



Preguntas y respuestas

Tromboembolia de pulmón

María Barca-Hernando^a, Alberto García-Ortega^{b,c,*}, Amaya Martínez-Meñaca^{d,e},
M. Purificación Ramírez-Martín^f, Agustina Rivas-Guerrero^{g,h} y Andrés Tenes^{i,j}



^a Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Doctor Peset, Valencia, España

^c Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. ERN-LUNG (European Reference Network on Rare Respiratory Diseases), Santander, España

^e Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

^f Servicio de Neumología, Unidad de Enfermedades Vasculares Pulmonares, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

^h Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa, San Sebastián, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^j IRYCIS, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de marzo de 2024

Aceptado el 22 de mayo de 2024

On-line el 4 junio 2024

Palabras clave:

Embolia pulmonar

Anticoagulación

Biomarcadores

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Enfermedad tromboembólica crónica

R E S U M E N

La tromboembolia de pulmón (TEP), la forma más grave de presentación de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), constituye actualmente un problema sanitario de primer orden, por su elevado impacto en términos de morbimortalidad, costes y consumo de recursos. La mortalidad temprana asociada a la TEP se debe fundamentalmente a inestabilización hemodinámica, agravamiento de enfermedades previas o complicaciones asociadas al tratamiento de la TEP. Más allá de la mortalidad, existen complicaciones relevantes relacionadas con la TEP, como los sangrados asociados a la anticoagulación, las recurrencias ETV y la persistencia de síntomas respiratorios residuales; esta última complicación relacionada con la TEP está caracterizada principalmente por dos entidades, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la enfermedad tromboembólica crónica pulmonar. Los relevantes avances científicos realizados en los últimos años han permitido mejorar el manejo tanto diagnóstico como terapéutico de la enfermedad, tal y como se expone en el presente documento mediante una serie de preguntas relevantes sobre la TEP que son respondidas con la mejor evidencia científica actualmente disponible.

© 2024 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Pulmonary Embolism

A B S T R A C T

Pulmonary embolism (PE), the most severe form of presentation of venous thromboembolic disease (VTE), currently represents a foremost healthcare issue due to its high impact in terms of morbidity, mortality, costs, and resource consumption. Early mortality associated with PE is primarily due to hemodynamic instability, exacerbation of pre-existing conditions, or major complications of antithrombotic therapies. Beyond the risk of death, there are relevant complications related to PE, such as bleedings, VTE recurrences, and persistence of residual respiratory symptoms; the latter complication related to PE is mainly characterized by two entities, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic disease. Significant scientific advances made in recent years have allowed for the improvement of both diagnostic and therapeutic management of the disease, as outlined in this document through a series of relevant issues about PE that are answered with the most up-to-date scientific evidence.

© 2024 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Pulmonary embolism

Anticoagulation

Biomarkers

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Chronic thromboembolic disease

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albortgva@gmail.com (A. García-Ortega).

¿Qué biomarcadores analíticos son útiles en la tromboembolia pulmonar (TEP)?

Determinados biomarcadores sanguíneos facilitan, de forma rápida y sencilla, la orientación diagnóstica, la valoración pronóstica y el consecuente manejo terapéutico de la tromboembolia pulmonar (TEP) (tabla 1).

Diagnóstico

El dímero D, un producto de degradación de la fibrina, se eleva desde la primera hora tras la formación del trombo hasta 7 días después¹. Su cuantificación mediante la técnica de ELISA es considerada la estándar, con una elevada sensibilidad diagnóstica pero una especificidad baja, ya que puede elevarse en otras situaciones clínicas distintas a la TEP, como en la insuficiencia cardiaca o la sepsis. Así, su interpretación adecuada vendrá definida por la probabilidad clínica pretest². Por lo tanto, un dímero D normal permite excluir el diagnóstico de TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada de TEP, o con TEP clínicamente improbable^{3,4}. El punto de corte clásico del dímero D (500 ng/ml) puede ajustarse a la edad (edad × 10 ng/ml a partir de los 50 años), la clínica (estrategia YEARS, incluidas embarazadas) y la probabilidad clínica (escala de Wells)⁵. En el seguimiento, los niveles elevados de dímero D se han asociado a un mayor riesgo de recurrencia trombótica en caso de suspensión de la anticoagulación. Así, en pacientes con TEP no provocada, se considera el valor del dímero D a las 3-5 semanas de suspender la anticoagulación (normograma de Viena y escala DASH) o mientras el paciente está con el tratamiento anticoagulante (escala HERDOO2) para decidir la duración del tratamiento anticoagulante⁶.

El aumento abrupto de la poscarga producido en la TEP puede producir efectos deletéreos sobre el miocardio del ventrículo derecho (VD), incluyendo daño miocárdico y disfunción del VD. Los principales marcadores de daño miocárdico son las troponinas cardiacas (troponinas I o T) y la proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos (H-FABP), muy sensibles al daño celular del miocardio⁷.

Valoración pronóstica

Determinados biomarcadores analíticos han demostrado utilidad pronóstica en la TEP, evaluándose integralmente con otros parámetros clínicos y de imagen para estratificar el riesgo (fig. 1).

El aumento abrupto de la poscarga producido en la TEP puede producir efectos deletéreos sobre el miocardio del ventrículo derecho (VD), incluyendo daño miocárdico y disfunción del VD. Los principales marcadores de daño miocárdico son las troponinas cardiacas (troponinas I o T) y la proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos (H-FABP), muy sensibles al daño celular del miocardio⁷.

Tabla 1
Características de los principales biomarcadores sanguíneos en la valoración diagnóstica y pronóstica de la tromboembolia pulmonar

Biomarcador	Expresión en la fisiopatogenia de la TEP	Punto de corte estándar	Principal utilidad	Sensibilidad y VPN	Especificidad y VPP	Otras utilidades y aplicaciones
Dímero D	Carga trombótica	- ≥ 500 ng/ml (edad × 10 ng/ml para > 50 años). - ≥ 1.000 ng/ml ^a	Diagnóstico: DD alta sensibilidad negativo excluye el diagnóstico si probabilidad clínica de TEP baja o moderada, o con TEP clínicamente improbable	↑↑↑	↓↓	También tiene utilidad en: - Riesgo de recurrencia trombótica - Diagnóstico de recurrencia trombótica - > 4.000 ng/ml se ha asociado a mayor riesgo de cáncer oculto
Troponinas cardiacas (I o T) H-FBAP	Daño miocárdico Daño miocárdico/sobrecarga de presión	Mucha variabilidad entre centros ^b ≥ 6 ng/ml	Pronóstico/estratificación de riesgo Pronóstico/estratificación de riesgo	↑↑ ^c ↑	↓ ↓	Mayor utilidad combinado con otros hallazgos clínicos y de imagen
BNP	Estrés tensional de cavidades derechas: disfunción del VD	≥ 100 pg/ml ^b	Pronóstico/estratificación de riesgo	↑↑	↓	
Nt-ProBNP	Estrés tensional de cavidades derechas: disfunción del VD	≥ 500 pg/ml ^b	Pronóstico/estratificación de riesgo	↑↑	↓	- También tiene utilidad a largo plazo (>3-6 meses) en el diagnóstico de HPTEC cuando la probabilidad por ETT es intermedia - Para aumentar la especificidad pronóstica podría ser más apropiado el punto de corte de ≥ 600 pg/ml. En pacientes normotensos, detección precoz de compromiso hemodinámico inminente. Su inclusión a las escalas de estratificación de riesgo actuales podría mejorar su capacidad predictiva
Lactato	Hipoperfusión tisular	≥ 2 mmol/L	Pronóstico	↑	↓	
Filtrado glomerular ^d	Nefropatía aguda por bajo gasto cardiaco	≤ 60 ml/min/1,73 m ²	Pronóstico (riesgo de muerte y de sangrado)	↑	↓	
Hiponatremia	Poco aclarado ^e	< 135 mmol/L	Pronóstico (fundamentalmente mortalidad hospitalaria)	↓	↓	
Copeptina	Bajo gasto cardiaco	≥ 24 pmol/L	Pronóstico ^f	↑	↓	Mejora su capacidad de estratificación en combinación con biomarcadores cardiacos

BNP: péptido natriurético tipo B; DD: dímero D; ETT: ecocardiografía transtorácica; H-FBAP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; Nt-proBNP: fragmento amino-terminal del proBNP; TEP: tromboembolia de pulmón; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a Considerar si no cumple ningún criterio de la estrategia YEARS y/o en pacientes con probabilidad clínica baja de TEP según la escala de Wells.

^b Punto de corte sin estandarizar.

^c Significativamente superior en troponinas de alta sensibilidad.

^d Calculado con la concentración de creatinina sérica, edad, género y raza.

^e Podría ser el reflejo de la activación neurohormonal que se produce en las situaciones de disfunción ventricular.

^f Su principal utilidad pronóstica se encontraría en el perfil de pacientes normotensos con TEP de riesgo intermedio.

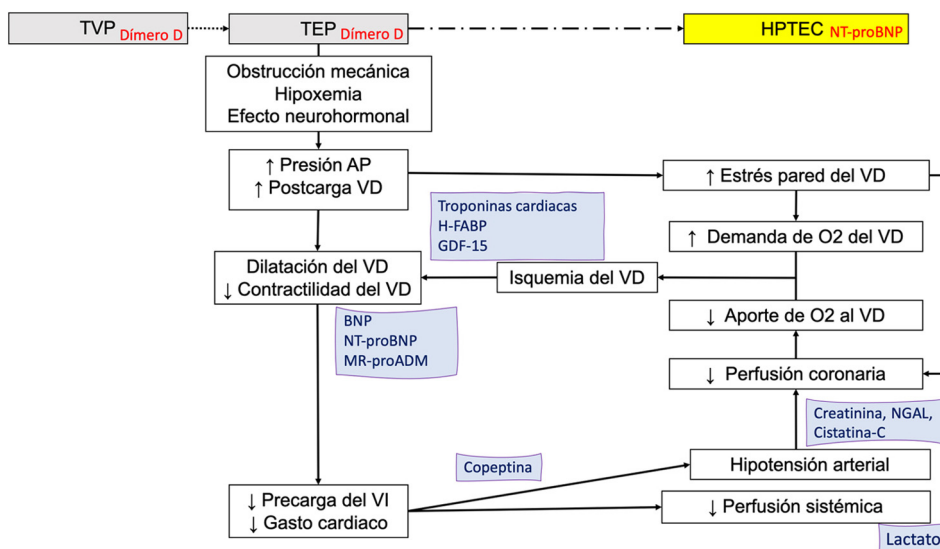


Figura 1. Biomarcadores en la fisiopatogenia de la tromboembolia pulmonar aguda.

Los biomarcadores son posicionados en el esquema de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico que expresan y según la utilidad diagnóstica (en roja) o pronóstica (en azul). AP: arteria pulmonar; BNP: péptido natriurético tipo B; H-FABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; LMR: relación linfocito-monocito; MR-proADM: región media de la proadrenomedulina; NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; NLR: relación neutrófilo-linfocito; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del proBNP; O2: oxígeno; PLR: relación plaqueta-linfocito; pO2: presión arterial de oxígeno; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

El aumento de tensión del miocardio produce la liberación del péptido natriurético tipo B (BNP) y su fragmento amino-terminal (NT)-proBNP, que expresan el grado de compromiso hemodinámico en la TEP aguda⁸. En pacientes con TEP aguda normotensos, valores elevados tanto de los marcadores de daño miocárdico como de BNP o NT-proBNP se asocian a una mayor mortalidad por la TEP, siendo particularmente útiles por su capacidad para excluir una evolución precoz desfavorable. El NT-proBNP también se eleva en los pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Valores elevados de copeptina, biomarcador subrogado de la vasopresina, y lactato determinan una situación de compromiso hemodinámico instaurado o inminente en la TEP aguda, optimizando la identificación de pacientes con TEP subsidiarios de una vigilancia más estrecha^{9,10}. Otros biomarcadores como la creatinina, el sodio plasmático, la cistatina C y la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) podrían ayudar a predecir mejor el pronóstico de la TEP aguda¹¹.

Aún en fase de investigación, cada vez disponemos de más evidencia sobre la utilidad pronóstica de distintos marcadores inflamatorios en la TEP, como la interleucina 6, el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15), la proteína C reactiva y, fundamentalmente, distintos índices celulares como el índice neutrófilo-linfocito (NLR) que aportan una información integral sobre el estado inflamatorio¹².

¿Cuándo deberíamos considerar el tratamiento domiciliario en la TEP?

La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), incluyendo la TEP, está aumentando de forma progresiva en los últimos años. La mayoría de los pacientes que sufren una TEP aguda en nuestro medio son hospitalizados. Aproximadamente el 85% de los gastos corresponden a la estancia hospitalaria¹³. Aunque esta estancia hospitalaria media se ha reducido, se ha observado que ingresos prolongados se asocian con un mayor riesgo de complicaciones. De acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes, un porcentaje no desdeñable de pacientes podrían beneficiarse de un alta precoz (es decir, antes de 48 h) o tratamiento domiciliario.

El tratamiento domiciliario o alta precoz de la TEP requiere una atención multidisciplinar, y para ello hay que tener en cuenta los

Tabla 2
Criterios de Hestia

¿Inestabilidad hemodinámica? ¿Es necesario tratamiento con trombólisis o embolectomía? ¿Existe sangrado activo o riesgo de sangrado? ¿Es necesario tratamiento con oxígeno para mantener saturaciones > 90% durante más de 24 h? ¿La embolia de pulmón ha sido diagnosticada mientras ya recibía tratamiento anticoagulante? ¿Precisa de tratamiento analgésico intravenoso > 24 h? Motivo médico o social que precise de ingreso hospitalario > 24 h Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min Presencia de enfermedad hepática severa Embarazo Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina

Cuando la respuesta a una o más preguntas es afirmativa, el paciente no es candidato a alta precoz/tratamiento en domicilio.

siguientes aspectos: selección correcta de los pacientes, educación del paciente, necesidad de un seguimiento estrecho, y un correcto acceso al sistema sanitario¹³. Según la última guía *European Society of Cardiology (ESC) 2019* para el diagnóstico y tratamiento de la TEP aguda, se puede considerar esta modalidad de tratamiento siempre que se cumplan los siguientes criterios¹⁴:

- El riesgo de muerte o complicaciones relacionadas con la TEP tiene que ser bajo.
- Ausencia de comorbilidades graves que requieran hospitalización.
- El paciente puede recibir un tratamiento y atención ambulatoria adecuados.

Selección de los pacientes

Múltiples estudios, metaanálisis y revisiones han demostrado que existe un subgrupo de pacientes, definidos como de riesgo bajo, que presentan tasas de mortalidad, recidivas y sangrados bajos a corto plazo. La última guía de la ESC¹⁴ recomienda el uso de los criterios de exclusión de Hestia (tabla 2) o las escalas *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* y su forma simplificada (PESIs) validada (tabla 3) para identificar a los pacientes con un bajo riesgo de complicaciones a corto plazo. En consecuencia, los pacientes que se

Tabla 3
Escala de gravedad de la embolia de pulmón PESI (versión original y simplificada)

Parámetro	Versión original	Versión simplificada
Edad	Edad en años	1 punto para edad > 80 años
Sexo masculino	+ 10 puntos	
Cáncer	+ 30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+ 10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+ 10 puntos	
Frecuencia cardíaca > 110 lpm	+ 20 puntos	1 punto
PA sistólica < 100 mmHg	+ 30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+ 20	-
Temperatura < 36 °C	+ 20 puntos	-
Estado mental alterado	+ 60 puntos	-
Saturación O ₂ < 90%	+ 20 puntos	1 punto
Clasificación de riesgo		
Clase I: < 65 puntos (riesgo muy bajo)		0 puntos
Clase II: 66-85 puntos (riesgo bajo)		
Clase III: 86-105 puntos (riesgo moderado)		≥ 1 punto
Clase IV: 106-125 puntos (riesgo alto)		
Clase V: > 125 puntos (riesgo muy alto)		

PA: presión arterial.

encuentren en clase I-II de la escala PESI, no cumplan ninguno de los criterios de la escala PESI o que no presenten preguntas afirmativas de los criterios de Hestia son candidatos a valorar un manejo terapéutico domiciliario con un alta precoz, siempre y cuando sean bien seleccionados.

El estudio HOME-PE evaluó la utilidad de los criterios de Hestia frente a la escala PESI para seleccionar a pacientes candidatos a tratamiento domiciliario, no observándose diferencias en seguridad ni eficacia¹⁵.

En cualquier caso, esta clasificación de los pacientes en bajo riesgo por criterios clínicos podría optimizarse con criterios pronósticos adicionales. Revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado la utilidad pronóstica de evaluar la presencia de disfunción del VD bien por tomografía computarizada (TC) o por ecocardiograma, y la valoración de la presencia de biomarcadores de daño miocárdico también en los pacientes con TEP de bajo riesgo^{16,17}. En el momento actual se está desarrollando un estudio a nivel nacional para evaluar la seguridad del tratamiento ambulatorio de los pacientes con TEP de riesgo muy bajo: estudio TRAMTEP (<https://www.clinicaltrials.gov>, NCT05852119) que incluye el uso de una escala PESI modificada (reduciendo el punto de corte de la frecuencia cardíaca a 100 lpm) y la valoración de disfunción del VD por TC.

Educación del paciente

El paciente que va a recibir atención ambulatoria tiene que entender la relevancia del tratamiento y comprender de forma correcta el modo de administración y la posología de los fármacos que va a recibir. Además, debe ser capaz de identificar las posibles complicaciones relacionadas con la TEP o con el tratamiento anticoagulante.

Seguimiento – accesibilidad al sistema sanitario

Al alta se debe explicar al paciente quién realizará el seguimiento y los plazos recomendados para el mismo. Del mismo modo, se debe detallar qué hacer en caso de complicaciones. Es recomendable facilitar un acceso rápido al sistema sanitario, bien a través de

los servicios de urgencias, o de las consultas encargadas de dicha patología en función del centro en el que se atiende.

¿Cuándo deberíamos considerar las terapias de reperfusión en el tratamiento de la TEP de riesgo intermedio-alto?

En pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto, la anticoagulación representa el tratamiento principal en la mayoría de los casos. Sin embargo, en aquellos pacientes que presentan deterioro hemodinámico se recomienda tratamiento de rescate con fibrinólisis a dosis completa, trombectomía quirúrgica o terapias dirigidas por catéter (TDC) (evidencia IIC)^{14,18,19}. El estudio *Pulmonary Embolism International Thrombolysis* (PEITHO) confirmó la eficacia clínica de la trombólisis a dosis completa en pacientes con riesgo intermedio-alto. Sin embargo, el 6,3% de los pacientes sometidos a trombólisis presentaron una hemorragia extracraneal ($p < 0,001$)¹⁹. Por ello, se está llevando a cabo el ensayo clínico PEITHO-3 que evaluará la eficacia y seguridad de una dosis reducida de terapia trombolítica en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto²⁰.

Las TDC, que incluyen la aspiración/fragmentación dirigida por catéter, trombectomía mecánica, trombólisis local y trombólisis asistida por ultrasonidos (USAT), han surgido como alternativas prometedoras, ofreciendo un potencial menor riesgo de hemorragia en comparación con la trombólisis sistémica. Sin embargo, la evidencia actual se limita a estudios observacionales y ensayos aleatorizados de pequeña escala. El ensayo ULTIMA que comparó heparina no fraccionada (HNF) con USAT, en 59 pacientes con TEP de riesgo intermedio, demostró una mejora significativa en la relación VD/ventrículo izquierdo (VI) a las 24 h en el grupo USAT, con tasas de complicaciones hemorrágicas similares²¹. El ensayo OPTALYSE evaluó la seguridad de la TDC (USAT, EkoSonic), reduciendo dosis y tiempo de intervención en 101 pacientes con TEP de riesgo intermedio, mostrando una mejoría del 25% en la relación VD/VI y una tasa del 4,0% de hemorragias graves, incluyendo dos episodios de hemorragia intracraneal²². En el ensayo aleatorizado SUNSET-sPE con 81 pacientes, no se observaron diferencias significativas en la reducción del trombo entre la trombólisis asistida por ultrasonidos (USAT, EkoSonic) y el tratamiento estándar dirigido por catéter ($p = 0,76$); sin embargo, el pequeño tamaño muestral del estudio supone una limitación para generalizar estas conclusiones²³. El ensayo CANARY comparó la TDC más anticoagulación versus anticoagulación en monoterapia en 94 pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio-alto, revelando una proporción menor de pacientes con relación VD/VI > 0,9 a los 3 meses en el grupo de TDC (4,3% vs. 12,8%; *odds ratio* [OR] 0,31, IC 95% 0,06-1,69; $p = 0,24$)²⁴.

Varios ensayos clínicos en curso están evaluando el papel de la TDC en subgrupos de pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto. El estudio *Higher-Risk Pulmonary Embolism Thrombolysis* (HI-PEITHO) compara TDC (EkoSonic) más anticoagulación versus anticoagulación en monoterapia en 406 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto con elevado riesgo de muerte temprana y/o colapso hemodinámico inminente²⁵. En esa misma línea, el ensayo *Pulmonary Embolism-Thrombus Removal With Catheter-Directed Therapy* (PE-TRACT) evalúa TDC y anticoagulación versus anticoagulación en monoterapia en 500 pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio-alto. Los resultados de estos ensayos clínicos aportarán más evidencia sobre el verdadero beneficio de las TDC en pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio-alto, con implicaciones en su posicionamiento terapéutico (tabla 4).

¿Cuáles son las principales limitaciones de las escalas pronósticas en la TEP aguda?

Las escalas pronósticas en la TEP aguda permiten priorizar la mejor estrategia terapéutica de acuerdo con la gravedad de

Tabla 4
Ensayos clínicos aleatorizados sobre la terapia dirigida por catéter en pacientes con tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio-alto

Nombre del estudio	Año	Tamaño muestral	Participantes	Intervención	Control	Objetivo primario	Eficacia	Seguridad
ULTIMA	2014	59	Riesgo intermedio-alto	USAT, EkoSonic Sistema Endovascular (10 mg/15 h)	Anticoagulación en monoterapia	Cambio en la relación VD/VI en ETT a las 24 h	La relación media VD/VI se redujo de 1,28 a 0,99 a las 24 h ($p < 0,001$) en el grupo USAT frente a 1,20 a 1,17 a las 24 h ($p = 0,31$) en el grupo heparina	A los 90 días, hubo 1 muerte (control), no hemorragias mayores, 4 sangrados menores (3 en el grupo USAT y 1 en el grupo de heparina; $p = 0,61$)
OPTALYSE	2018	100	Riesgo intermedio	USAT, EkoSonic Sistema Endovascular (4 mg/2 h) (brazo 1)	USAT, EkoSonic Sistema (4 mg/4 h) (brazo 2) (6 mg/6 h) (brazo 3) (12 mg/6 h) (brazo 4)	Cambio en la relación VD/VI en TC a las 48 h	Relación media del diámetro VD/VI: -Brazo 1: 0,40 (24,0%) -Brazo 2: 0,35 (22,6%) -Brazo 3: 0,42 (26,3%) -Brazo 4: 0,48 (25,5%)	Tasa de sangrados mayores: -Brazo 1: 0% -Brazo 2: 3,7% -Brazo 3: 3,6% -Brazo 4: 11,1%
SUNSET-sPE	2021	81	Riesgo intermedio (submasivo)	USAT, EkoSonic Sistema Endovascular (8 mg/8 h)	TDCc, UniFuse® (AngioDynamics) o Cragg-McNamara® (Medtronic) (8 mg/8 h)	Cambio en la carga trombótica en la TC a las 48 h	No diferencias significativas en la carga media de trombos Reducción media de la relación VD/VI ($p = 0,01$): -USAT: 0,37 -TDCc: 0,59	Hemorragia mayor: Intervención 4 vs. control 0
CANARY	2022	94	Riesgo intermedio-alto	TDCc, Cragg-McNamara® (Medtronic) (12 mg/24 h)	Anticoagulación en monoterapia	Proporción de pacientes con una relación VD/VI $> 0,9$ en la ETT a los 3 meses de seguimiento	4,3% en el grupo de TDCc y 12,8% en el grupo de anticoagulación en monoterapia ($p = 0,24$) Mediana de relación VD/VI a 3 meses de seguimiento ($p = 0,01$): -TDCc: 0,7 -Anticoagulación en monoterapia: 0,8	Un caso de hemorragia no fatal gastrointestinal en el grupo de TDCc
HI-PEITHO (NCT04790370)	-	544	Riesgo intermedio-alto con criterios adicionales de severidad	USAT, EkoSonic System (9 mg/7 h)	Anticoagulación en monoterapia	Combinación de mortalidad relacionada con la TEP, descompensación o colapso cardiorrespiratorio, o recurrencia de la TEP no fatal, dentro de los 7 días posteriores a la aleatorización	Reclutamiento	Reclutamiento
BETULA (NCT03854266)	-	60	Riesgo intermedio-alto	TDCc, Unifuse® (AngioDynamics) (4 mg/2 h)	Heparina no fraccionada en monoterapia	Mejora de la relación ventricular derecha/izquierda 24 h	Reclutamiento	Reclutamiento
PE-TRACT (NCT05591118)	-	500	Riesgo intermedio	Trombectomía mecánica o TDCc	Anticoagulación en monoterapia	Consumo máximo de oxígeno a los 3 meses	Reclutamiento	Reclutamiento
PEERLESS (NCT05111613)	-	550	Riesgo intermedio-alto sin contraindicación absoluta para fibrinólisis	Trombectomía mecánica, sistema FlowTrieve®	TDCc (cualquier sistema de TDC comercializado disponible)	Combinación de mortalidad por todas las causas, hemorragia intracraneal, sangrado mayor, deterioro clínico, ingreso en UCI y duración de ingreso en UCI, dentro de los 7 días posteriores a la aleatorización	Reclutamiento	Reclutamiento
STORM-PE (NCT05684796)	-	100	Riesgo intermedio-alto	Aspiración mecánica, Indigo® Sistema de aspiración	Anticoagulación en monoterapia	Cambio en la relación VD/VI a las 48 h evaluado mediante angio-TC	Reclutamiento	Reclutamiento
STRATIFY (NCT04088292)	-	140	Riesgo intermedio-alto	USAT (20 mg/6 h)	Trombólisis a dosis bajas	Reducción en la puntuación de Miller mediante angio-TC a las 48 y 96 h de la aleatorización	Reclutamiento	Reclutamiento

Tabla 4
(continuación)

Nombre del estudio	Año	Tamaño muestral	Participantes	Intervención	Control	Objetivo primario	Eficacia	Seguridad
PRAGUE-26 (NCT05493163)	-	558	Riesgo intermedio	TDCc	Anticoagulación en monoterapia	Combinación de mortalidad relacionada con la TEP, descompensación o colapso cardiorrespiratorio, o recurrencia de la TEP no fatal, dentro de los 7 días posteriores a la aleatorización	Reclutamiento	Reclutamiento

Angio-TC: angiogramografía computarizada; ETT: ecografía transtorácica; TC: tomografía computarizada; TDCc: terapia dirigida por catéter convencional; USAT: trombólisis asistida por ultrasonidos; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

presentación, además de decidir la mejor ubicación del paciente para iniciar el tratamiento (unidad de cuidados intensivos, unidad de cuidados respiratorios intermedios, planta convencional, domicilio)¹⁴. Por ello, deben emplearse desde el momento que se confirma el diagnóstico, ya que su aplicación en las decisiones de manejo terapéutico mejora el pronóstico de los pacientes y reduce la estancia hospitalaria²⁶.

La clasificación pronóstica (tabla 5) propuesta en la última guía de la ESC es la más validada¹⁴. Los pacientes que se presentan con compromiso hemodinámico son los que presentan más riesgo de muerte precoz por la TEP (TEP de riesgo alto), siendo subsidiarios a terapias de reperfusión (i.e., fibrinólisis sistémica, TDC o embolectomía quirúrgica) asociadas al tratamiento anticoagulante. Entre los pacientes con estabilidad hemodinámica al diagnóstico, puede identificarse a un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico según la escala PESI o PESIs y que no presentan disfunción del VD en las pruebas de imagen. Como ya se ha descrito en un apartado previo, estos pacientes con TEP de riesgo bajo pueden ser candidatos a tratamiento ambulatorio³. El resto de los pacientes, con TEP de riesgo intermedio, es un subgrupo de pacientes con un espectro de gravedad muy amplio, en el que es crítico identificar a los pacientes con elevación de marcadores de daño miocárdico y disfunción del VD (TEP de riesgo intermedio-alto), subsidiarios de una monitorización más estrecha.

Aún con los beneficios que nos aportan, el uso de estas escalas presenta algunas limitaciones²⁷:

1. *Marcadores pronósticos*: se utilizan sólo 3 variables para determinar el pronóstico de los pacientes con TEP con estabilidad hemodinámica (PESI o PESIs, troponinas cardíacas y evaluación de la función y tamaño del VD)¹⁴. Sin embargo, otras variables clínicas²⁸ o de laboratorio²⁹ han demostrado su utilidad pronóstica (sección biomarcadores).
2. *Variables fijas*: la valoración dicotómica de los parámetros pronósticos evaluados al diagnóstico supone una limitación en determinados marcadores pronósticos que son continuos y dinámicos (i.e., frecuencia cardíaca o tensión arterial)²⁴, pudiendo precisar un cambio de estrategia terapéutica según el momento en que son valoradas.
3. *Terapias de reperfusión*: la identificación de pacientes con un mayor riesgo de deterioro hemodinámico es crítica; estos pacientes son subsidiarios de una vigilancia más estrecha y podrían beneficiarse de un manejo intervencionista con terapias de reperfusión con mayor prontitud, es decir, sin precisar llegar al colapso hemodinámico²⁵. Como se abordó previamente (sección terapias de reperfusión en la TEP de riesgo intermedio-alto), la evidencia que surja de los diversos ensayos en marcha permitirá afinar el paradigma de las escalas pronósticas y probablemente cambie el abordaje de las escalas pronósticas.

¿Cuál es la estrategia de seguimiento recomendada en los pacientes que han padecido una TEP (fig. 2)?

Las guías actuales proponen un algoritmo de seguimiento de los pacientes con TEP para diagnosticar secuelas a largo plazo, a los 3-6 meses del episodio agudo, principalmente dirigido a la valoración de la presencia de síntomas o signos clínicos de HPTC¹⁴. Sin embargo, el abordaje de estos pacientes implica la cobertura de otros múltiples aspectos que deben tenerse en cuenta, fundamentalmente durante el primer año de seguimiento, como pueden ser el riesgo de recurrencia, la valoración del riesgo hemorrágico, la búsqueda de cáncer, el cribado de trombofilia hereditaria, la realización de ejercicio físico, los cambios en el estilo de vida y la detección y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular³⁰.

La anticoagulación extendida a largo plazo en la TEP tiene como objetivo evitar las recurrencias, que van a depender principalmente del factor de riesgo que lo ha provocado. El consenso nacional de expertos recomienda suspender la anticoagulación a los 3 meses del primer episodio de TEP provocada por un factor de riesgo transitorio mayor ya resuelto³. Se recomienda mantener la anticoagulación indefinida en los pacientes con evidencia de un factor de riesgo permanente mayor (i.e., cáncer activo, síndrome antifosfolípido, historia de dos o más episodios trombóticos idiopáticos); también en varones con una TEP idiopática, en quienes se ha observado un riesgo de recurrencia aumentado³¹. Los pacientes con TEP secundaria a factor de riesgo transitorio, menor y resuelto, mujeres con TEP idiopática, pacientes que desean suspender la anticoagulación, y pacientes con relación incierta riesgo/beneficio para el uso de anticoagulación indefinida, se podrían beneficiar de estudios adicionales que ayuden a valorar el riesgo de recurrencia (e.g., características clínicas, dímero D, escala HERDOO2 y estudios de trombofilia)⁶.

El riesgo hemorrágico se puede estimar valorando factores de riesgo hemorrágico conocidos según la evidencia disponible, como edad superior a 75 años, hemorragia previa o anemia, cáncer activo, ictus hemorrágico o isquémico previo, enfermedad renal o hepática crónica, tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos, control inadecuado de la anticoagulación o la aplicación de escalas de predicción de riesgo hemorrágico que identifican pacientes de bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas³².

No se recomienda la búsqueda activa de cáncer en pacientes con TEP provocada. Tampoco en los pacientes con TEP idiopática, puesto que no se ha demostrado que disminuya la mortalidad a los 12 meses del episodio trombótico, aunque haya un diagnóstico de cáncer más precoz³³. Se recomienda un cribado limitado y acorde con la edad y sexo del paciente.

La realización de estudios de trombofilia no está recomendada para decidir la duración de la anticoagulación en los pacientes con

Tabla 5
Adaptación de la estratificación de riesgo de la Guía ESC 2019¹⁴ con la mejor estrategia terapéutica y la ubicación para dicho tratamiento

Riesgo de muerte precoz	Indicadores de riesgo				Estrategia terapéutica	Ubicación
	Inestabilidad hemodinámica	Parámetros clínicos de la gravedad de la TEP: clase PESI III-V o sPESI > 1	Disfunción del VD en ETT o en angio-TC	Alta concentración de troponinas cardiacas		
Alto	Positivo	Positivo ^a	Positivo	Positivo ^a	Estabilización hemodinámica, tratamiento de reperfusión (sistémica o dirigida)	UCI
Intermedio / Intermedio-alto	Negativo	Positivo ^b	Positivo	Positivo	Monitorización continua, anticoagulación y reperfusión en casos seleccionados. Reposo absoluto primeras 48-72 horas	UCI, UCRI, UCO
Intermedio-bajo	Negativo	Positivo ^b	Uno positivo o ninguno		Reposo relativo y anticoagulación	Hospitalización
Bajo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Anticoagulación	Domicilio ^c

ETT: ecocardiograma transtorácico; PESI: índice de severidad del embolismo pulmonar; sPESI: escala PESI simplificada; TEP: tromboembolia de pulmón; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCO: unidad coronaria; UCRI: unidad de cuidados intermedios; VD: ventrículo derecho.

- ^a La evidencia de inestabilidad hemodinámica y disfunción del VD no precisa de parámetros clínicos de gravedad ni de troponinas para estratificar la TEP de riesgo alto.
- ^b La evidencia de disfunción del VD y alta concentración de troponinas cardiacas no necesitan la evidencia de PESI III-V o sPESI > 1.
- ^c Algunos pacientes pueden precisar un ingreso hospitalario.

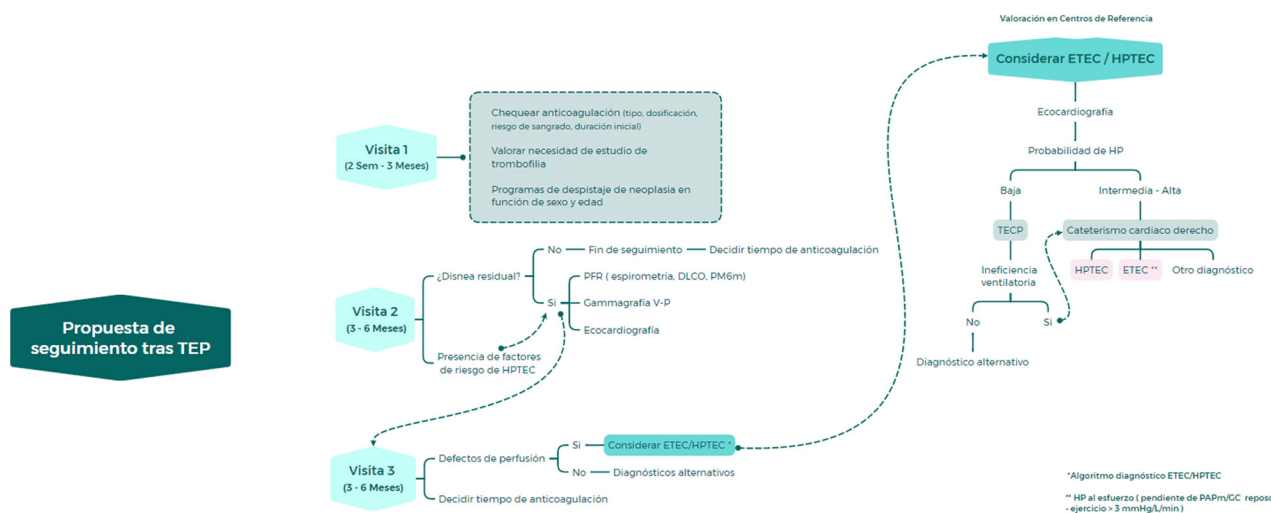


Figura 2. Propuesta de algoritmo de seguimiento tras una tromboembolia pulmonar^{14,30,36-38,40}.

Primera visita: Comprobar que el tratamiento anticoagulante es correcto (dosis, tipo de fármaco, valorar riesgo de sangrado y la duración inicial prevista). Valorar si es preciso realizar estudio de trombofilia y remitir, en caso necesario, a los programas poblacionales de cribado de neoplasia.

Segunda visita: Decisiones sobre el tiempo de anticoagulación. Valorar eventuales secuelas. En aquellos pacientes que refieran disnea residual o empeoramiento de su capacidad funcional previa a la TEP y/o presenten algún factor de riesgo reconocido para el desarrollo de HP/TEC, solicitar para la siguiente visita (más allá de los 3 meses): estudio funcional respiratorio, gammagrafía V-P y/o ecocardiografía. Con este estudio se buscará: a) evaluar la presencia de defectos de perfusión residuales, b) evaluar la presencia de hipertensión pulmonar y c) orientar el origen respiratorio y/o cardiaco de la disnea residual. Adicionalmente el Nt-proBNP pueden ser de ayuda diagnóstica en la sospecha de una HP/TEC.

Tercera visita: Decisiones sobre el tiempo de anticoagulación. Interpretación de los resultados. Enfocar al diagnóstico de la ETEC/HPTEC si no hubiera diagnóstico alternativo en pacientes sintomáticos.

Considerar ETEC/HPTEC: Valorar el resultado de la ecocardiografía; si esta resulta de probabilidad alta o intermedia, realizar CCD e interpretación de los resultados correspondientes. Si existen síntomas respiratorios y defectos residuales pero la ecocardiografía en reposo es de baja probabilidad para HP, valorar completar estudio con TEC; si muestra ineficiencia ventilatoria, realizar CCD en reposo y al esfuerzo (este sólo si el primero es normal) para considerar ETEC/HPTEC o un diagnóstico alternativo.

* algoritmo diagnóstico ETEC/HPTEC.

** HP al esfuerzo (pendiente de PAPm/GC reposo - ejercicio > 3 mmHg/L/min).

CCD: cateterismo cardiaco derecho; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; ETEC: enfermedad tromboembólica crónica; gammagrafía V-P: gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PFR: pruebas funcionales respiratorias; PM6m: prueba de marcha de 6 minutos; RPT: resistencia pulmonar total; TEC: test de esfuerzo cardiopulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar; Ud.W: Unidades Wood.

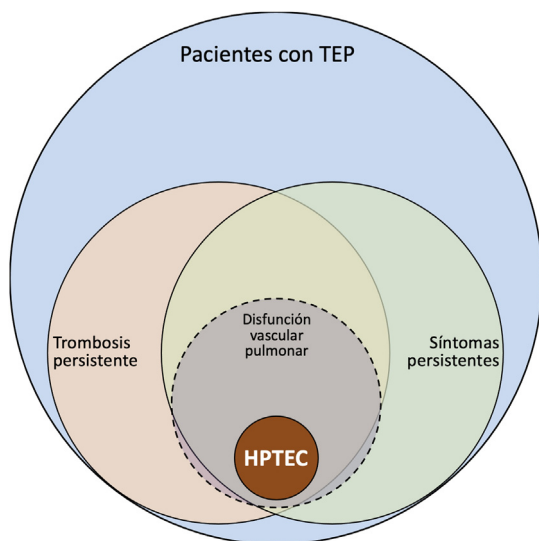


Figura 3. Espectro de complicaciones tras la tromboembolia de pulmón. HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TEP: tromboembolia de pulmón. Fuente: con el permiso de Ramírez et al.³⁷.

TEP³⁴. Sólo en aquellos pacientes jóvenes (<50 años) sin factor de riesgo mayor para ETV y con antecedentes familiares, podría ayudar a la decisión de mantener anticoagulación extendida. Se recomienda realizarlo más allá de las primeras 4-6 semanas del episodio trombótico agudo.

La disfunción del VD en pacientes con TEP de riesgo intermedio y de riesgo alto puede persistir durante días e incluso semanas, en los que se recomendaría la realización de un ecocardiograma de control a los 3 meses. Aunque en estos pacientes se debería aconsejar limitar los viajes en avión y el ejercicio físico extenuante durante las primeras semanas tras el episodio agudo, en general se recomienda un estilo de vida saludable incluyendo la práctica de ejercicio físico para evitar el desacondicionamiento físico tras la TEP³⁵.

En aquellos pacientes que manifiesten disnea progresiva o de nueva aparición, intolerancia al ejercicio tras 3 meses de correcta anticoagulación no explicada por otras comorbilidades, habría que iniciar el estudio de HPTEC.

¿Cómo debemos identificar a los pacientes con enfermedad tromboembólica crónica (ETEC)?

El espectro de secuelas tras una TEP va desde la persistencia asintomática de trombo fibrótico hasta la HPTEC (fig. 3). La HPTEC se produce como consecuencia de la organización del trombo fresco en trombo fibrótico que se adhiere a las paredes de las arterias pulmonares provocando obstrucción del flujo pulmonar junto con el daño de la microvasculatura pulmonar (zonas no trombosadas), produciendo remodelado del lecho vascular pulmonar, que incrementa la resistencia vascular pulmonar y en consecuencia el posterior fracaso del VD.

La ETEC supone una limitación al esfuerzo, con defectos de perfusión pero sin hipertensión pulmonar en reposo³⁶. El abordaje diagnóstico se realiza durante el seguimiento en aquellos pacientes que refieren disnea al esfuerzo tras una TEP. Si bien no existe un algoritmo definido, se han publicado diferentes propuestas³⁶⁻³⁸ que difieren en la secuencia de las pruebas complementarias pero que coinciden en la necesidad de: 1. poner de manifiesto la presencia de trombo residual, para lo cual la gammagrafía ventilación-perfusión se ha posicionado como la herramienta más útil debido a su alto valor predictivo negativo. 2. demostrar que la causa de limitación al esfuerzo se debe a un origen cardiovascular; en este sentido el test de esfuerzo cardiopulmonar (TECP) nos per-

mite discriminar el origen de la disnea^{36,37}. De forma característica podremos encontrarnos con disminución del consumo pico de O₂, umbral anaeróbico precoz; acompañado de signos de ineficiencia ventilatoria por la obliteración vascular (aumento de la pendiente VE/VCO₂, y aumento del equivalente de CO₂ y disminución de la PETCO₂ en el umbral anaeróbico), descartando un patrón de limitación de origen ventilatorio^{37,38}. La ecocardiografía sigue siendo una herramienta de elección en aquellos pacientes sintomáticos en los que se sospecha una HPTEC o una ETEC, sin embargo, varios trabajos cuestionan la eficacia de realizar ecocardiografía sistemática tras una TEP³⁹. Es por ello que algunos autores proponen que aunque la ecocardiografía en reposo sea normal, en aquellos pacientes con patrón de disfunción vascular y trombo residual, debemos realizar un registro hemodinámico en reposo y al esfuerzo, sirviéndonos de las nuevas definiciones de hipertensión pulmonar e hipertensión pulmonar de esfuerzo (fig. 2)^{14,30,36-38,40}. Aún se desconoce si la ETEC se trata de una forma precoz de HPTEC o una forma leve que no conllevaría una progresión del remodelado vascular. Desde el punto de vista terapéutico cada vez son más los Centros de Referencia que aplican el mismo algoritmo terapéutico a las ETEC y a la HPTEC considerando ambas entidades susceptibles de tratamiento intervencionista (i.e., angioplastia pulmonar con balón o tromboendarterectomía pulmonar), por lo que la valoración de manejo terapéutico debe realizarse de forma individualizada por parte de un Comité Experto en Centros de Referencia.

Financiación

El presente trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

Contribuciones de los autores

Todos los autores han colaborado en la preparación, redacción, diseño, revisión crítica y aprobación del documento final.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD010864.
2. Ceriani E, Combescurc 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.* 2010;8:957-70.
3. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:246-54.
4. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886-92.
5. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390:289-97.
6. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017;356:j1065.
7. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung.* 2015;44:327-34.
8. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care.* 2015;30(5):1151, e1-7.
9. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jiménez D, Wyzgał A, Barrios D, Czurzyński M, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J.* 2018;51:1702037.
10. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism

- at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med.* 2017;12:657–65.
11. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart.* 2012;98:1221–8, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301884>.
 12. Siddiqui F, García-Ortega A, Kantarcioglu B, Sinacore J, Tafur A, Demelo-Rodríguez P, et al. Cellular Indices and Outcome in Patients with Acute Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28, 10760296221113346.
 13. Montes Santiago J, Argibay Filgueira AB. Home treatment of venous thromboembolism disease. *Rev Clin Esp.* 2020;220 Supl. 1:78–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.008>.
 14. 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): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54:1901647.
 15. Roy PM, Penalzoa 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. *Eur Heart J.* 2021;42:3146–57, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab373>.
 16. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40:902–10, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy873>. PMID: 30590531; PMCID: PMC6416533.
 17. Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, Ng ACC, den Exter PL, Côté B, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2021;42:3190–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab329>.
 18. 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;123:1788–830, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0B013E318214914F>.
 19. 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;370:1402–11, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM0A1302097>.
 20. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G, et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International Thrombolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost.* 2022;122:857–66, <http://dx.doi.org/10.1055/A-1653-4699>.
 21. 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;129:479–86, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544>.
 22. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1401–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.008>.
 23. 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: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1364–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2021.04.049>.
 24. Sadeghipour P, Jenab Y, Moosavi J, Hosseini K, Mohebbi B, Hosseinsabet A, et al. Catheter-Directed Thrombolysis vs Anticoagulation in Patients With Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: The CANARY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7:1189–97, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2022.3591>.
 25. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ní Ainle F, Jaff MR, Chauhan N, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J.* 2022;251:43–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.011>.
 26. Jiménez D, Tapson V, Yusen RD, Becattini C, Moores L, Barnes GD, et al. Revised Paradigm for Acute Pulmonary Embolism Prognostication and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208:524–7, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202212-2234VP>.
 27. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombol.* 1995;2:227–9, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01062714>.
 28. Stein PD, Matta F. Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused. *Am J Med.* 2012;125:465–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.10.015>.
 29. Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, Moores L, Porres-Aguilar M, Aramberri M, et al. Systolic blood pressure and mortality in acute symptomatic pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2020;302:157–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.11.102>.
 30. Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertolotti L, et al., Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2022;43:183–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab816>.
 31. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
 32. Klok FA, Huisman MV, How I. Assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood.* 2020;135:724–34.
 33. Van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2017;167:410–7.
 34. Cohn D, Vansenne F, De Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD007069.
 35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:939, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.009>.
 36. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. Statement on chronic thromboembolic pulmonary ERS. *Eur Respir J.* 2021;57:2002828, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>.
 37. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Pulmonary chronic thromboembolic disease. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:314–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2020.03.007>.
 38. Morris TA, Fernandes TM, Channick RN. Evaluation of Dyspnea and Exercise Intolerance After Acute Pulmonary Embolism. *Chest.* 2023;163:933–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.036>.
 39. Otero R, Lobo JL, López R, Fernández C, Jiménez D, Muriel A, et al. Feasibility of a screening algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The OSIRIS study. *Thromb Res.* 2023;228:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.005>.
 40. 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;25, <http://dx.doi.org/10.1177/1076029619853037>, 1076029619853037.