimortalidad asociada a la TEP a 30 días. (26, 27) Por ello, en pacientes con TEP de riesgo intermedio bajo, los criterios de Hestia pueden ayudar a definir el manejo ambulatorio de los pacientes.

**Tabla 3. Criterios de Hestia**

- ¿Está el paciente hemodinámicamente inestable?
- ¿Es necesaria la trombólisis o la embolectomía?
- ¿Sangrado activo o alto riesgo de sangrado?
- Más de 24 horas de suministro de oxígeno para mantener la saturación de oxígeno
- >90%?
- ¿Se diagnostica embolia pulmonar durante el tratamiento anticoagulante?
- ¿Dolor intenso que necesita analgésicos intravenosos durante más de 24 h?
- ¿Razón médica o social para el tratamiento en el hospital por más de 24 horas (infección, malignidad, sin red de apoyo)?
- ¿Tiene el paciente un aclaramiento de creatinina <30 ml/min?
- ¿Tiene el paciente insuficiencia hepática grave?
- ¿La paciente está embarazada?
- ¿El paciente tiene antecedentes documentados de trombocitopenia inducida por heparina?

*Fuente: tomado y modificado de Riaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria. Roy PM, 2012. (26)*

### **2.3.1.2. Imágenes**

Las imágenes se utilizan no solo para el diagnóstico inicial de la TEP, sino para valorar la sobrecarga de volumen del VD. Por su parte, el ecocardiograma (ECO) es un examen no invasivo, fácilmente disponible, para valorar la estructura y función cardíaca. Este permite valorar la disfunción ventricular derecha, además de hallazgos como FOP o presencia de trombos en el lado derecho del corazón; ambos factores asociados con alta mortalidad. (28)

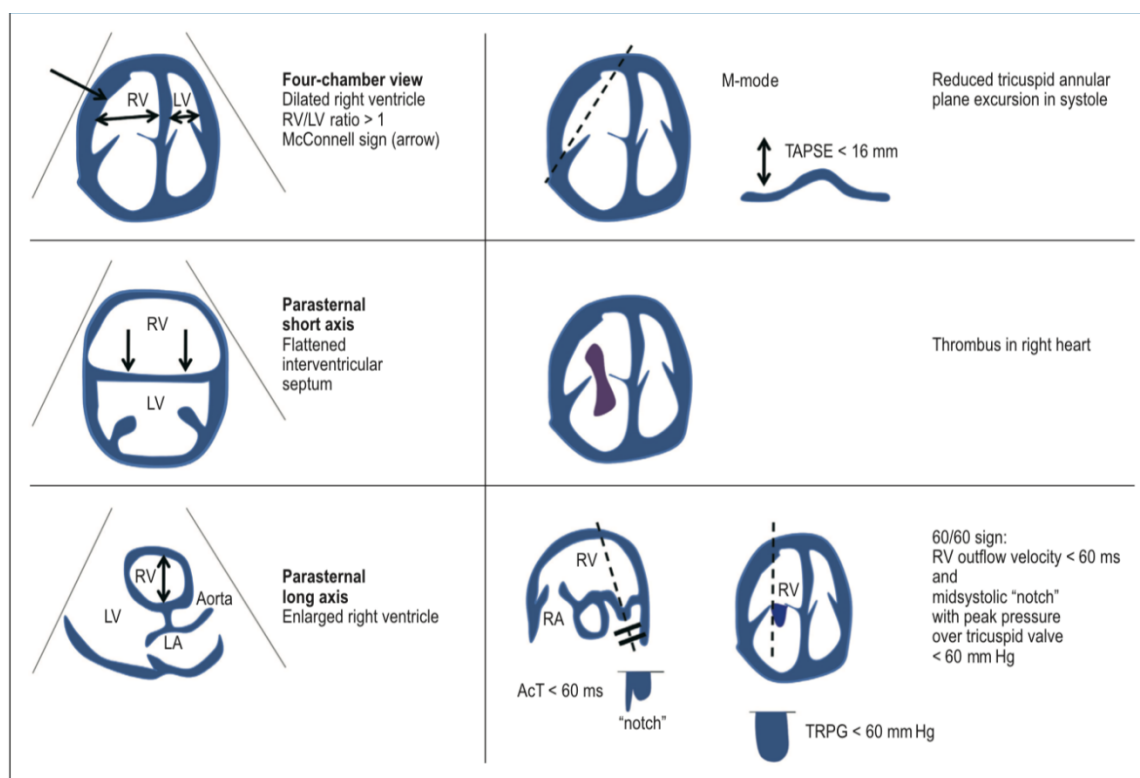
Múltiples metaanálisis sugieren que la presencia de disfunción ventricular derecha en el ECO está asociada a mortalidad a corto plazo en pacientes que se presentan con estabilidad hemodinámica al inicio del cuadro. (29)

La disfunción ventricular derecha puede ser demostrada en el ECO con datos como hipoquinesia de la pared libre del VD o una relación VD a VI al final de la diástole mayor a 0.9 en una vista apical de cuatro cámaras. Es preferible utilizar parámetros cuantitativos sobre los parámetros cualitativos de sobrecarga del ventrículo derecho. (21) El hallazgo de

un TAPSE menor a 16 mm en el ECO se encuentra asociado a peor pronóstico en los pacientes (30).

El angioTAC es otra técnica no invasiva que permite de manera certera valorar el tamaño del ventrículo derecho y la presencia de anomalías. La relación del diámetro del VD/VI mayor a 1 indica dilatación del VD y sugiere disfunción de este. Esta medida está asociada con mayor mortalidad. Además, el desplazamiento del septo interventricular hacia el VI es un marcador de sobrecarga de presión. (28) Finalmente, múltiples estudios han demostrado que el ECO y el angioTAC son equivalentes para el diagnóstico de disfunción ventricular derecha. (31)

**Figura 2.** Hallazgos ecocardiográficos de sobrecarga ventricular derecha.



Fuente: tomado de *Acute Pulmonary Embolism: Its Diagnosis and Treatment From a Multidisciplinary Viewpoint*. Kulka HC, 2021. (38)

### **2.3.1.3. Biomarcadores**

Los biomarcadores de laboratorio también son utilizados para identificar pacientes de alto riesgo. Los más frecuentes son la troponina, el BNP y el pro-BNP.

Múltiples estudios muestran que la elevación de las troponinas son un marcador altamente sensible de mortalidad a corto plazo. Esta relación es constante con diferentes tipos de troponinas y se ha demostrado que el nivel de la troponina no correlaciona con la severidad del cuadro. Debido a esta evidencia, los pacientes con positividad de troponinas deben ser pacientes que se benefician de tratamiento más agresivo. (32)

Los estudios demuestran que, en pacientes con bajos puntajes en escalas como PESI o Hestia y que tienen troponinas positivas, cuentan con peor desenlace clínico, por lo que la decisión del manejo del paciente no puede ser realizada únicamente por escalas, como se ha comentado en secciones previas. (33)

Aproximadamente un tercio de los pacientes que tienen un angioTAC sin datos de disfunción ventricular derecha presentan troponinas positivas, con un mayor riesgo de deterioro clínico, mostrando que el daño miocárdico proviene de otros mecanismos diferentes a la sobrecarga de presión. (34)

El BNP y el pro-BNP son los otros biomarcadores para estratificar pacientes con TEP. La dilatación del VD favorece la liberación de BNP, que promueve relajación de la vasculatura arterial pulmonar y sistémica. Además, múltiples metaanálisis confirman que la presencia de niveles anormales de BNP y pro-BNP se relacionan con seis a siete veces mayor riesgo de fallecer o presentar un pronóstico desfavorable, con mayor riesgo de admisión a UCI y de necesidad de intervención más invasiva. (35)

### **2.4. Sistema de clasificación**

Uno de los parámetros más importantes en el paciente con TEP es la estabilidad hemodinámica. La mortalidad hospitalaria en pacientes con inestabilidad es de 31.8%, en comparación con una mortalidad de 3.4% en pacientes sin inestabilidad al ingreso. (36) Esto

permite diferenciar los pacientes en alto y bajo riesgo, sin embargo, no se tomaría en consideración la disfunción ventricular y su importancia descrita previamente.

Múltiples guías clasifican al paciente en tres grupos basados en su posibilidad de mortalidad a 30 días, tomando en cuenta los diferentes factores de estratificación de riesgo previamente descritos. Los pacientes de alto riesgo son aquellos en los que se observa presencia de hipotensión arterial o *shock*. El riesgo intermedio es definido como pacientes con estabilidad hemodinámica, sin embargo, con presencia de hallazgos sugestivos de afectación del VD (biomarcadores o imágenes). Además, califican como riesgo intermedio los pacientes con escala PESI de III-V o sPESI >0 puntos. Los términos riesgo intermedio y alto han sustituido la nomenclatura antigua de TEP submasivo y masivo, respectivamente. (22)

**Tabla 4.** Clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar y el riesgo de muerte temprana (en el hospital o 30 días).

Riesgo de muerte temprana		Indicadores de riesgo			
		Inestabilidad hemodinámica	Parámetros de severidad de TEP y/o comorbilidades PESI clase III-V o pesi >I	Disfunción del VD en ECO o angioTAC	Elevación de niveles de troponina cardiaca.
<b>Alto riesgo</b>		+	+	+	+
<b>Intermedio</b>	<b>Intermedio alto</b>	-	+	+	+
	<b>Intermedio bajo</b>	-	+	Uno (o ninguno) positivo	
<b>Bajo riesgo</b>		-	-	-	Evaluación opcional

Fuente: tomada y modificada de ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, Konstantinides, 2020. (2)

#### 2.4.1. TEP riesgo bajo

Los pacientes de bajo riesgo se definen como pacientes con estabilidad hemodinámica en ausencia de marcadores clínicos que definen pacientes con riesgo intermedio y alto. No existe un estudio clínico, de imagen o laboratorio que sea superior para determinar el riesgo de descompensación de estos pacientes. (37)

Los pacientes definidos de bajo riesgo a través de los criterios de HESTIA y la escala PESI o SPESI, sin datos de disfunción ventricular derecha o de un trombo en tránsito en VD, pueden ser manejados de manera ambulatoria (38). La mortalidad en estos pacientes es la misma si se manejan intrahospitalario o ambulatorio, por lo que se pueden egresar con anticoagulación y ser valorados en la primera semana por el médico de atención primaria. (37) Al no requerir un manejo agudo, esta revisión sistémica se limitará al manejo de la TEP de riesgo intermedio y alto riesgo.

#### **2.4.2. TEP riesgo intermedio**

El paciente con TEP de riesgo intermedio es aquel con estabilidad hemodinámica con datos de disfunción o dilatación ventricular en imágenes y datos de daño miocárdico (troponina) o disfunción ventricular (BNP o pro-BNP) por biomarcadores. (38)

Los pacientes con riesgo intermedio presentan un dilema terapéutico importante, ya que muestran un mayor riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos, de compromiso hemodinámico y muerte. No obstante, de manera tradicional, la trombólisis se les ha negado a estos pacientes por el riesgo de sangrado. Aunque la posibilidad de deterioro en los próximos siete días posteriores al diagnóstico es de 5.6%. (39)

Debido a esto, las guías europeas dividen al paciente con TEP de riesgo intermedio en dos categorías: riesgo intermedio alto y riesgo intermedio bajo. El riesgo intermedio alto es aquel en el que el paciente presenta datos de disfunción ventricular derecha tanto en imágenes como elevación de biomarcadores. Por su parte, el riesgo intermedio bajo presenta solo uno de estos factores, ya sea solo elevación de biomarcadores o solo disfunción ventricular por imágenes. (40)

Se ha demostrado que pacientes que muestran tanto disfunción ventricular como elevación de marcadores tienen mayor mortalidad hospitalaria y son pacientes en los que las terapias más avanzadas deben ser consideradas. Esta es la razón de separar en dos subcategorías el paciente con TEP de riesgo intermedio. Estos pacientes deben ser vigilados por signos de *shock*, mayor disfunción ventricular y deterioro ventilatorio. (41)

A pesar de este intento por identificar pacientes con mayor riesgo de deterioro, múltiples estudios expresan que los hallazgos de disfunción ventricular pueden ser marcadores insuficientes. Por lo que se han propuesto escalas como la escala BOVA modificada que utiliza parámetros de PA sistólica 90-100 mmHg, elevación de troponinas, disfunción ventricular derecha y taquicardia, para determinar con mayor precisión a los pacientes con riesgo de deterioro. Un puntaje igual o mayor a 4 puntos señala con certeza pacientes con mayor riesgo de muerte hospitalaria. (42)

**Tabla 5.** Escala de BOVA modificada

Variable predictora	Puntos
PAS <100 mmHg	2
Troponina cardiaca I > 0.04 ng/ml	2
Disfunción del ventrículo derecho	2
Frecuencia cardiaca >110 latidos/min	1

Fuente: tomada y modificada de Modified Bova score for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. Keller K, 2015. (42)

Se han propuesto otros factores para predecir el riesgo de descompensación hemodinámica del paciente con TEP. Cambios electrocardiográficos, como la aparición de novo de un BRIHH, inversión de onda T en derivadas V1-V4 y depresión del segmento ST, han sido documentados. Además, la presencia de un Índice de Shock (Frecuencia Cardíaca / PA Sistólica) mayor a uno también ha sido propuesta como factor de riesgo de deterioro. Sin embargo, estos factores aun requieren de estudios para validar su uso. (43)

### 2.4.3. TEP alto riesgo

El TEP de alto riesgo es una condición potencialmente fatal definida como TEP en presencia de lo siguiente:

1. PAS menor a 90 por más de 15 min, un descenso de PAS de más de 40 mmHg por 15 minutos, requerimiento de vasopresores en ausencia de otra causa de *shock*, o
2. *Shock* cardiogénico (oliguria, acidosis láctica, frialdad distal, alteración de la consciencia), o

### 3. Colapso circulatorio, como síncope o paro cardiorrespiratorio (PCR).

La principal causa de muerte de estos pacientes es el bajo gasto cardiaco. Se debe sospechar de TEP en pacientes con inestabilidad hemodinámica acompañada de un aumento de la presión venosa central, habiendo descartado taponamiento pericárdico, infarto agudo de miocardio y neumotórax a tensión. La rápida identificación de estos pacientes, asociada a una pronta terapia de reperfusión, puede mejorar significativamente la mortalidad de estos pacientes. (1, 44)

La TEP es una causa reversible de PCR y siempre debe descartarse en pacientes con paro cardiorrespiratorio de etiología no clara. El 90% de los PCR ocurren en las primeras dos horas de iniciados los síntomas y la mayoría de las veces son los síntomas respiratorios los primeros en aparecer. En estos pacientes, está comprobado que reanimaciones cardiopulmonares prolongadas (60-90 min), acompañadas de terapias de reperfusión, tienen buenos resultados. (45)

#### **2.5. Equipos PERT**

El tratamiento de la TEP se complica debido a una amplia gama de posibles presentaciones y opciones de tratamiento. A diferencia de otras enfermedades cardiovasculares, las opciones de tratamiento para la TEP carecen de un conjunto sólido de evidencia que las respalde y guías definitivas, especialmente cuando se trata de las opciones endovasculares más modernas.

Para mejorar el reconocimiento rápido de la TEP y ofrecer terapia personalizada, algunas instituciones han creado equipos multidisciplinarios de respuesta a la embolia pulmonar (*Pulmonary Embolism Response Teams [PERT]*). Un PERT está compuesto por medios de múltiples especialidades que brindan experiencia diagnóstica y terapéutica en el manejo de la TEP. Los miembros del equipo pueden incluir representantes de neumología, cardiología, cuidados intensivos, radiología intervencionista, cirugía vascular, cirugía cardíaca, radiología de diagnóstico, cardiología no invasiva (como ecocardiografía) y hematología. Además, el PERT puede ser activado por cualquier médico que encuentre a un paciente con

TEP y luego movilizarse rápidamente para crear un plan de tratamiento de consenso adaptado a las características específicas del caso. (46)

Los PERT pueden ser particularmente útiles en pacientes con PE de riesgo intermedio o alto, y la atención por estos ha sido asociada con mejores resultados de mortalidad a 30 días, menores tasas de hemorragia y menor tiempo para anticoagulación terapéutica, en una sola institución. (47) A pesar de la escasez de literatura y la necesidad de más estudios prospectivos sólidos, los PERT han sido respaldados por varias guías y han cambiado el paradigma de la atención de la TEP. (47)

## **2.6. Opciones terapéuticas**

El abordaje terapéutico para la TEP aguda siempre debe constar de tres componentes principales: soporte cardiopulmonar, anticoagulación para prevenir la extensión y la recurrencia, y reperfusión de la AP. La anticoagulación debe iniciarse tan pronto como se sospeche TEP, a menos que el paciente tenga una fuerte contraindicación. Finalmente, la reperfusión de la AP en el paciente indicado debe indicarse de manera expedita.

Primero, se debe iniciar el soporte cardiopulmonar con métodos como oxígeno suplementario y agentes inotrópicos, en el caso de presentarse con datos de disfunción ventricular derecha e hipotensión sostenida. Si el VD no responde adecuadamente con inotrópicos, entonces, se debe considerar seriamente el inicio de medidas complementarias más agresivas, como cirugía u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). (48)

### **2.6.1. Anticoagulación**

En el momento que se confirme el diagnóstico de TEP o si la sospecha es muy alta, se debe iniciar anticoagulación de inmediato. Tradicionalmente, se ha recomendado el uso de terapia anticoagulante parenteral, con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux, como primera línea de tratamiento. Se prefiere el uso de HBPM subcutánea o fondaparinux sobre el uso de HNF intravenosa, ya que es menor el riesgo de sangrado mayor y trombocitopenia inducida por heparina. En el paciente que requiere de trombólisis, se ha utilizado preferencialmente de manera histórica la HNF. (49)

La FDA también ha aprobado el uso de DOAC para la anticoagulación en estos pacientes. El cual ha disminuido la admisión hospitalaria y tiempo de estancia de los pacientes con TEP. Por su parte, el rivaroxabán y el apixabán se pueden utilizar en el manejo agudo, ya que su inicio de acción es en pocas horas; en cambio, el dabigatrán y edoxabán, al igual que la warfarina, requieren de un traslape con terapia anticoagulante previa por mínimo cinco días, por lo cual no pueden ser utilizados en el manejo agudo. (50) Así mismo, es importante definir que los anticoagulantes actúan sobre la cascada de coagulación e inhiben la formación de nuevos trombos, pero no provocan lisis de los trombos presentes.

### **2.6.2. Trombólisis sistémica**

Desde el descubrimiento de la estreptoquinasa en 1933, su uso inicial fue en infarto agudo de miocardio, sin embargo, se ha extrapolado el uso de la trombólisis en pacientes con TEP, siendo utilizada exitosamente por primera vez en esta patología en 1967. Los agentes trombolíticos se unen a la fibrina dentro del trombo y convierten el plasminógeno en plasmina, resultando en una fibrinólisis local con limitada proteólisis sistémica. La trombólisis favorece una disolución rápida del trombo pulmonar, asociando una rápida caída de la presión de la arteria pulmonar, mejorando rápidamente el diámetro del VD, así como su función, lo que repercute positivamente en el VI y mejora los parámetros hemodinámicos del paciente. (51)

Desde los años 80, el consenso predominante es que la trombólisis mejoraba claramente el estado hemodinámico del paciente, sin embargo, se pone en duda su efecto sobre la mortalidad y el efecto a largo plazo que tenía esta terapia. Además, se tenía en claro el riesgo de aumento de sangrado en estos pacientes.

En varios metaanálisis se ha identificado que el uso de trombólisis sistémica tiene un beneficio sobre la mortalidad de los pacientes y con bajas tasas de sangrado, sin embargo, se debe tener una adecuada selección del paciente que recibirá la terapia, de lo contrario, el riesgo de sangrado es mayor que el beneficio de la terapia. Esta reducción de la mortalidad está demostrada en pacientes de alto riesgo y riesgo intermedio con disfunción ventricular derecha. (52, 53)

Múltiples estudios, con diferentes tipos de medicamentos trombolíticos, han demostrado que la combinación de trombólisis más anticoagulación comparada con terapias únicamente con anticoagulación no reduce el riesgo de progresión a hipertensión pulmonar con persistencia de trombos arteriales intrapulmonares. Tampoco se ha notado que haya una mejora sobre la calidad de vida a largo plazo. (52, 54)

La tasa de sangrado mayor secundaria a fibrinolíticos en pacientes con TEP es de 9.2%, siendo el efecto adverso más catastrófico la hemorragia intracraneal que ocurre en el 1.5% de los pacientes que reciben la terapia. Los pacientes deben ser vigilados de manera cercana, previo, durante y posterior a la colocación del medicamento por sangrados en el sitio de infusión, sangrado gastrointestinal, genitourinario e intracraneal. (55)

#### **2.6.2.1. Opciones farmacológicas**

Existen varios medicamentos trombolíticos para el tratamiento de la TEP (51). La FDA ha aprobado el uso de los siguientes:

1. Urokinase: bolo de 4 400 UI/kg, seguido de una infusión de 12 a 24 horas a dosis de 4 400 UI/kg/h.
2. Estreptoquinasa: 250 000 UI en dosis de carga por 30 min, seguido de una infusión de 12 a 24 horas 100 000 UI por hora.
3. Alteplase: 100 mg en infusión por 2 horas, sin necesidad de un bolo inicial.

El tenecteplase, otro trombolítico, no aprobado por la FDA, ha demostrado que puede ser utilizado con dosis en bolo IV, basado en el peso del paciente: 30 mg para < 60 kg, 35 mg para 60-69 kg, 40 mg para 70-79 kg, 45 mg para 80-89 kg, y 50 mg para peso igual o mayor a 90 kg. (53)

El reteplase, una variante de activador tisular de plasminógeno recombinante (rtPA) con un tiempo de circulación más extendido que el alteplase, ha ido adquiriendo más utilidad en los pacientes con TEP y se ha demostrado que su beneficio es mayor que el riesgo de sangrado en estos pacientes. (56)

Los trombolíticos de primera generación son raramente usados hoy en día para el tratamiento TEP. No se encuentran contraindicados, simplemente son menos convenientes porque requieren de regímenes con infusiones prolongadas de 12-24 horas, lo que los convierte en prácticos para su uso, principalmente en pacientes de alto riesgo y *shock*. Los dos trombolíticos más utilizados hoy en día en ensayos clínicos son el alteplase y el tenecteplase. Al ser el alteplase el aprobado por la FDA, es el agente más utilizado y el recomendado en las guías. (53)

El alteplase es un fibrinolítico de segunda generación, el cual es una forma recombinante del activador tisular de plasminógeno que ocurre de manera natural en las células endoteliales. Una ventaja de este sobre otros fibrinolíticos es su activación selectiva de plasminógeno en la presencia de fibrina, limitando sus efectos sistémicos. Además, es metabolizado por hígado y aclarado del plasma en 5 min. (57)

#### **2.6.2.2. Uso de trombolíticos**

La decisión de inicio de trombólisis debe ser expedita. Su mayor beneficio se obtiene en las primeras 48 horas desde el inicio de síntomas, sin embargo, los beneficios de la trombólisis se pueden extender hasta 6 -14 días posterior al inicio de síntomas, siendo su eficacia menor con cada día que pasa sin tratamiento el paciente. (51, 57)

Las dosis de trombolíticos previamente descritas han sido las utilizadas de manera histórica, pero requieren de infusiones prolongadas. Varios estudios han investigado regímenes más cortos y han demostrado tener menor riesgo de sangrado, mayor rapidez en la lisis del coágulo y resultados clínicos similares en comparación con infusiones prolongadas. Las guías europeas aprueban el uso de alteplase a una dosis de 0.6 mg/kg (dosis máxima de 50 mg) a pasarse en 15 min, ya que tiene la misma eficacia que la dosis de 2 horas. En caso de no contar con alteplase, se puede utilizar uroquinasa dosis de 3 millones de UI en 2 horas, o estreptoquinasa, dosis de 1.5 millones de unidades en infusión de 2 horas, sin estar recomendadas estas opciones en las guías. (58)

A parte de seleccionar el momento de inicio y la dosis por utilizar, se deben considerar las contraindicaciones para iniciar la terapia trombolítica descritas en la tabla 6.

**Tabla 6.** Contraindicaciones de trombólisis sistémica

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad intracraneal estructural</li> <li>• Hemorragia intracraneal previa</li> <li>• Evento cerebrovascular isquémico en los tres meses previos</li> <li>• Cirugía cerebral o espinal reciente</li> <li>• Traumatismo craneoencefálico reciente con fractura o daño cerebral.</li> <li>• Diátesis hemorrágica</li> <li>• Neoplasia intracraneal maligna</li> <li>• Sospecha de disección aórtica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA sistólica mayor a 180 mmHg</li> <li>• PA diastólica mayor a 110 mmHg</li> <li>• Sangrado interno reciente (no intracraneal)</li> <li>• Cirugía reciente</li> <li>• Procedimiento invasivo reciente.</li> <li>• Evento cerebrovascular isquémico hace más de 3 meses</li> <li>• Uso de anticoagulación crónica</li> <li>• reanimación cardiopulmonar prolongada (mayor a 10 minutos)</li> <li>• Pericarditis o derrame pericárdico.</li> <li>• Retinopatía diabética</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Edad mayor a 75 años</li> <li>• Peso corporal i menor a 60 kg.</li> <li>• Raza negra</li> <li>• Punciones vasculares no compresibles</li> <li>• Demencia</li> </ul>

*Fuente: tomado y modificado de Alteplase for the Treatment of Pulmonary Embolism: A Review. Peters N. 2015 (57)*

Es importante anotar que el uso de alteplase debe ser en conjunto con la anticoagulación y no ser un sustituto de esta. Tradicionalmente, se recomienda el uso de heparina no fraccionada, sobre el uso heparina de bajo peso molecular, debido a que la infusión de HNF puede ser suspendida y reiniciada; en cambio, la HBP, al ser subcutánea, puede tener un inicio de acción más errático y una duración de acción prolongada. (57). Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que, en pacientes con HNF y trombólisis, tienen más riesgo de sangrado mayor (3-6%) en comparación con pacientes que no son trombolizados.

Pero no existen estudios que comparen directamente ambos para poder dar una recomendación. (55)

En la práctica habitual, existen dos protocolos para la aplicación de la alteplase. En las guías americanas, se debe suspender la bomba de infusión de HNF previo al inicio de la trombólisis y esta se reinicia posterior a la trombólisis cuando el TTPa es menor a 80 segundos. Sin embargo, en guías europeas, se tiende a mantener la infusión durante la trombólisis. Pero no hay comparaciones entre estos protocolos para favorecer la recomendación de uno sobre el otro. (59)

A pesar de lo descrito anteriormente, existe mucha experiencia clínica en la aplicación de trombólisis con la aplicación de HBPM previa. La experiencia es más limitada con trombólisis con uso de DOAC previo, sin embargo, no existe contraindicación de trombólisis, con la recomendación de inicio de HNF a la hora de la siguiente dosis del DOAC. (51)

### **2.6.3. Terapia dirigida por catéter**

La terapia de revascularización con catéteres ha emergido como una potencial alternativa a la trombólisis sistémica en pacientes con TEP de riesgo intermedio y alto que poseen indicación de esta. Sus tasas de éxito son mayores al 85% y complicaciones por el procedimiento menores a 5%. (76) . Debido a que estas terapias utilizan una fracción de la dosis de trombolítico, se han utilizado como alternativa para pacientes con ciertas contraindicaciones para trombólisis sistémica, así como en pacientes con trombólisis sistémica fallida. (60)

La terapia dirigida por catéter (TDC) utiliza catéteres para liberar el agente trombolítico de manera local y puede ser aplicada de dos maneras: TDC estándar o TDC asistida por US. El uso de TDC favorece infusiones de 1-2mg/h administrándose en el sitio de oclusión. (61)

En la TDC estándar, se colocan catéteres para infusión en la arteria pulmonar, ya sea unilateral o bilateral, dependiendo de la distribución de los trombos en el paciente. Los dos

catéteres más utilizados son el Cragg-McNamara (Medtronic) y el catéter Uni-Fuse (Angiodynamics). Los estudios demuestran estabilización hemodinámica, disminución de la presión de la arteria pulmonar y supervivencia en 86% de pacientes con TEP de alto riesgo, y en 97% con pacientes de riesgo intermedio. (62)

El agente más utilizado para la trombólisis local es el alteplase. Se utilizan dosis de 0.5-1 mg/h durante un periodo de tiempo variable entre 15-24 horas. Además, similar a la trombólisis sistémica, se debe vigilar por sangrado. (63)

La TDC asistida por US está comercialmente disponible es el Sistema Endovascular EkoSonic. Este sistema basado en catéter genera energía ultrasónica que facilita la trombólisis dirigida y con necesidad de menor dosis. El mecanismo de acción se crea, ya que la energía ultrasónica desorganiza las fibras de fibrina, aumentando el área superficial del trombo, lo que facilita que se muestren más sitios de receptor de plasminógeno, favoreciendo la actividad del agente lítico. (64)

Así mismo, la TDC asistida por US ha sido comparada con pacientes que reciben únicamente terapia anticoagulante como tratamiento y se ha demostrado con significancia estadística que tiene mayor mejoría en la imagen de ECO sobre la relación del VD/VI y mayor disminución en la presión de la arteria pulmonar. (63, 65). También se ha demostrado que las tasas de sangrado mayor con esta terapia son de 2.3%, menor que las tasas de trombólisis sistémica. (60)

A pesar de que la TDC asistida por US tiene muy buenos resultados, el estudio SUNSET, un estudio muy reciente, comparó TDC estándar versus TDC asistida por US, y demostró que no hay diferencia tanto en resultados hemodinámicos como en sangrado entre estas dos terapias. (66)

#### **2.6.4. Trombectomía percutánea**

La trombectomía percutánea ofrece la ventaja teórica de remover de manera inmediata el trombo y restaura de manera expedita el flujo pulmonar. Las dos terapias existentes son la

trombectomía por succión, en la cual el catéter es acoplado a un aspirador de presión negativa y la trombectomía mecánica (manual). (61)

Esta terapia no es tan sencilla como únicamente introducir un catéter y aplicar succión en la arteria pulmonar. El material aspirado obtenido mediante extracción con catéter suele revelar una mezcla de trombos agudos y restos más antiguos y organizados. El arrastre de este último a través de un pequeño catéter o mediante succión es difícil de conseguir. Como tal, los objetivos de la trombectomía mecánica con catéter están dirigidos principalmente a eliminar o modificar el trombo proximal de una manera que reclute rápidamente más ramas arteriales lobares y segmentarias, aumentando el área del árbol arterial y, por lo tanto, reducir el efecto de la presión de la PA y la consiguiente fisiopatología de la presión sobre el VD. (65)

Los dispositivos de trombectomía por succión disponibles actualmente son el sistema Indigo (Penumbra), el catéter Aspirex (Straub Medical) y el sistema AngioVac (Angiodynamics). Pero existe escasa evidencia clínica para estos dispositivos. El sistema Indigo se ha evaluado en pocos estudios, demostrando disminución en la relación VD/VI a las 48 horas. Por su parte, las descripciones del uso del catéter Aspirex y del sistema AngioVasc se limitan en gran medida a series de casos. (61, 67)

La trombectomía mecánica se realiza con el catéter FlowTrievers (Inari Medical). El principal mecanismo de acción es la aspiración manual del trombo. Además, se pueden implementar discos de nitinol en el trombo para interrumpirlo mecánicamente y facilitar la recuperación de este. La sangre aspirada se puede filtrar a través del dispositivo FlowSaver y devolverse al paciente. La evidencia clínica para el sistema FlowTrievers hasta la fecha consiste en un estudio que demostró mejoría en la relación VD/VI. (68)

Existe una terapia por catéter que combina la aspiración con liberación de medicamento trombolítico con trombopasiración. Esta terapia denominada Rheolysis está disponible con el catéter AngioJet (Boston Scientific). El catéter emite una corriente de solución salina o trombolítica a alta velocidad, cuyo objetivo es fragmentar mecánicamente el trombo y al mismo tiempo, según el principio de Bernoulli, crear también una zona de baja presión cerca de la punta del catéter para facilitar la trombectomía del material roto. Sin embargo, esta

terapia tiene pocos estudios, en ellos se han observado tasas preocupantes de bradicardia, hipotensión e hipoxemia, presumiblemente relacionadas con la liberación de agentes neurohormonales como la adenosina, lo que llevó a la FDA a desaprobar su uso en TEP.

### **2.6.5. Embolectomía quirúrgica**

La embolectomía quirúrgica fue descrita por primera vez en 1924, mucho antes de que se reconociera la anticoagulación como terapia médica. Hoy en día, se reserva para escenarios clínicos específicos. Estos generalmente incluyen inestabilidad hemodinámica con apoyo simultáneo de inotrópicos o vasopresores con contraindicaciones para la trombólisis, trombólisis fallida y coágulo en tránsito paradójico que queda atrapado dentro de una comunicación interauricular o un FOP. (64)

Las tasas de mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía varían según la literatura y dependen en gran medida de la inestabilidad del paciente, presencia de paro cardiopulmonar antes de la cirugía y la experiencia general en el centro. Pacientes operados en centros con alta experiencia tienen una mortalidad de 11%.<sup>25</sup> Sin embargo, en pacientes con *shock* severo, la mortalidad asciende al 30% y en pacientes con historia de paro cardiorrespiratorio hasta del 59 al 74%. (69)

Los pacientes con TEP aguda corren el riesgo de sufrir una descompensación repentina durante la inducción de la anestesia general, debido a la pérdida del tono vascular y la posterior hipotensión y pérdida del gasto cardíaco. Este riesgo se puede abordar o mitigar preparando las ingles bilaterales para un acceso vascular rápido o iniciando terapia ECMO antes de la inducción. (48)

### **2.7. Manejo del TEP de riesgo intermedio**

La anticoagulación sigue siendo la piedra angular del tratamiento de los pacientes con TEP de riesgo intermedio, y no existen recomendaciones claras sobre el anticoagulante de elección. (40)

Los beneficios de la trombólisis (sistémica o dirigida por catéter) en comparación con la anticoagulación sola en la TEP de riesgo intermedio siguen siendo controvertidos. Si bien los pacientes con TEP de alto riesgo tienen mejoría en las tasas de mortalidad con trombólisis, su beneficio en pacientes con TEP de riesgo intermedio no se ha definido claramente. Ciertos estudios han demostrado mejoría en los parámetros hemodinámicos, pero no mejoría en la mortalidad, además, se ha demostrado aumento en las tasas de sangrados mayores. (40, 54, 55) Por lo tanto, en pacientes con TEP de riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto, no se recomienda el uso rutinario de trombólisis sistémica primaria.

Como se describió en el capítulo de estratificación de la TEP, los pacientes con TEP de riesgo intermedio alto son más proclives a descompensación y deterioro hemodinámico en las horas a días posteriores a los inicios de síntomas. En el momento del deterioro clínico de los pacientes con TEP de riesgo intermedio alto, se recomienda el inicio de la terapia de reperfusión de rescate. Esto puede ser en forma de trombólisis sistémica, trombólisis dirigida por catéter o embolectomía quirúrgica. Además, se define deterioro clínico en caso de hipotensión por más de 15 minutos o si el paciente tiene alguna de las siguientes características de descompensación: disfunción sistólica del VD de moderada a grave, taquipnea o hipoxemia de moderada a grave, carga embólica extensa o comorbilidades cardiovasculares, esto lo justifica una intensificación de la atención. (40, 70)

Aunado a lo anterior, se ha demostrado que, para disminuir el riesgo de sangrado, se puede considerar la reducción de dosis de alteplase en pacientes seleccionados con TEP de riesgo intermedio alto. El uso de dosis reducida de alteplase ha mostrado una reducción sostenida de la presión de la arteria pulmonar a los 28 meses mediante ecocardiografía, pero no afectó las tasas de mortalidad, la disnea residual o la disfunción del VD en pacientes a largo plazo. (71)

Por lo tanto, la recomendación actual para los pacientes clasificados de riesgo intermedio alto es monitoreo cercano en los próximos días y de presentarse datos de deterioro clínico o descompensación, se debe iniciar trombólisis sistémica, idealmente a dosis reducida de 0.6 mg por kilo, dosis máxima de 50 mg.

La trombólisis sistémica con alteplase sigue siendo la principal terapia en pacientes sin contraindicación para esta. La TDC puede llegar usarse con mayor frecuencia en el futuro. Pero las lagunas de conocimiento en áreas de tiempo hasta la colocación del catéter, datos de mortalidad, costos y resultados clínicos en comparación con la anticoagulación desafían su uso rutinario en la práctica clínica, especialmente en pacientes con TEP de riesgo intermedio. (70)

## **2.8. Manejo del TEP de alto riesgo**

El manejo inicial, como en todo paciente con TEP, consiste en iniciarle anticoagulación. La HNF IV es el tratamiento inicial preferido en la TEP de alto riesgo debido a su efecto rápido y porque puede ajustarse fácilmente si se administra terapia trombolítica. El nivel de tiempo de tromboplastina parcial activada se debe evaluar cada 46 horas y se debe medir después de la dosis de carga. Sin embargo, como se comentado, la aplicación de HBPM ha sido utilizada de manera exitosa. (72)

En todos los pacientes con TEP de alto riesgo, está indicada la terapia con fibrinólisis sistémica para revertir el compromiso hemodinámico, la disfunción ventricular y anomalías del intercambio gaseoso. Se debe combinar la terapia trombolítica más la anticoagulación, ya que la terapia anticoagulante por sí sola probablemente no logrará reducir la obstrucción circulatoria causada por el émbolo. (73) Para pacientes con inestabilidad hemodinámica persistente, a pesar de la trombólisis o en pacientes con contraindicaciones iniciales para la trombólisis sistémica, la alternativa es el uso de terapia dirigida por catéter. (72)

La embolectomía quirúrgica se recomienda en pacientes de alto riesgo en los que ha fracasado el tratamiento trombolítico o que tienen contraindicaciones para la trombólisis o los anticoagulantes. (49) Además de la terapia médica, en estos pacientes, es vital el apoyo hemodinámico. El agente óptimo para el soporte hemodinámico de pacientes con TEP de alto riesgo debe aumentar la función del VD a través de efectos inotrópicos positivos y, al mismo tiempo, mantener la presión de perfusión arterial sistémica.

La noradrenalina, la epinefrina y la dopamina tienen mecanismos de acción duales como inotrópicos y vasopresores y, por lo tanto, pueden preferirse en el tratamiento inicial de pacientes con TEP de alto riesgo. Así mismo, es posible que se requieran inotrópicos como la dobutamina para aumentar el gasto cardíaco, pero también pueden causar hipotensión arterial sistémica. En estos casos, puede ser necesaria la adición de un vasopresor para apoyar la perfusión del órgano terminal mientras se administran inotrópicos.

En otros pacientes con TEP con taquicardia persistente, un vasopresor primario como la vasopresina o la fenilefrina puede ser lo más apropiado para evitar una mayor aceleración de la frecuencia cardíaca. Aunque los vasodilatadores pulmonares tienen el beneficio teórico de reducir la resistencia vascular pulmonar y mejorar la función del VD, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de óxido nítrico inhalado en pacientes con TEP no demostró ningún beneficio en el criterio de valoración principal de recuperación completa del VD y normalización de la función cardíaca, así como mejoría de la disnea. (74)

La ECMO está indicada para soporte hemodinámico y ventilatorio en pacientes con insuficiencia grave del VD y *shock* cardiogénico refractario. Típicamente, la ECMO se ha utilizado como medida provisional hasta que se pueda instaurar una terapia avanzada, como la embolectomía quirúrgica, sin embargo, estudios más recientes demuestran que los pacientes se pueden recuperar solo con anticoagulación. Además, es importante que la trombólisis sistémica sea intentada previo a la canulación con ECMO, ya que la colocación reciente de cánulas es considerada en ocasiones una contraindicación para trombólisis sistémica. (73, 75)

En el caso de paro cardiorrespiratorio inminente o presentación con paro cardiorrespiratorio, las guías recomiendan la trombólisis asociada a una reanimación cardiopulmonar prolongada (60-100 minutos). No existen estudios que comparen el mejor esquema de infusión en este escenario, sin embargo, el esquema recomendado es alteplase en dosis de 0.6 mg/kg, máximo 50 mg, en una bolo de 15 minutos.

## Capítulo III. Conclusiones y recomendaciones

### 3.1. Conclusiones

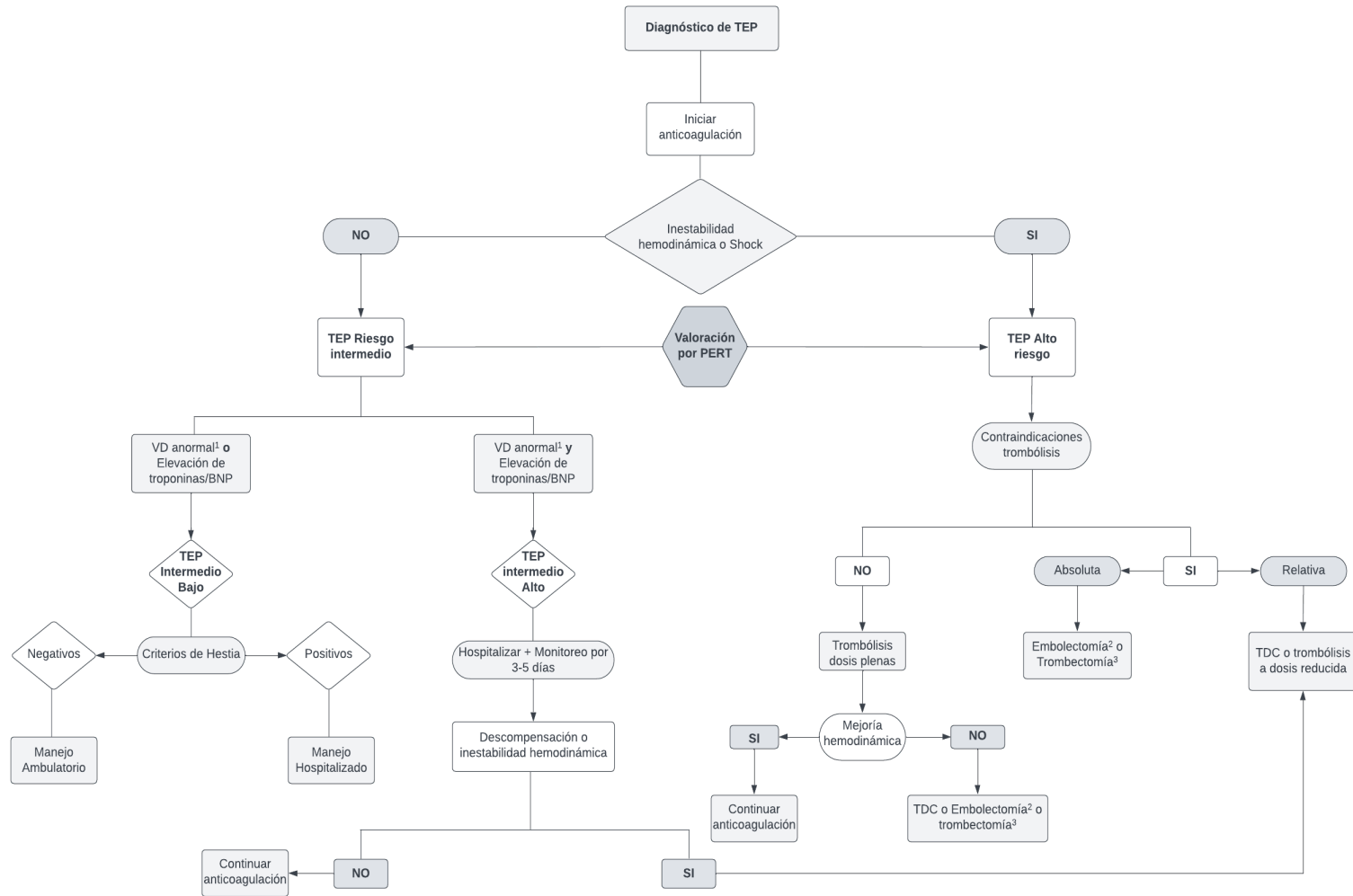
1. La TEP es una enfermedad con alta incidencia y mortalidad a nivel mundial, por lo que todo médico debe tener conocimiento sobre el abordaje inicial de la patología.
2. La mortalidad del paciente con TEP está directamente relacionada al compromiso hemodinámico del paciente, el cual es secundario a la sobrecarga ventricular derecha ante la obstrucción del flujo en la circulación colateral.
3. El compromiso del intercambio gaseoso en un paciente también es relevante, ya que el deterioro ventilatorio es un criterio de un manejo médico más avanzado en el paciente con TEP.
4. La estratificación del riesgo de mortalidad del TEP es esencial para un abordaje terapéutico correcto y permite la toma de decisiones basadas en la literatura y guías.
5. Existen varios modelos clínicos para determinar el riesgo de mortalidad de los pacientes, sin embargo, el único validado que permite entender el riesgo de mortalidad y descompensación es la escala PESI; mientras que otras escalas como el sPESI o los criterios de HESTIA tienen mejor utilidad para decidir el manejo ambulatorio de un paciente.
6. Está demostrado que la presencia de disfunción ventricular derecha en imágenes como ecocardiograma o angioTAC está relacionada con mayor riesgo de deterioro clínico y peor pronóstico, por lo cual todo paciente debe tener una valoración imagenológica posterior al diagnóstico de TEP.
7. La positividad de biomarcadores como troponinas y BNP son marcadores de mal pronóstico y mayor mortalidad, además, en conjunto con las imágenes, deben definir el riesgo y manejo de los pacientes con estabilidad hemodinámica.
8. Los pacientes de riesgo intermedio bajo únicamente requieren de tratamiento con anticoagulación y pueden ser manejados de manera ambulatoria.
9. Los pacientes de riesgo intermedio deben subdividirse en riesgo intermedio alto e intermedio bajo, ya que los pacientes de riesgo intermedio alto tienen mayor posibilidad de deterioro clínico en los próximos días posterior al diagnóstico.

10. Existen múltiples terapias disponibles para el manejo de la TEP, siendo la anticoagulación el pilar para todos los pacientes.
11. La trombólisis sistémica es útil para disminuir la carga trombótica de los pacientes, pero, a expensas de tasas de sangrado mayor no despreciables, por lo cual la elección de esta terapia debe ser en pacientes con mayor beneficio que riesgo.
12. Existen dosis reducidas de alteplase estudiadas que han demostrado ser más efectivas y de menor riesgo de sangrado en ciertas condiciones como paro cardiorrespiratorio o pacientes de riesgo intermedio alto que requieren trombólisis.
13. Existen múltiples terapias de trombólisis dirigida por catéter que han demostrado tener los mismos beneficios hemodinámicos que la trombólisis sistémica, con menores tasas de sangrado, sin embargo, no hay estudios que comparen directamente ambas terapias para definir una superioridad de una sobre la otras.
14. Terapias como la trombectomía y embolectomía han demostrado ser eficaces en pacientes con contraindicación para la trombólisis o falla a la misma, no obstante, sus beneficios se han visto en centros con experiencia clínica en estas terapias.
15. Los pacientes con TEP de riesgo intermedio bajo se manejan con anticoagulación y, a pesar de poseer criterios de disfunción ventricular derecha, pueden ser manejados de manera ambulatoria en caso de no cumplir con criterios de Hestia.
16. Los pacientes con TEP de riesgo intermedio alto cuentan con alta posibilidad de tener deterioro en los próximos cinco días posteriores al diagnóstico, por lo cual deben mantenerse hospitalizados y con monitorización cercana. Si el paciente sufre descompensación o inestabilidad hemodinámica, se beneficia de trombólisis, ya sea sistémica o dirigida por catéter.
17. En casos de TEP de alto riesgo, se debe ofrecer trombólisis a todo paciente, siempre tomando en cuenta las contraindicaciones para esta. En caso de estar contraindicada, se debe valorar apoyo hemodinámico y buscar la mejor opción terapéutica para este paciente.

### **3.2. Recomendaciones**

Como parte de las recomendaciones, en la figura 3, se presenta un flujograma para el manejo del paciente con TEP de riesgo intermedio y alto basado en la literatura revisada.

Figura 3. Algoritmo de manejo de TEP de riesgo intermedio y alto riesgo



## Bibliografia

1. Moorjani N, Price S. Massive Pulmonary Embolism. *Cardiology Clinics*. 2013 Nov;31(4):503–18.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020 Jan 21;41(4):543–603.
3. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism: Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008 Apr;117(13):1711–6.
4. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Mar;67(8):976–90.
5. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden. *ATVB*. 2014 Nov;34(11):2363–71.
6. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G, et al. Global public awareness of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Aug;13(8):1365–71.
7. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Feb;57(6):700–6.
8. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I: Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2726–9.
9. Bowers T, Goldstein JA. Hemodynamic compromise in pulmonary embolism: “A tale of two ventricles.” *Cathet Cardio Intervent*. 2021 Feb;97(2):299–300.
10. Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration*. 2019;98(3):253–62.

11. Rali PM, Criner GJ. Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):588–98.
12. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(2):94–107.
13. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000 Oct;48(1):23–33.
14. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, et al. Hypoxemia in Acute Pulmonary Embolism. *Chest*. 1985 Dec;88(6):829–36.
15. Gupta R. Reappraising Thrombolytic Therapy and Risk Stratification for Acute Pulmonary Embolism: Where Does Hypoxemia Fit In? *The American Journal of the Medical Sciences*. 2020 Aug;360(2):107–8.
16. Liew J, Stevens J, Slatore C. Refractory Hypoxemia in a Patient with Submassive Pulmonary Embolism and an Intracardiac Shunt: A Case Report and Review of the Literature. *TPJ*. 2018 Jun;22(2):17–061.
17. Zhai Z, Wang D, Lei J, Yang Y, Xu X, Ji Y, et al. Trends in risk stratification, in-hospital management and mortality of patients with acute pulmonary embolism: an analysis from the China pUlmonary thromboembolism REgistry Study (CURES). *Eur Respir J*. 2021 Oct;58(4):2002963.
18. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 24;8(10):1382–92.
19. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *Medical Journal of Australia*. 2019 Jul;211(2):82–7.
20. Moumneh T, Wells PS, Miranda S. Risk Stratification of Pulmonary Embolism. *Critical Care Clinics*. 2020 Jul;36(3):437–48.
21. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):404–12.

22. Natanzon SS, Fardman A, Chernomordik F, Mazin I, Herscovici R, Goitein O, et al. PESI score for predicting clinical outcomes in PE patients with right ventricular involvement. *Heart Vessels*. 2022 Mar;37(3):489–95.
23. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2006 Feb 1;27(4):476–81.
24. Baloira Villar A, Ruiz Iturriaga LA. Tromboembolismo pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*. 2010 Jan;46:31–7.
25. 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.
26. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *European Heart Journal*. 2021 Aug 31;42(33):3146–57.
27. Hendriks SV, Klok FA, den Exter PL, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HMA, et al. Right Ventricle-to-Left Ventricle Diameter Ratio Measurement Seems to Have No Role in Low-Risk Patients with Pulmonary Embolism Treated at Home Triaged by Hestia Criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):138–41.
28. Chowdhury JM, Brown P, Kasarabada A. Risk stratification of pulmonary embolism. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2023 Sep;29(5):363–9.
29. Prosperi-Porta G, Ronksley P, Kiamanesh O, Solverson K, Motazedian P, Weatherald J. Prognostic value of echocardiography-derived right ventricular dysfunction in haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022 Dec 31;31(166):220120.
30. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Cieurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014 Jun;7(6):553–60.
31. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart*. 2019 Dec;105(23):1785–92.
32. 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.

33. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2019 Mar 14;40(11):902–10.
34. Cennamo E, Valli G, Riead EKM, Casalboni S, Papisidero ID, De Marco F, et al. Utility of Combining High-Sensitive Cardiac Troponin I and PESI Score for Risk Management in Patients with Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Medicina*. 2023 Jan 17;59(2):185.
35. Janisset L, Castan M, Poenou G, Lachand R, Mismetti P, Viallon A, et al. Cardiac Biomarkers in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Medicina*. 2022 Apr 14;58(4):541.
36. Casazza F, Becattini C, Bongarzone A, Cuccia C, Roncon L, Favretto G, et al. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thrombosis Research*. 2012 Dec;130(6):847–52.
37. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan 1;25:107602961985303.
38. Kulka HC, Zeller A, Fornaro J, Wuillemin WA, Konstantinides S, Christ M. Acute Pulmonary Embolism: Its Diagnosis and Treatment From a Multidisciplinary Viewpoint. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2023 Oct 15]
39. Goldhaber SZ. PEITHO Long-Term Outcomes Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Mar;69(12):1545–8.
40. Machanahalli Balakrishna A, Reddi V, Belford PM, Alvarez M, Jaber WA, Zhao DX, et al. Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. *Medicina*. 2022 Aug 30;58(9):1186.
41. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015 Apr 1;70(4):333–8.

42. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Modified Bova score for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Neth J Med*. 2015 Nov;73(9):410–6.
43. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Santos-Martínez LE. Tromboembolia pulmonar aguda de riesgo intermedio-alto: redefiniéndose mejor con el apoyo de los equipos de respuesta rápida en tromboembolia pulmonar. *ACM*. 2019 Sep 25;89(1):1778.
44. Mehta N, Sekhri V, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and submassive pulmonary embolism. *Am J Ther*. 2013;20(6):664–75.
45. Laher AE, Richards G. Cardiac arrest due to pulmonary embolism. *Indian Heart Journal*. 2018 Sep;70(5):731–5.
46. Root C, Dudzinski D, Zakhary B, Friedman O, Sista A, Horowitz J. Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT). *JMDH*. 2018 Apr;Volume 11:187–95.
47. Rivera-Lebron BN, Rali PM, Tapson VF. The PERT Concept. *Chest*. 2021 Jan;159(1):347–55.
48. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *ATCS*. 2020;26(2):65–71.
49. Jaff MR, McMurtry 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.
50. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med (Lond)*. 2019 May;19(3):243–7
51. Kaplovitch E, Shaw JR, Douketis J. Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Critical Care Clinics*. 2020 Jul;36(3):465–80.
52. Jenkins PO, Sultanzadeh J, Bhagwat M, Jenkins PF. Should thrombolysis have a greater role in the management of pulmonary embolism? *Clin Med (Lond)*. 2009 Oct;9(5):431–5.
53. Tapson VF, Friedman O. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: Who and How. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2017 Sep;20(3):162–74.

54. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Mar;69(12):1536–44.
55. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage: A Meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414.
56. Ghobadi H, Amirajam Z, Habibzadeh A. Successful Treatment of Massive Pulmonary Thromboembolism with Reteplase: Case Series. *Tanaffos*. 2018 Jan;17(1):53–6.
57. Peters NA, Paciullo CA. Alteplase for the Treatment of Pulmonary Embolism: A Review. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2015 Oct;37(4):258–72.
58. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2012 Feb;141(2):e419S-e496S.
59. Bradford MA, Lindenauer PK, Walkey AJ. Practice patterns and complication rates of thrombolysis for pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Oct;42(3):313–21.
60. Mostafa A, Briasoulis A, Shokr M, Briasouli AA, Panaich S, Grines C. Ultrasound Accelerated Thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism: A systematic review and proportion meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016 May;211:27–30.
61. Kochar A, Bergmark BA. Catheter-directed interventions for pulmonary embolism. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2022 Sep 29;11(9):721–7.
62. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015 Sep;148(3):667–73.
63. 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.

64. Jolly M, Phillips J. Pulmonary Embolism. *Surgical Clinics of North America*. 2018 Apr;98(2):279–92.
65. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-Based Reperfusion Treatment of Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2011 Nov 8;124(19):2139–44.
66. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel K, McDaniel M, Rivera-Lebron BN, et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021 Jun;14(12):1364–73.
67. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ, et al. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021 Feb;14(3):319–29.
68. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019 May;12(9):859–69.
69. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of Pulmonary Embolectomy. *The American Journal of Cardiology*. 2007 Feb;99(3):421–3.
70. Furfaro D, Stephens RS, Streiff MB, Brower R. Catheter-directed Thrombolysis for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Annals ATS*. 2018 Feb;15(2):134–44.
71. 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.
72. Handal-Orefice RC, Moroz LA. Pulmonary embolism management in the critical care setting. *Seminars in Perinatology*. 2019 Jun;43(4):205–12.
73. Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Nov;76(18):2117–27.
74. Kline JA, Puskarich MA, Jones AE, Mastouri RA, Hall CL, Perkins A, et al. Inhaled nitric oxide to treat intermediate risk pulmonary embolism: A multicenter randomized controlled trial. *Nitric Oxide*. 2019 Mar;84:60–8.

75. Ghoreishi M, DiChiacchio L, Pasrija C, Ghazi A, Deatrick KB, Jeudy J, et al. Predictors of Recovery in Patients Supported With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Massive Pulmonary Embolism. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020 Jul;110(1):70–5.