

José Andrés Guirola Ortiz

# Embolismo Pulmonar Masivo y Submasivo Tratamiento Endovascular mediante Catéter de Trombo Aspiración y Dosis Baja de Fibrinolítico

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

Gimeno Peribañez, M<sup>a</sup> José  
de Gregorio Ariza, Miguel Ángel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EMBOLISMO PULMONAR MASIVO Y SUBMASIVO  
TRATAMIENTO ENDOVASCULAR MEDIANTE  
CATÉTER DE TROMBO ASPIRACIÓN Y DOSIS  
BAJA DE FIBRINOLÍTICO**

Autor

**José Andrés Guirola Ortiz**

Director/es

Gimeno Peribañez, M<sup>a</sup> José  
de Gregorio Ariza, Miguel Ángel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Pediatria, Radiología y Medicina Física

2019



**Embolismo Pulmonar Masivo y Submasivo Tratamiento  
Endovascular mediante Catéter de Trombo  
Aspiración y Dosis Baja de Fibrinolítico.**

**TESIS DOCTORAL**

**José Andrés Guirola Ortiz**

**Departamento de Pediatría Radiología y Medicina Física**



**Universidad  
Zaragoza**

**Directores de tesis**

**Miguel A. de Gregorio**

**María José Gimeno**



**Universidad**  
Zaragoza

Dr. MIGUEL ÁNGEL DE GREGORIO ARIZA, Catedrático del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina y la Dra. MARÍA JOSÉ GIMENO PERIBÁÑEZ, Profesora asociada del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, como Directora,

CERTIFICAN:

Que el Sr. JOSÉ ANDRÉS GUIROLA ORTIZ ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral Titulada “Embolismo Pulmonar Masivo y Submasivo Tratamiento Endovascular mediante Catéter de Trombo Aspiración y Dosis Baja de Fibrinolítico” que se ajusta con el Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, por lo que autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, firmamos el presente certificado

Zaragoza 6 de junio del 2019

Director / Tutor  
Dr. Miguel A. De Gregorio Ariza

Directora  
Dra. María José Gimeno Peribáñez

“La salud no lo es todo, pero sin ella, todo lo demás es nada”

Arthur Schopenhauer

**Con cariño para David y Ana Lucía**

# Índice



## índice

Capítulo	Página
1. Dedicatoria	2
2. Índice	3
3. Introducción	6
4. Justificación del tema	9
5. Estado del arte del embolismo pulmonar (EP)	13
a. Definición y concepto del EP masivo y submasivo	14
b. Incidencia	15
c. Etiología del EP	17
d. Conceptos fisiopatológicos	18
e. Factores de riesgo	26
f. Síntomas	27
Test de Wells y Ginebra	
g. Marcadores bioquímicos	30
h. Escalas clínicas pronósticas (PESI y sPESI)	32
i. Guías diagnósticas Americana y Europeas	36
j. Guía SEPAR	38
k. Gravedad del EP	39
l. La angio TC en el diagnóstico del EP	41
m. Ecocardiografía en el EP	46
n. Angiografía	51
o. Otros medios de diagnóstico	53
p. Tratamiento del EP Masivo y Submasivo	59
6. Material y métodos	74
(a) Pacientes	75
(b) Criterios de inclusión	75
(c) Criterios de exclusión	76
(d) Definiciones	76
(e) Método de tratamiento. Materiales	77
(f) Recogida de datos	85
(g) Objetivos del estudio	86
(h) Estudio estadístico	87
7. Resultados	88
8. Discusión	101
9. Conclusiones	108
10. Referencias	111
11. Anexos	130



# Introducción

## 2. Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una amenaza para la vida, condición que afecta a un gran porcentaje de la población global. La ETV incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP). La tasa de incidencia de ETV es de 100 casos por 100 000 habitantes en Europa<sup>1</sup> y 160 por 100 000 habitantes en los Estados Unidos<sup>2</sup>. En los primeros tres meses después un EP agudo, se estima una mortalidad del 15% entre EP submasivo y 68% de mortalidad en el EP masivo<sup>3</sup>. El EP agudo también es la principal causa de enfermedad pulmonar hipertensiva e insuficiencia ventricular derecha<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista clínico, dos situaciones diferentes deben ser consideradas, el pronóstico y el tratamiento. Para un EP masivo, hay tres diferentes opciones de tratamientos: (1) trombolisis sistémica; (2) embolectomía pulmonar quirúrgica; y (3) técnicas endovasculares<sup>5</sup>. Otros autores también abogan por implantar un filtro de vena cava inferior (FVCI) en EP masivo para prevenir más migración de trombos y evitar mayor carga trombótica o evitar la terapia de anticoagulación.

De acuerdo con las pautas clínicas de la *American College of Chest Physicians* (ACCP), la terapia endovascular “*in situ*”, en un EP masivo agudo, tan solo se consideraría de elección cuando la terapia fibrinolítica sistémica falla o esté contraindicada<sup>6</sup>. Sin embargo, otros autores abogan por el uso de procedimientos más invasivos de primera intención: tales como el tratamiento dirigido por catéter (CDT), la fragmentación mecánica, la tromboaspiración o trombolectomía mecánica ya que puede proporcionar excelentes resultados en un EP masivo<sup>7-10</sup>.

Existen dos subtipos principales de EP que es necesario reconocer para poder establecer el pronóstico y el tratamiento adecuados; tales son: la EP submasivo (riesgo intermedio) y EP masivo (alto riesgo). Los síntomas más frecuentes son la disnea (82%) y dolor en el pecho (49%), pero también puede presentar: tos (20%), síncope (14%) y hemoptisis (7%)<sup>3</sup>. El EP masivo se define como una inestabilidad hemodinámica con presión arterial baja (presión sistólica <90 mmHg o una disminución de más de 40 mmHg) mantenidas más de 15 minutos y en casos se requiera drogas vasoactivas. Otras manifestaciones clínicas relacionadas con la hipotensión pueden estar presentes, como hipoperfusión tisular y la hipoxemia<sup>11</sup>. El EP submasivo (riesgo intermedio) se define como una condición hemodinámicamente estable (presión arterial normal) con una disfunción del ventrículo derecho o elevación de biomarcadores cardíacos que pueden desarrollar una reducción carga de trabajo y una mayor presión en el corazón<sup>5</sup>. El EP masivo hemodinámico no se debe confundir con la embolia pulmonar masiva radiológica ya que en este ultimo se valora únicamente la carga trombotica en las arterias pulmonares y el defecto de perfusión vascular periférico sin tener en cuenta los parámetros clínicos<sup>12</sup>. La mortalidad en pacientes con EP masivo con alteración hemodinámica puede alcanzar un 68% en las primeras horas después del diagnóstico<sup>13</sup>. Sin embargo, el EP submasivo, la mortalidad es menor en comparación con un EP masivo. El American College of Chest Physicians en sus guías clínicas, diferencian en el tratamiento de ambas formas del EP<sup>14</sup>. Mientras que el EP masivo, la terapia fibrinolítica periférica se recomienda como la primera opción (Clase **II** a, Nivel de Evidencia B), en el EP submasivo, el tratamiento fibrinolítico es controvertida. La trombolisis puede estar indicada en el EP submasivo con un mal pronóstico (disfunción del VD, insuficiencia respiratoria grave, necrosis miocárdica) y en bajo riesgo de

sangrado (Clase II b nivel de evidencia C). En el resto de los casos, no se recomienda la trombolisis (Clase III, nivel de evidencia B).

Algunos autores, no obstante no siguen estas recomendaciones y han demostrado en diversas series que el CDT, la tromboaspiración, y la trombolisis son una buena alternativa de tratamiento a la fibrinólisis administrada por vía periférica<sup>9,15-17</sup>.

Otros autores, incluso aseguran que el tratamiento endovascular in situ podría constituir la primera línea de la estrategia terapéutica en el tratamiento de la EP masiva<sup>10</sup>.

# Justificación del tema

---

### 3. Justificación del tema

Recientemente, Stephano Barco escribía junto a Stavros Konstantinides<sup>18</sup>, ambos investigadores del centro médico universitario de trombosis y hemostasia de la Universidad de Mainz en Alemania, un magnífico artículo de opinión en relación con el tratamiento del embolismo pulmonar agudo (EP) mediante catéter (CDT siglas en inglés “*catheter directed thrombolysis*”). Ellos recomiendan que, bajo ciertas condiciones de experiencia, el CDT debería de utilizarse en pacientes con EP de alto riesgo y de riesgo intermedio alto. La argumentación de los autores es contundente ya que si no hay dudas de la indicación del CDT frente a la fibrinólisis sistémica en los pacientes de alto riesgo; además que la anticoagulación sola no ha mostrado los beneficios adecuados para EP de riesgo intermedio–alto, es lógico que aquellos centros donde haya disponibilidad y experiencia se utilicen en ambas situaciones el CDT.

Es importante que investigadores como Stavros Konstantinides, dedicado monográficamente a la embolia de pulmonar con más de cincuenta publicaciones sobre enfermedad tromboembólica venosa y un factor de impacto medio de 7,97 acepte el CDT no solo para la EP de alto riesgo sino para de riesgo intermedio alto. Y esto contrasta con lo afirmado por las guías americanas y europeas. Por otra parte, a pesar de la universalización de la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), los avances tecnológicos y los numerosos consensos de diversas sociedades médicas no se ha conseguido disminuir drásticamente la tasa de mortalidad por el EP masivo. Todo ello nos hace pensar que no está del todo claro: El diagnóstico, con los nuevos avances y tecnología de la tomografía computarizada multidetector, ha mejorado mucho y las drogas trombolíticas cada día son más eficaces, sin embargo la mortalidad no ha disminuido y por ello algo de las guías no están funcionando correctamente.



Nuestro grupo de forma singular mezcla dos procedimientos que por separado han demostrado ser resultados aceptables la fibrinólisis y la trombectomía mecánica. Es obvio que no se dispone de un fibrinolítico de nulo riesgo de sangrado y que los dispositivos de trombectomía demuestran buenos resultados, pero deben de mejorar en su diseño y forma de trabajar.

Creemos que el uso combinado de dispositivos seguros que producen aceptables resultados junto con drogas líticas a bajas dosis puede mejorar los resultados obtenidos hasta la actualidad.

Obviamente la trombectomía sola quedara para los casos en los que este contraindicada la anticoagulación o la fibrinólisis sistémica o local.

# Estado del arte en el embolismo pulmonar

#### 4. Estado del arte del embolismo pulmonar

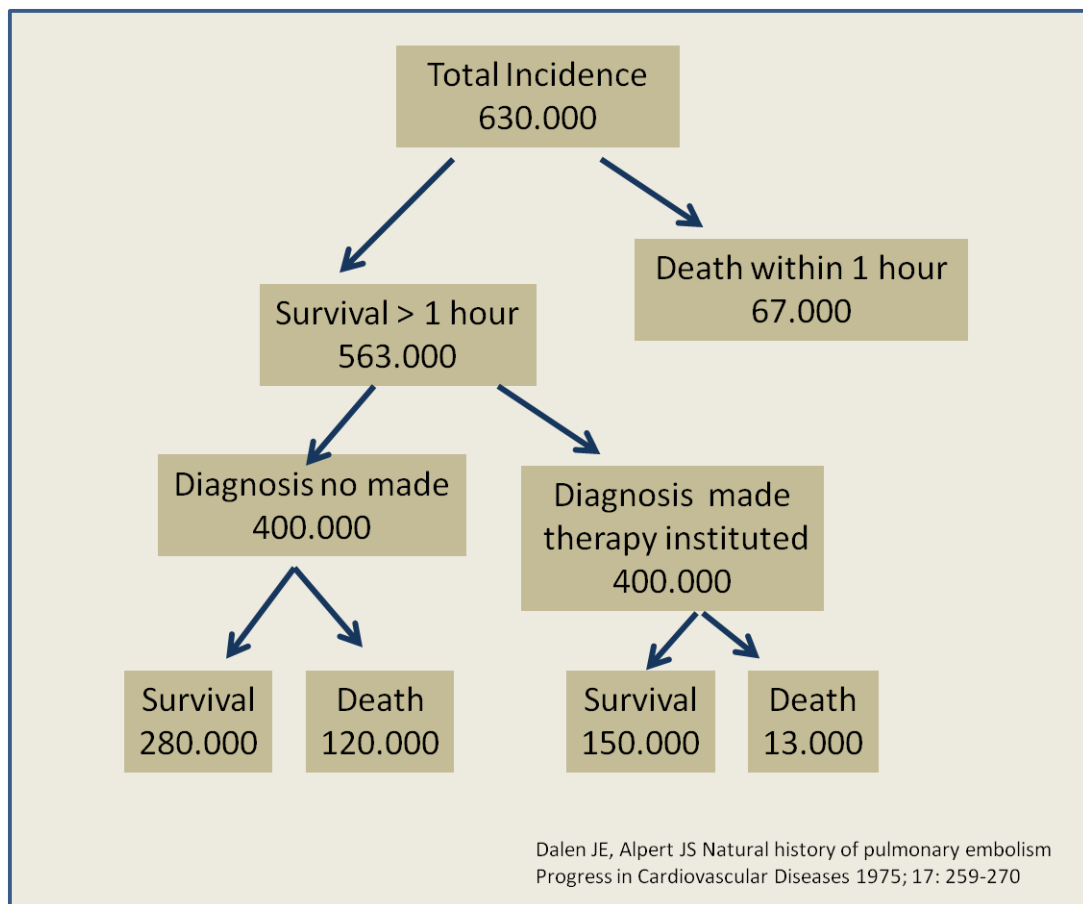
##### a. Definición y concepto de EP masiva y submasiva

El EP es una enfermedad grave y constituye, en frecuencia, la tercera patología cardiovascular después del infarto agudo al miocardio y el accidente cerebrovascular en pacientes hospitalizados<sup>19</sup>. A pesar de la universalización en prevención, y mejora substancial en técnicas diagnósticas y opciones terapéuticas, El EP sigue siendo una patología frecuentemente infradiagnosticada y potencialmente letal. Así, series de autopsia muestran que el EP se mantiene cerca del 15% como contribuyente o causa directa de muerte en pacientes hospitalizados en las últimas décadas<sup>20,21</sup>. En los casos fatales, aproximadamente 2/3 de los pacientes mueren durante la primera hora de presentación, en la mayoría de ellos como consecuencia de una embolia anatómicamente masiva o a émbolos más pequeños, submasivos o recurrentes<sup>13,20,22</sup>. A pesar de que tradicionalmente se atribuye la letalidad del EP al tamaño del émbolo, es fundamental considerar la reserva cardiopulmonar<sup>13</sup>. Al integrar el tamaño del émbolo y la función cardiopulmonar en el pronóstico del enfermo, el término del EP grave se define a cualquier combinación de éstos que determine un evento hemodinámicamente significativo. El término de embolia grave, a veces, se confunde con el de masivo radiológico y no es correcto ya que pacientes jóvenes con buena reserva pulmonar pueden presentar una tomografía computarizada con grandes trombos bilaterales. Parece más adecuado, aunque en la práctica diaria se confundan los términos, denominar al EP como grave y no grave, de alto, moderado y bajo riesgo o hemodinámicamente estable o inestable. Estas denominaciones definen mejor la situación del paciente y la estrategia terapéutica.

Se entiende como EP masivo a la situación grave, de alto riesgo de mortalidad en cualquier momento y con alteración hemodinámica que cursa con hipotensión por debajo de 90 mmHg por más de 15 minutos y/o el descenso de más de 40 mmHg de su tensión arterial basal, o que requieran drogas vasoactivas. Por otra parte, el EP submasivo, de riesgo intermedio-alto, sin alteración hemodinámica grave se presenta con dilatación del ventrículo derecho y alteraciones importantes en ecocardiografía con un TAPSE < de 16 mm, alteración de septo e hipoquinesia de la pared del ventrículo derecho y/o necrosis miocárdica (elevación troponinas). No obstante, si el EP masivo pone en el peligro la vida del paciente en las primeras horas del evento, se observa un importante incremento de la mortalidad en los tres primeros meses<sup>23</sup>.

#### **b. Incidencia de la EP**

Es difícil establecer la incidencia real de la embolia pulmonar (EP) en la población general, ya que la mayoría de las muertes tienen lugar en la primera hora sin que dé tiempo a establecer el diagnóstico. Dalen y Alpert<sup>24</sup> en 1975 calcularon la incidencia anual del EP en Estados Unidos en 630.000 casos de los que el 89 % sobrevivían a la primera hora y fallecían el 11% restante (**Figura-1**). Lo más importante de esta primera descripción es que los autores llamaron la atención que de los supervivientes a los que se hacía un diagnóstico y tratamiento rápido tan solo fallecían el 8% mientras a los que no se les diagnosticaba ni trataban adecuadamente fallecían el 30 %. Estos datos a pesar de los avances tecnológicos y la universalización de las medidas profilácticas pueden tener vigencia y podrían ser extrapolables a otros países.



**Figura-1.** Incidencia de EP en los EE. UU. en 1975. Esquema clásico de Dalen y Alpert 1975 <sup>24</sup>

En España el Registro RIETE en el año 2008 presentaba sobre más de seis mil pacientes diagnosticados de EP una mortalidad del 1.7% y una mortalidad acumulada a los tres meses del 8,6%<sup>25</sup>. Lagúa consensode 2013 elaborada por SEPAR estima una incidencia aproximada de EP en España de un caso por cada 1.000 habitantes al año, aunque es probable que la incidencia real sea mayor. Según datos del Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2010 se diagnosticaron 22.250 casos de EP, con una mortalidad durante el ingreso del 8,9%<sup>26</sup>. En Europa se calcula que fallecen 370.000 pacientes por EP cada año con tan solo el 7% diagnosticado premortem<sup>2</sup>. A nivel hospitalario, es una de las principales causas de muerte y dado que rara vez ocurre en personas sanas, sino que con

frecuencia sucede como complicación de otras enfermedades potencialmente mortales, ~~siendo~~ difícil valorar el número de muertes producidas por esta causa en las series autópsicas. Algunos autores como Villasante et al<sup>27</sup> observaron que el EP es la única causa de muerte en el 7% de las autopsias de adultos en un hospital general y si se suman los casos en los que el EP no es la causa única, pero sí un factor contribuyente importante, el porcentaje es del 15%.

### c. Etiología del EP

La gran mayoría de los acontecimientos embólicos a distancia en varios órganos pero sobre todo las embolias pulmonares están producidas por coágulos hemáticos que provienen de las venas de las extremidades inferiores o de la pelvis. Se dice que el 90% de los trombos del pulmón proviene de las venas de las extremidades inferiores. Otras fuentes de émbolos pueden ser venas de las extremidades superiores o cervicales en relación con colocación de sondas y catéteres, así como la aurícula o ventrículo derecho, si bien la aparición en la autopsia de un trombo mural en ventrículo derecho no establece una relación directa causa efecto, y es posible que el origen del émbolo pulmonar esté en el sistema venoso profundo de una extremidad inferior<sup>28</sup>. En la anemia de células falciformes los trombos se pueden originar *de novo* en las arterias pulmonares<sup>29</sup>. Además de los émbolos hemáticos hay otras sustancias que pueden dar lugar a un EP, como son grasa, células tumorales, líquido amniótico, médula ósea, parásitos, trofoblasto y cuerpos extraños (frecuente en drogadictos). Los procesos que predisponen para la trombosis venosa profunda (TVP), y por tanto para el EP, son edad avanzada, postoperatorio, traumatismos, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, trombocitosis, eritrocitosis, anemia de células falciformes, anticonceptivos orales, embarazos, reposo prolongado en cama, viajes largos, neoplasias y homocistinuria<sup>30</sup>.

#### **d. Conceptos fisiopatológicos**

Dada la estrecha relación existente entre el EP y la trombosis venosa (TVP), conocer los factores que intervienen en la formación del embolo es fundamental para comprender la patogenia del EP.

Rudolf Virchow<sup>31</sup> enunció, ya hace más de un siglo, los tres factores principales en que se fundamenta el desarrollo de la trombosis vascular, los cuales permanecen sin modificarse con el paso del tiempo: lesión de la pared vascular (endotelial), estasis sanguínea y estados de hipercoagulabilidad.

##### ***Lesión de la pared vascular (daño endotelial)***

Juega un papel importante en situaciones de reposo prolongado en cama, traumatismos, infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, puerperio, etc. Además de las lesiones demostrables macroscópica o histológicamente, simplemente la alteración de ciertos factores como el grado de humedad o de oxigenación del endotelio<sup>32</sup> pueden ser suficientes para desencadenar la formación de un trombovascular. La lesión de las células endoteliales del vaso da lugar a la activación del factor XII de la coagulación (factor Hageman), el cual pone en marcha el mecanismo de la coagulación<sup>33</sup>. Al mismo tiempo, se forman agregados de plaquetas que desencadenan por sí mismos la cascada de la coagulación. Tal agregación plaquetaria se induce por una gran cantidad de agentes, siendo de especial importancia en la trombosis la trombina y el colágeno, cuyas acciones se amplifican por la síntesis plaquetaria de sustancias como prostaglandinas PGG<sub>1</sub>, PGH<sub>2</sub> y tromboxanos.

##### ***Estasis sanguínea.***

Si se produce en una vena sana, la trombina es rápidamente inactivada por las antitrombinas y no se llega a producir el proceso de coagulación. Por lo tanto, este factor ha de actuar unido a algunos de los otros dos para ser efectivo.

***Alteraciones de la coagulación (estado de hipercoagulabilidad)***

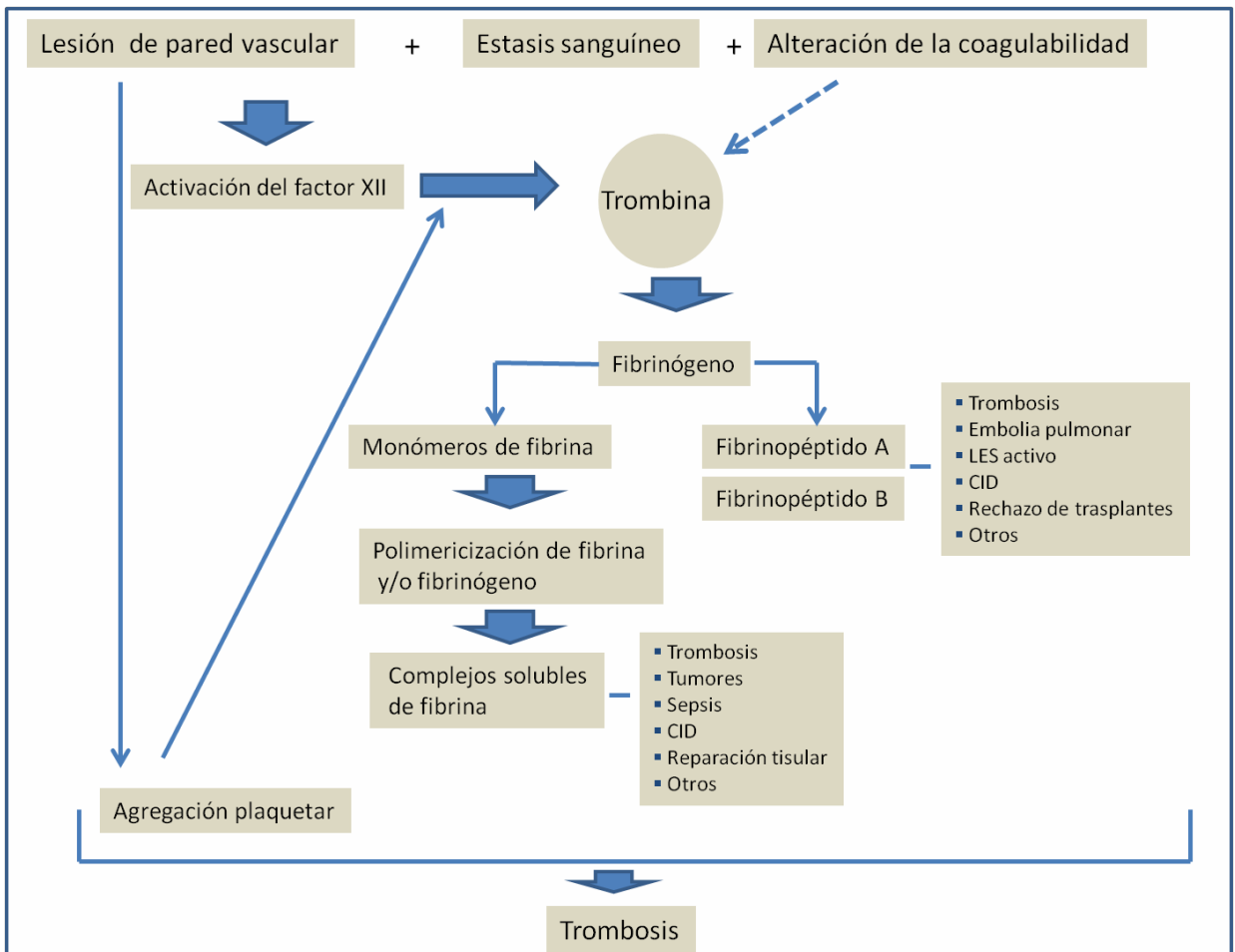
De la misma manera que un déficit o una alteración en los factores de la coagulación produce hemorragia, es lógico pensar que una hiperactividad en tales mecanismos producirá trombosis. Aunque esta hipótesis está confirmada experimentalmente, en el momento actual es difícil definir la relación exacta que existe, entre la enfermedad trombotica y la alteración de los mecanismos de coagulación<sup>34</sup>. La fibrina que contiene el trombo se forma por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno. En presencia de pequeñas cantidades de trombina se pueden formar monómeros de fibrina sin necesidad de activación del factor XII.

Estos monómeros se pueden polimerizar con otros monómeros o con el mismo fibrinógeno y forman los complejos solubles de fibrina<sup>34</sup>. En algunos estados tromboticos y pretromboticos se acelera la formación de monómeros de fibrina. La demostración de este aumento de los complejos solubles de fibrina indica una activación patológica del mecanismo de la coagulación, aunque hay que tener en cuenta que estos complejos solubles de fibrina pueden aumentar así mismo en procesos tales como tumores, sepsis o reparación tisular sin que exista trombosis concomitante. Estas circunstancias hacen que disminuya su valor diagnóstico en muchos casos. Al transformarse el fibrinógeno en fibrina por medio de la trombina, se libera de una forma rápida el fibrinopéptido A y más lentamente el fibrinopéptido B. Son los denominados productos de degradación del fibrinógeno, que están aumentados no sólo en presencia de trombosis y en la embolia pulmonar, sino también en el lupus eritematoso activo, en enfermos trasplantados que están haciendo rechazo y en otras situaciones patológicas (**Figura-2**).

Se ha descrito también una predisposición trombotica en pacientes con anomalías de los factores de la coagulación: déficit del factor VII y del factor XII, aumento del factor V y del factor VIII-C y



anomalías en la molécula del fibrinógeno.



**Figura-2:** Interacción de los diferentes factores de la coagulación en la trombosis.

Durante el embarazo y el parto se produce una mayor tendencia protrombótica, no sólo por la estasis sanguínea en las extremidades inferiores, sino también porque se producen alteraciones en los factores de la coagulación, cuyo efecto fisiológico sería el de proteger a la circulación materna de una hemorragia placentaria<sup>35</sup>.

En distintas series de la literatura<sup>36-39</sup>, queda demostrada la relación que existe entre los anticonceptivos orales, la trombosis venosa y el EP. Las acciones más importantes de los estrógenos sobre la coagulación son las siguientes: 1) Aumento de la tasa de triglicéridos

sanguíneos. 2) Acción sobre las plaquetas: existe acuerdo acerca del aumento del número de plaquetas que se produce, pero hay desacuerdo sobre si se altera o no la función plaquetaria, de manera que para unos está aumentada la adhesividad y la agregación, mientras que para otros es normal. 3) Acción sobre los factores de la coagulación: aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de los factores VII y X.<sup>28</sup>. Disminución de la antitrombina III, que neutraliza la trombina, este parece ser el efecto más importante de los estrógenos sobre la coagulación.

### **Fisiopatología**

La idea de que las alteraciones fisiopatológicas secundarias al EP se producen únicamente por la obstrucción del lecho vascular pulmonar no es válida en la actualidad<sup>40</sup>.

#### **1. Alteraciones de la función pulmonar**

El aumento de la frecuencia respiratoria que se produce en el embolismo pulmonar agudo es debido en una parte importante a un reflejo mediado por el vago. La demostración experimental a esta hipótesis viene dada por la prevención de la taquipnea en el animal vagotomizado previamente al embolismo pulmonar. Katz y Horres<sup>41</sup> demostraron que después del embolismo pulmonar las neuronas medulares inspiratorias y espiratorias tardan menos en alcanzar el punto crítico de descarga, y la duración de su efecto es menor, lo que hace que se acorte la respiración (respiración superficial) y que aumente la frecuencia respiratoria. Este mecanismo reflejo posiblemente se origina en los receptores periféricos del pulmón y se conduce por vías vagales aferentes. La importancia de dichos receptores ha sido puesta de manifiesto por varios trabajos<sup>40-43</sup>. De un lado *los receptores J*, que se piensa están situados en la pared alveolar, se estimularían por aumento del líquido intersticial y en caso del embolismo pulmonar por la serotonina y la histamina, produciendo una respiración rápida y superficial.

*Los receptores de irritantes*, situados entre las células epiteliales de las vías aéreas y que producen una respuesta vagal, a nivel experimental se ha comprobado que también participan cuando se emboliza el pulmón con sulfato de bario. *Los receptores de distensión pulmonar*, situados en la musculatura lisa de las vías aéreas, también producen una respiración rápida y superficial aunque en el embolismo pulmonar parece que se estimulan de modo pasivo por las alteraciones postembólicas de la mecánica pulmonar. La explicación fisiopatológica de la disnea en la EP sería por la estimulación de receptores periféricos secundarios a liberación de agentes humorales, alteraciones de la mecánica pulmonar o aumento local del líquido intersticial.

En el EP experimental en el perro, se produce disminución de la *compliance* y aumento de la resistencia de vías aéreas por constricción de la propia vía aérea a dos niveles diferentes. La disminución de la *compliance* tiene lugar unos pocos segundos después de la embolización, y se atribuye a la liberación de serotonina de los agregados plaquetarios, la cual actúa en las vías aéreas periféricas perfundidas por arteriolas pulmonares. La contracción de estas vías aéreas periféricas da lugar a una disminución del volumen de gas intratorácico y elevación diafragmática. Aproximadamente un minuto después de la embolización hay una mayor disminución de la *compliance* y un aumento de las resistencias por afectación de vías aéreas centrales. Esta respuesta no parece mediada por agentes humorales, sino por el sistema nervioso autónomo<sup>44</sup>. Otras sustancias humorales, además de la serotonina, implicadas en la bronco constricción aparecida tras el EP,<sup>42</sup> son la histamina, prostaglandina PGF alfa, sustancia de reacción lenta, polipéptidos A y B y anhídrido carbónico.

La alteración más frecuente del intercambio gaseoso en el EP es la hipoxemia arterial sistémica que se presenta en el 90% de los casos. Para explicar este descenso en la  $PO_2$ , se han propuesto diversos

mecanismos que incluyen shunt derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable, shunt a través de vasos pleurales y reducción del gasto cardíaco. En la actualidad se admite de forma concluyente que la hipoxemia se debe a una alteración en la relación ventilación/perfusión, secundaria a la constricción de pequeñas vías aéreas, que no se limita únicamente al área no perfundida<sup>45,46</sup>. Aunque la respuesta habitual es la normo o hipocapnia secundaria a la hiperventilación, en pacientes con enfermedad pulmonar previa puede existir hipercapnia.

## **2. Alteraciones cardiovasculares**

La respuesta cardiovascular en el EP está determinada por tres hechos fundamentales: magnitud de la obstrucción, situación cardiopulmonar previa<sup>47,48</sup> y tiempo transcurrido entre el fenómeno embólico y su valoración<sup>49</sup>. Por esta razón se contemplan por separado la respuesta hemodinámica en pacientes con y sin enfermedad cardiopulmonar previa.

Respuesta hemodinámica en el EP sin enfermedad previa. McIntyre y Sasahara<sup>50</sup> estudiaron un grupo de 20 pacientes valorados antes de las 36 horas siguientes a un episodio de EP. En un 70 % de los casos se produjo hipertensión arterial pulmonar, que mostró una buena correlación con el grado de obstrucción demostrado por angiografía. La hipertensión arterial pulmonar sólo se presentó, cuando el grado de obstrucción era mayor del 25-30% del lecho vascular pulmonar. En ninguno de los 20 pacientes la presión media en arteria pulmonar superó los 40 mmHg. Por esta razón se cree que una presión media en arteria pulmonar de 30-40 mm Hg es una hipertensión pulmonar severa en aquellos enfermos sin patología cardiopulmonar previa. Cuando la presión media en arteria pulmonar es mayor de 40 mm Hg hay que pensar en un embolismo crónico recidivante. Para que la simple obstrucción

mecánica produzca hipertensión arterial pulmonar, es necesaria una considerable reducción del lecho vascular pulmonar (mayor del 25-30 %).

Otros factores como la hipoxemia<sup>47,51</sup>, la liberación de sustancias vaso activas de los agregados plaquetarios<sup>52</sup> y la disminución del volumen pulmonar por compresión de los vasos pulmonares parecen jugar un papel importante. El mecanismo reflejo a partir del sistema nervioso autónomo no está claro y no parece tener mayor importancia<sup>53</sup>. Según McIntyre KM et al<sup>50</sup> la presión media en aurícula derecha aumentó sólo en la mitad de los pacientes. Este aumento ocurrió siempre con presión en arteria pulmonar superior a 30 mmHg. Por tanto, el aumento de la presión venosa central indica una hipertensión pulmonar severa, pero sólo aparece en el 50 % de los casos, precisamente en aquellos en que dicha presión pulmonar supera la capacidad de reserva del ventrículo derecho.

Rara vez disminuye el índice cardíaco a consecuencia del EP, siendo en la mayoría de los estudios normal o aumentado<sup>50, 54, 55</sup>. El aumento del volumen minuto puede ser debido a la hipoxemia arterial sistémica, bien por aumento del retorno venoso por vasoconstricción periférica. Es posible que ambos mecanismos intervengan simultáneamente a fin de mantener un gasto cardíaco adecuado. Cuando hay disminución del índice cardíaco, casi siempre se asocia a una obstrucción masiva con fracaso ventricular derecho. Si disminuye el gasto cardíaco sin elevación concomitante de la presión media en aurícula derecha o de la presión venosa central, hay que pensar que existe una alteración cardiovascular añadida.

Respuesta hemodinámica del EP con enfermedad previa. En estos casos con una obstrucción menor del árbol vascular pulmonar se produce una hipertensión pulmonar mayor que en los pacientes previamente sanos, existiendo una evidente desproporción entre el grado de carga tromboembólica

ye nivel de hipertensión pulmonar. El límite de presión pulmonar media de 40 mm Hg, que se daba para los individuos sanos se encuentra aquí con frecuencia desbordado<sup>54</sup>. La hipoxemia que se puede encontrar en este tipo de pacientes no se puede atribuir al fenómeno embólico "*per se*", ya que puede estar causada también por la enfermedad cardiopulmonar previa y por lo tanto no sirve como elemento de diagnóstico. Tampoco son buenos indicadores de la severidad del EP ni el aumento de la presión media en aurícula derecha ni la elevación de la presión venosa central. Incluso con grados menores de obstrucción vascular, el descenso del índice cardíaco es la regla en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa que sufren un episodio de EP.

Aunque la mioglobina<sup>57</sup> y el péptido cerebral natriurético<sup>58</sup> parecen sustancias prometedoras, como biomarcadores en el EP, el mayor volumen de investigación se ha centrado en el papel pronóstico de las troponina I (TnI) y la troponina T (TnT)<sup>59</sup>. En los últimos años varios estudios, realizados en cuadros de EP con diferente presentación clínica, confirman la elevación de los niveles de troponinas (Tn) y una clara relación con la mortalidad, efectos clínicos adversos precoces y disfunción ventricular derecha<sup>57,61-63</sup>. Estos trabajos muestran en conjunto bajos valores predictivos positivos, pero elevados valores predictivos negativos.

Sin embargo, el bajo tamaño muestral de estos estudios y su baja precisión estadística dificultan su extrapolación a la clínica. Por otra parte, la diversidad de diseños y criterios de inclusión y exclusión plantean interrogantes como la seriación óptima de sus valores, su valor añadido respecto a la ecografía, la superioridad de una sobre otra y el punto de corte que optimice su relevancia pronóstica.

En el EP, la elevación de troponinas se debe a pequeñas zonas de infarto que produce la disfunción sistólica del ventrículo derecho<sup>64</sup>. La prevalencia de esta disfunción puede estimarse entre el 40% y el 70%<sup>65,66</sup>.

El estudio de las troponinas T junto con el pro-BNP (péptido natriurético cerebral) permiten valorar la disfunción ventricular derecha sin necesidad de recurrir al estudio ecocardiográfico, ya que éste no siempre es posible. Ambos muestran una alta sensibilidad para detectar el fallo ventricular derecho en el EP agudo<sup>67</sup>.

#### **e. Factores de riesgo**

Los factores de riesgo para desarrollar EP están relacionados con uno o varios de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad tromboembólica venosa: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. La normativa SEPAR de 2013<sup>26</sup> clasifica los factores de riesgo como mayores o menores, en función de que su riesgo pro-trombótico sea alto, moderado o bajo, respectivamente. Cuando la ETV se asocia a factores de riesgo desencadenantes se califica como provocada o secundaria. Cuando no concurren factores desencadenantes se denomina no provocada, espontánea o idiopática. (**Tabla- I**)

Riesgo Alto	Riesgo Moderado
Prótesis o fractura de cadera o rodilla	Inmovilización con férula de escayola de EEII
Cirugía mayor	Ictus con parálisis de EEII
Politraumatismo	Puerperio
Daño espinal	TEP o TVP previa
	Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos
Riesgo Bajo	Trombofilia
Edad avanzada	Cáncer
Cirugía laparoscópica	Quimioterapia
Reposo cama >3 días	Fármacos antipsicóticos
Viajes prolongados de >6-8h	Enfermedad inflamatoria intestinal
Obesidad mórbida	Artroscopia de rodilla
Varices	Catéteres o dispositivos venosos centrales
Embarazo	

**Tabla I:** factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa Modificada de F. Uresandi<sup>26</sup>

#### f. Síntomas

Se debe considerar el diagnóstico del EP agudo sintomático en todo paciente que refiera disnea de nueva aparición, empeoramiento de su disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión sin una explicación alternativa, particularmente cuando las pruebas complementarias básicas (radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial) descartan otros diagnósticos diferenciales. La **(Tabla-II)** recoge algunos de los hallazgos radiológicos y electrocardiográficos habituales en el EP.



Radiografía de tórax	Electrocardiograma
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal ≈ 50%</li> <li>▪ Derrame pleural de pequeña cuantía</li> <li>▪ Opacidades (áreas de infarto pulmonar)</li> <li>▪ Joroba de Hampton</li> <li>▪ Atelectasias laminares</li> <li>▪ Oligohemia local</li> <li>▪ Ligera elevación hemidiafragma</li> <li>▪ Aumento de arterias pulmonares</li> <li>▪ Cardiomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal ≈ 50%</li> <li>▪ Taquicardia sinusal</li> <li>▪ Inversión onda T en precordiales derechas</li> <li>▪ Arritmias cardiacas</li> <li>▪ Bloqueo de rama derecha</li> <li>▪ Patrón S1Q3T3</li> </ul>

**Tabla II:** Posibles hallazgos en la EP en la radiografía de tórax y ECG: Modificada de F. Uresandi<sup>26</sup>

La evaluación estandarizada, mediante reglas de predicción de la probabilidad clínica, clasifica a los pacientes en categorías con prevalencia de EP distinta (aproximadamente el 10% para probabilidad baja, el 25% para probabilidad intermedia y >60% para probabilidad alta) y facilita la interpretación de las demás pruebas diagnósticas. La escala de Wells y la escala de Ginebra han sido las más ampliamente validadas.

Se recomienda utilizar escalas clínicas suficientemente validadas (Wells o Ginebra) como primer escalón en la aproximación diagnóstica al paciente estable hemodinámicamente con sospecha de EP.

**(Tabla-III)**

Escala de Wells		Escala de Ginebra	
▪ Diagnóstico alternativo menos probable que la TEP	3,0	Edad > 65 años	1,0
▪ Síntomas o signos de TVP	3,0	Antecedente de TVP o TEP	3,0
▪ Antecedentes de TEP o TVP	1,5	Cirugía con anestesia general o fractura ≤ un mes	2,0
▪ Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes	1,5	Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ un año	2,0
▪ Frecuencia cardíaca > 100/min	1,5	Dolor unilateral en EEII	3,0
▪ Hemoptisis	1,0	Hemoptisis	2,0
▪ Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses	1,0	Frecuencia cardíaca 75-94/min	3,0
		Frecuencia cardíaca ≥ 95/min	5,0
		Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4,0
Para dímero D muy sensible			
Baja probabilidad: < 2 puntos		Baja probabilidad: 0-3 puntos	
Intermedia probabilidad: 2-6 puntos		Intermedia probabilidad: 4-10 puntos	
Alta probabilidad: ≥ 6 puntos		Alta probabilidad: ≥ 11 puntos	
Para dímero D menos sensible			
TEP poco probable: ≤ 4 puntos			
TEP probable: > 4 puntos			

**Tabla III:** Escalas de valoración clínica de Wells y Ginebra. Modifica de F Uresandi<sup>26</sup>.

No obstante, los síntomas clínicos en el EP son inespecíficos y tienen valor si estos hacen pensar en su diagnóstico. Los síntomas más característicos serían la disnea, el dolor torácico, síncope y hemoptisis<sup>68-70</sup>. El estudio multicéntrico EMPEROR<sup>69</sup> sobre dEP en urgencias hospitalarias sobre 2408 pacientes con el EP confirmado y no confirmada mostró que la mayoría de los síntomas no alcanzaban el 50 % de presencia en una y otra cohorte de pacientes sin diferencias significativas entre ambos grupos. (Tabla-IV adaptada de Pollack CV<sup>69</sup>)

Características	EP demostrada % n= 1880	EP no demostrada % n=528
Disnea	50	51
Dolor torácico y pleural	39	28
Tos	23	23
Dolor torácico retroesternal	15	17
Fiebre	10	10
Hemoptisis	8	4
Síncope	6	6
Dolor de pierna unilateral	6	5
Signos de TVP (Hinchazón de extremidad unilateral)	24	18

**Tabla IV:** Síntomas clínicos observados en los casos de EP demostrada y no demostrada

**g. Marcadores bioquímicos (Biomarcadores en el EP)**

Existen una serie de sustancias en el organismo cuyo estudio puede jugar un papel importante tanto en diagnóstico positivo del EP como en la valoración pronóstica de la misma. Estos productos estudiados en sangre por encima de los valores de corte suponen un significado predictivo positivo para padecer la enfermedad de tal forma que algunas series alcanzan el 60-90%. Los biomarcadores más conocidos y utilizados en el EP son el D-dímero, las troponinas I y T y los péptidos natriuréticos B. El Dímero-D (DD) es un producto de degradación de la fibrina (no del fibrinógeno), y hasta la fecha es el más específico. En los últimos siete años han aparecido una serie de trabajos relacionándolo con el diagnóstico del EP y de la TVP, que a efectos prácticos requiere el mismo planteamiento: clínico que aquél, dada la frecuente concatenación de ambos procesos<sup>71,72</sup>.

La rentabilidad diagnóstica del DD viene dada por su capacidad de afirmar el diagnóstico del EP y/o TVP cuando se encuentra elevado (valor predictivo positivo) y de excluir estas afecciones cuando sus valores están por debajo del límite normal (valor predictivo negativo).

El valor predictivo negativo del DD, que señalaría la fiabilidad de esta prueba para descartar la existencia de una trombosis sin necesidad de practicar ulteriores estudios, parece razonablemente bueno en la mayoría de los estudios (por encima del 90%). No obstante, hay que hacer algunas matizaciones, ya que un DD normal (valores por debajo de 500 o incluso 300 mg/l, según los diferentes autores) se encuentra sólo en una proporción reducida de los pacientes en los que se sospecha clínicamente EP y/o TVP<sup>73,74</sup>. Se afirma que un DD por debajo de 500 mg/l puede excluir con fiabilidad un EP si no existen otros signos de embolismo<sup>75</sup>.

El problema de los falsos positivos del DD radica en los defectos de las técnicas que se emplean para su determinación, y en que no mide directamente la presencia de una trombosis, sino la activación de la fibrinólisis tras haberse formado un coágulo. Lo que implica que el DD puede presentar valores altos en diversas situaciones clínicas en las que esté activada la fibrinólisis (neoplasias, colagenopatías, etc)

Las troponinas I y T son marcadores sensibles y específicos de daño miocárdico. Según la población estudiada, un porcentaje variable de pacientes con EP presenta elevación de las troponinas, que se ha atribuido a isquemia miocárdica de las cavidades derechas<sup>60,61,65 76-81</sup>. Esta elevación es considerablemente más frecuente en los pacientes con disfunción ventricular derecha<sup>60,61,65,76</sup>. La mortalidad está aumentada en pacientes con EP y niveles de troponina I o troponina T superiores a 0,5-1,5 ng/ml y 0,1 ng/ml, respectivamente<sup>60,61,65,77,78</sup>. En un estudio de 458 pacientes con EP submasivo, definido por la existencia de disfunción ventricular derecha con presión arterial sistólica superior a 90 mmHg, una troponina I superior a 0,5 ng/ml se asoció a un aumento de 3,5 veces del riesgo de muerte a los 3 meses<sup>61</sup>. La cinética de liberación de las troponinas parece ser distinta en el EP y en el síndrome coronario agudo, al permanecer elevadas menos tiempo en los pacientes con EP<sup>80,81</sup>. Las troponinas I y T se suelen normalizar tras las primeras 72 horas del inicio de los síntomas del EP<sup>80,81</sup>.

Los péptidos natriuréticos B y pro-B también tienen valor pronóstico en la EP. Su elevación se asocia a la existencia de disfunción ventricular derecha<sup>57</sup>. Un péptido natriurético B o pro-B normal tiene un valor predictivo negativo para eventos adversos del 93-97%<sup>82,83</sup>. El nivel de péptido natriurético B se asocia a la ocurrencia de un EP fatal o recurrencia en el seguimiento a 3 meses de pacientes en EP hemodinámicamente estables<sup>83</sup>. Recientemente se ha descrito que la normalidad de la troponina T y del

péptido natriurético pro-B en pacientes con EP se asocia a un excelente pronóstico<sup>85,86</sup>.

#### **h. Escalas clínicas pronósticas (PESI y sPESI)**

La mortalidad directamente relacionada con el EP varía desde el 2% en pacientes afectación no masiva y hasta más del 95% en pacientes con EP masivo<sup>87,88</sup>. Se han intentado establecer modelos de estratificación de riesgos no con gran éxito. La estratificación por riesgos es indudable la ayuda que supone para el manejo de pacientes con EP, ya que algunos de acuerdo con esta estratificación se les podría dar de alta de inmediato mientras que otros deberían permanecer en las unidades de cuidados intensivos. Los modelos previos de estratificación de riesgo para EP fueron limitados por su dependencia de los valores de estudios de gases arteriales y ecografía de las extremidades inferiores o por su capacidad de identificar solo bajo riesgo pacientes con EP<sup>89</sup>.

La escala clínica: PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), se trata de un modelo de evaluación de la gravedad y riesgo de mortalidad esperada en enfermos con EP agudo<sup>90</sup>. El modelo se evaluó mediante el estudio de 15 531 pacientes diagnosticados de EP tratados en 186 hospitales de Estados Unidos y una validación externa de 221 pacientes ingresados con EP en Suiza y Francia. Mediante regresión logística paso a paso se identificaron once variables (dos variables demográficas, tres de comorbilidad con el EP, y otras seis del cuadro clínico actual, que permitieron clasificar a los enfermos en cinco clases pronósticas, con niveles de mortalidad claramente diferentes. Aunque se identificaron otras siete variables, definidas por valores de laboratorio, que también contribuían de forma independiente a la mortalidad, y aún cuando la inclusión de estas siete variables en el modelo le hubieran proporcionado un poder discriminatorio mayor (área bajo curva ROC de 0.82, vs.

0.78 ( $p < 0.001$ ), el riesgo de cada una de las clases no variaba significativamente con respecto al modelo más simple sin esas variables. El grupo de estudio, observados estos hallazgos, decidió no incluirlas en el modelo. Como en todos estos modelos, esta escala pronostica suplementa, pero no reemplaza, el juicio clínico. Incluso aunque los autores reconocen que probablemente muchos de los pacientes clasificados dentro de las dos primeras clases (I, y II), se podrían tratar sin gran riesgo de modo extrahospitalario, y ello podría disminuir costes de forma notoria el gasto hospitalario, exhortan a tratar cada enfermo según el resto de sus connotaciones clínicas (adhesión al tratamiento, estado mental, drogadicciones, previas, cultura, etc.)

La ventaja principal de este modelo es que las variables empleadas son recogidas de forma rutinaria en todos los servicios, y no requieren de pruebas de laboratorio o radiológicas específicas, y que la amplia procedencia de hospitales puede darle una mayor aplicabilidad. No obstante, se discute el uso práctico del modelo PESI ya que en el estudio Safiq A et al.<sup>91</sup> **(Figura-3)**

Age	<input type="text"/>	years
Sex	Female 0	Male +10
History of Cancer	No 0	Yes +30
History of Heart Failure	No 0	Yes +10
History of Chronic Lung Disease	No 0	Yes +10
Heart Rate $\geq 110$	No 0	Yes +20
Systolic BP < 100 mm Hg	No 0	Yes +30
Respiratory Rate $\geq 30$	No 0	Yes +20
Temperature < 36°C / 96.8°F	No 0	Yes +20
Altered Mental Status (Disorientation, lethargy, stupor, or coma)	No 0	Yes +60
O <sub>2</sub> Saturation < 90%	No 0	Yes +20

**Result:**  
Please fill out required fields.

**Figura-3:** Tabla informatizada para valorar la escala clínica de PESI. Extraída de internet: <https://www.mdcalc.com/pulmonary-embolism-severity-index-psi>

### sPESI

El PESI modificado descrito por Jiménez D et al en 2010<sup>92</sup> que estima la mortalidad a 30 días de pacientes diagnosticados de EP agudo. Se trata de una versión simplificada de la original descrita en 2005 por Ausjky et al<sup>90</sup>. Está basada en una cohorte de pacientes con EP agudo, estudiada retrospectivamente y validada externamente proveniente del Registro de Enfermedad

tromboembólica (RIETE).

Esta forma simplificada de PESI tiene similar precisión y utilidad clínica pero más fácil de usar comparada con la original (**Figura-4**).

**Figura-4:** sPESI modificado del PESI por Dr. D Jimenez.

(<https://www.mdcalc.com/simplified- pesi-pulmonary-embolism-severity-index>)

PESI original	Puntos	Riesgo de muerte
Clase I	≤ 65	Muy bajo a los 30 días (0-1,6%)
Clase II	66-85	Bajo (1,7-3,5%)
Clase III	86-105	Moderado (3,2-7,1%)
Clase IV	106-125	Alto (4,0-11,4 %)
Clase V	>125	Muy alto (10,0-24,5 %)
<b>sPESI</b>		
0 puntos	0	1,0%
≥ 1 punto	>1	10,95

**Tabla V:** Interpretación de las diferentes pruebas de valoración pronóstica



## RIETE Score for Risk of Hemorrhage in Pulmonary Embolism Treatment ☆

Determine the risk of major bleeding during anticoagulant therapy.

When to Use ▾	Pearls/Pitfalls ▾	Why Use ▾
Recent major bleeding	<b>No 0</b>	Yes +2
Creatinine >1.2 mg/dL (106 µmol/L)	<b>No 0</b>	Yes +1.5
Anemia Hgb <13 g/dL for men, Hgb <12 g/dL for women	<b>No 0</b>	Yes +1.5
Malignancy history	<b>No 0</b>	Yes +1
Clinically-overt pulmonary embolism	<b>No 0</b>	Yes +1
Age >75	<b>No 0</b>	Yes +1

**0.0** points

Low Risk.  
0.1% Risk of Major Bleeding

Initiation of anticoagulation reasonable.

Copy Results 📄
Next Steps >>>

**Figura-5:** Riesgo de sangrado en el tratamiento de EP

(<https://www.mdcalc.com/riete-score-risk-hemorrhage-pulmonary-embolism-treatment>)

### i. Guías práctica clínica americanas y europeas

Las guías de práctica clínica son recomendaciones para profesionales de la salud desarrolladas de forma sistemática para orientar al profesional a tomar las decisiones adecuadas cuando el paciente tiene una enfermedad determinada.

Para el manejo de la embolia pulmonar existen muchas guías realizadas por distintos organismos y sociedades médicas. Las de mayor utilidad y uso la realizada por la Sociedad americana del Tórax fundada en 1935 (American College of Chest Physicians ACCP) Se trata de una guía de

referencia universal que se actualiza cada un periodo corto de tiempo 2-4 años<sup>6</sup>.

Otras guías con pocas variaciones con respecto a la de la ACCP son la guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2014<sup>93</sup>, la guía americana: American Heart Association 2011<sup>94</sup>.

Todas las guías realizan una serie de recomendaciones basada en los diferentes grados de evidencia.

Con respecto al uso de la terapia dirigida por catéter CDT, la ACCP ha modificado ligeramente sus recomendaciones considerando su uso tan solo cuando la trombolisis ha fallado o existe contraindicación para el uso de fibrinolíticos (Grado 2) En el resto de situaciones para el EP masivo se recomienda la trombolisis sistémica sobre la local (Recomendación Grado 2C).

La ESC en su guía de 2014 da cabida a la terapia a través de catéter (CDT) como medida alternativa a la trombectomía quirúrgica y con unas indicaciones similares (Clase IIa nivel C). Mientras que la *American Heart Association* en su guía de 2011 contempla el CDT en diferentes situaciones:

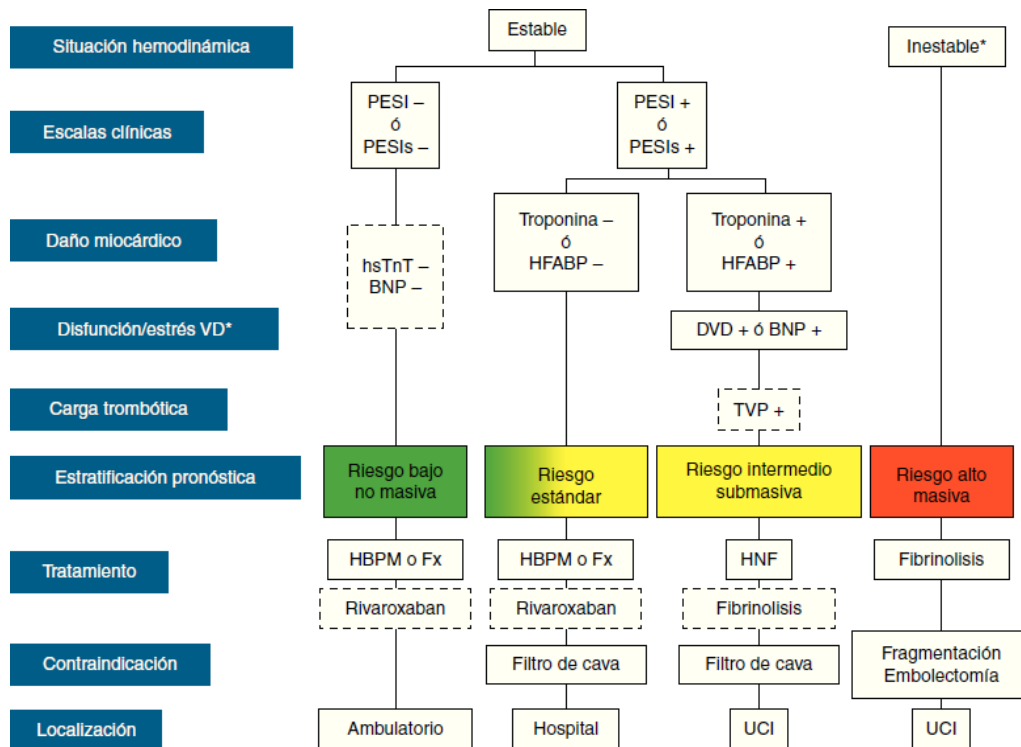
1. Dependiendo de la experiencia local recomienda CDT cuando hay contraindicación para la fibrinólisis (Clase IIa nivel C)
2. Cuando, en EP masiva, el paciente permanece inestable a pesar de la fibrinólisis sistémica (Clase IIa nivel C)
3. En EP masiva cuando el paciente no puede recibir fibrinólisis o permanece inestable después de ella se puede considerar trasladar al paciente a otro centro con experiencia en CDT (Clase IIa nivel C)

4. En EP submasiva con razonable evidencia de pronostico adverso (nueva inestabilidad, empeoramiento del fallo respiratorio, severa disfunción ventricular o necrosis miocárdica importante) Clase IIb Nivel C)
5. El CDT no es recomendable en pacientes con bajo riesgo de EP masivo o EP submasivo con disfunción ventricular menor, necrosis miocárdica menor o sin empeoramiento clínico. (Clase III nivel C)

A pesar de todo, las guías son recomendaciones generales pero su aplicación debe ser individualizada para cada centro y para cada paciente particular y cada situación.

**j. Guía SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica).**

Muchas sociedades científicas, y organismos de salud han elaborado y siguen desarrollando guías de manejo de EP. Casi todas ellas conservan el mismo esquema de trabajo manejan similares datos y fuentes bibliográficas. A pesar de ello como se ha comentado mas arriba, cada hospital debería trabajar en su propia guía acomodando el conocimiento y los fundamentos científicos, respetando la evidencia clínica a las circunstancias y peculiaridades del propio entorno. La disponibilidad de algunos medios hace que guías muy exigentes no se cumplan y se desoiga hasta la recomendación mas sensata. La SEPAR promovida por el Grupo de Circulación pulmonar y desarrollo en el año 2013 una guía práctica muy adaptada a nuestro medio, con rigor y fácilmente asumible en la gran mayoría de los hospitales españoles<sup>26</sup>. Tres años más tarde esta se guía el autor juntamente con David Jimenez<sup>95</sup> la actualizaron con las novedades terapéuticas aparecidas en este tiempo. La guía de SEPAR tiene de especial su adaptación a las peculiaridades y disponibilidad de España (**Figura-6**)



**Figura-6:** Estratificación pronóstica y tratamiento de la tromboembolia pulmonar en fase aguda. BNP: péptido natriurético cerebral; DVD: disfunción ventricular derecha; Fx: fondaparinux; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HFABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos; HNF: heparina no fraccionada; hsTnT: troponina T de alta sensibilidad; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PESIs: PESI simplificada; TVP: trombosis venosa profunda; UCI: unidad de cuidados intensivos.\*Shock cardiogénico o presión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida, no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardiacas<sup>26</sup>.

La línea discontinua indica ausencia de evidencia definitiva (fibrinólisis) o de experiencia clínica amplia (rivaroxaban). Para aquellas situaciones no contempladas en el algoritmo, se recomienda hospitalización y tratamiento anticoagulante convencional

**k. Gravedad de la EP aguda y su implicación terapéutica. Definición**

La gravedad del EP viene definida por el riesgo de muerte que tiene el paciente. Se ha denominado grave a la embolia pulmonar masiva o hemodinámicamente inestable, cuando en realidad estos términos hacen mención a la carga trombótica y a la repercusión hemodinámica sobre cavidades derechas respectivamente. Entendiendo en castellano que ambos términos implican gravedad no hay datos objetivos que definan esta gravedad. Por otra parte, el designar a al EP grave como masivo hace que puedan darse a errores de interpretación y se induzcan medidas terapéuticas sobre o infra estimadas. El término grave define bien que el paciente tiene un alto riesgo de fallecer

y que requieren medidas terapéuticas adecuadas con carácter urgente.

En general el EP agudo de bajo riesgo, implica que el paciente tiene una tensión sanguínea periférica en los límites de la normalidad, La función del ventrículo derecho (VD) es normal y no está excesivamente taquicárdico o hipoxémico. En el EP de riesgo intermedio se presenta en un paciente que tiene disfunción de VD, sin llegar a experimentar una hipotensión mantenida. El alto riesgo de EP agudo, se caracteriza a un paciente con hipotensión (presión sistólica < a 90 mmHg durante 15 o más minutos y/o la disminución < 40mmHg) .

A pesar de que las tres situaciones están bien definidas con valores bastante objetivos, en la práctica, en ocasiones, es difícil establecer el grado perfecto de gravedad ya que no todos los parámetros están presentes o estos son matizables. Estos parámetros heterogéneos hacen difícil en todo momento adecuar con precisión una terapéutica adecuada. Los scores de gravedad PESI y PESI simplificado ayudan a identificar cada una de estas situaciones y a tomar decisiones terapéuticas.

(Tabla-VI) y Figura-7.

Gravedad	Descripción
Bajo Riesgo	Estabilidad hemodinámica, Función VD normal, Troponina /BNP normales PESI s = 0
Riesgo intermedio (EP submasiva)	Estabilidad hemodinámica, Función VD patológica, Troponina /BNP pueden ser patológicas, PESI s > 0
Alto riesgo (EP masivo)	Hipotensión < 90 mmHg ≥ 15 minutos o caída de 40 mm Hg desde la línea basal, Función VD patológica que mantiene la hipotensión, Troponina /BNP patológicas,

**Tabla VI:** Clasificación de la gravedad Modificada de Dudzinski DM <sup>96</sup>.



**Figura-7:** Pirámide de gravedad del EP según diversas características clínicas y bioquímicas<sup>96</sup>.

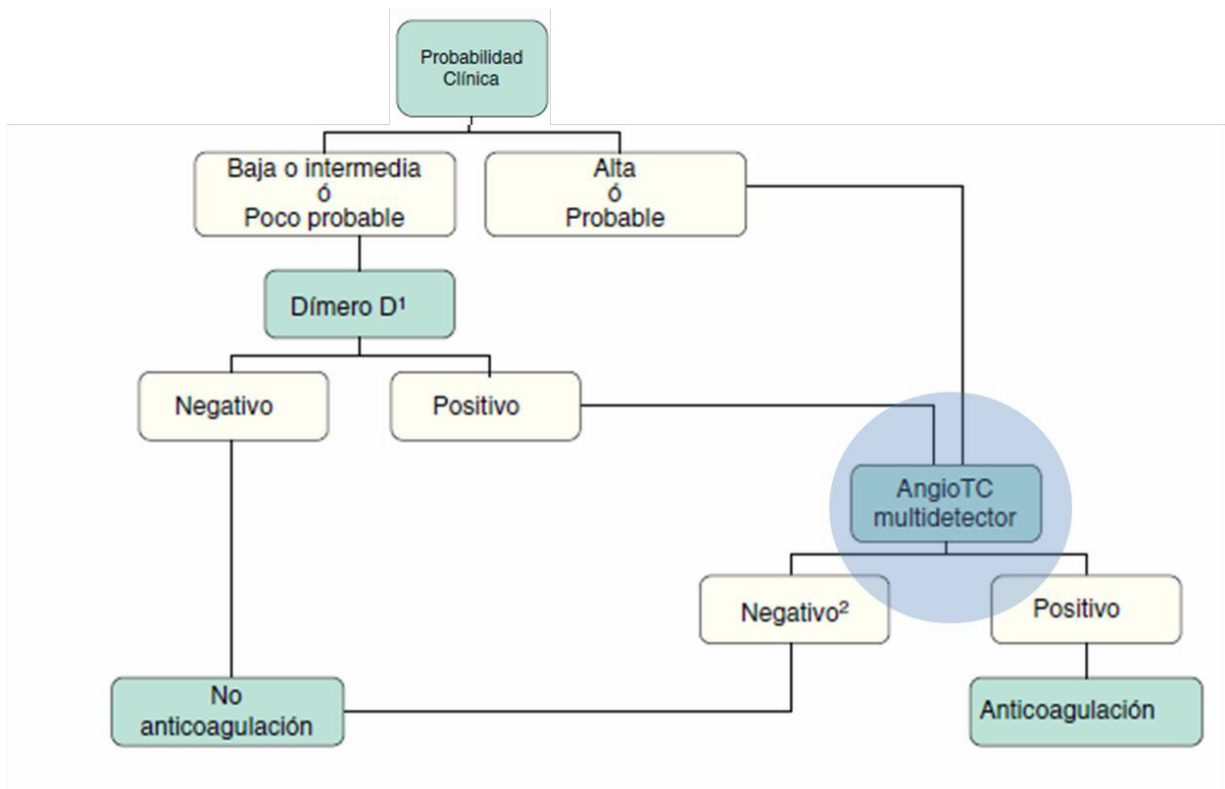
#### L. La angio TC en el diagnóstico de la EP

Angiografía de tórax por tomografía computarizada multidetector (AngioTC) en el momento actual constituye la prueba de imagen con más fiabilidad y eficacia para el diagnóstico de EP. En una revisión sistemática y metaanálisis de Mos IC et al<sup>97</sup> que incluyó a 2 020 pacientes procedentes de 3 estudios, el riesgo tromboembólico de los pacientes que no fueron anticoagulados en base a una angioTC negativa fue del 1,2% (IC95%: 0,8-1,8), con un riesgo de EP fatal del 0,6%. El estudio PIOPED II<sup>98</sup> había sido el estudio multicéntrico que evaluó la utilidad diagnóstica de la angioTC de 4, 8 o 16 detectores en pacientes con sospecha de EP. La sensibilidad global fue del 83% (IC95%: 76-92%) y la especificidad del 96% (IC95%: 93-97%). En este estudio, el valor predictivo negativo (VPN) de la angioTC multidetector

aumentó marginalmente al añadir la flebografía en la misma exploración.

Hay que destacar que el VPN de la angioTC multidetector fue solo del 60% en pacientes con probabilidad clínica alta de EP.

La angioTC siendo la prueba de imagen de elección en el diagnóstico de EP tiene riesgos inherentes a la técnica, el más importante es el riesgo de radiación. La TC produce una dosis efectiva de radiación de 7 mili Sievert, equivalente a 2 años de radiación natural de fondo, lo que supone un riesgo adicional de por vida y posible riesgo de cáncer<sup>99</sup>. Los equipos actuales permiten realizar angioTC de 64 o 128 detectores reduciendo de manera ostensible la dosis de radiación<sup>100</sup>. No obstante, la indicación en mujeres fértiles debe estar justificada en función del balance riesgo-beneficio. En mujeres embarazadas se aconseja tomar todas las medidas de protección adicional sobre el feto. Algunos autores aconsejan realizar una gammagrafía de perfusión antes que una angioTC multidetector por la menor radiación, siempre que la radiografía de tórax sea normal. En pacientes con insuficiencia renal se puede realizar angioTC siguiendo los protocolos locales de prevención de la nefropatía inducida por el contraste. No es recomendable la realización de forma rutinaria flebografía por TC para incrementar el rendimiento diagnóstico de la angioTC multidetector. La ecografía Doppler o Duplex puede suponer una ayuda concluyente en la gran mayoría de los casos<sup>101</sup>. **(Figura-8)**



**Figura-8:** Algoritmo en el diagnóstico del EP con respecto al AngioTC multidetector.<sup>26</sup>

Como ya se ha dicho una de la herramienta pronosticas más utilizadas para estratificar a los pacientes normotensos en el EP junto con el BNP, la carga trombotica, daño miocárdicos (troponinas) y manifestaciones clínicas es la disfunción ventricular derecha (DVD)<sup>93,100</sup>. El método más utilizado y fiable para evaluar la DVD es la ecocardiografía transtorácica pero tienes sus inconvenientes que es operador dependiente y no siempre está disponible en todos los centros.

La angioTC no solo permite el diagnostico positivo del EP sino también proporciona información sobre la carga trombotica, la extensión de la obstrucción arterial sino también añade un dato más sobre la estimación de disfunción ventricular derecha mediante la valoración de ambos ventrículos y su comparación <sup>101,102</sup>. Si bien la reconstrucción volumétrica de ambos ventrículos ofrece una medida más exacta basta con el cociente de los diámetros de ambos ventrículos.

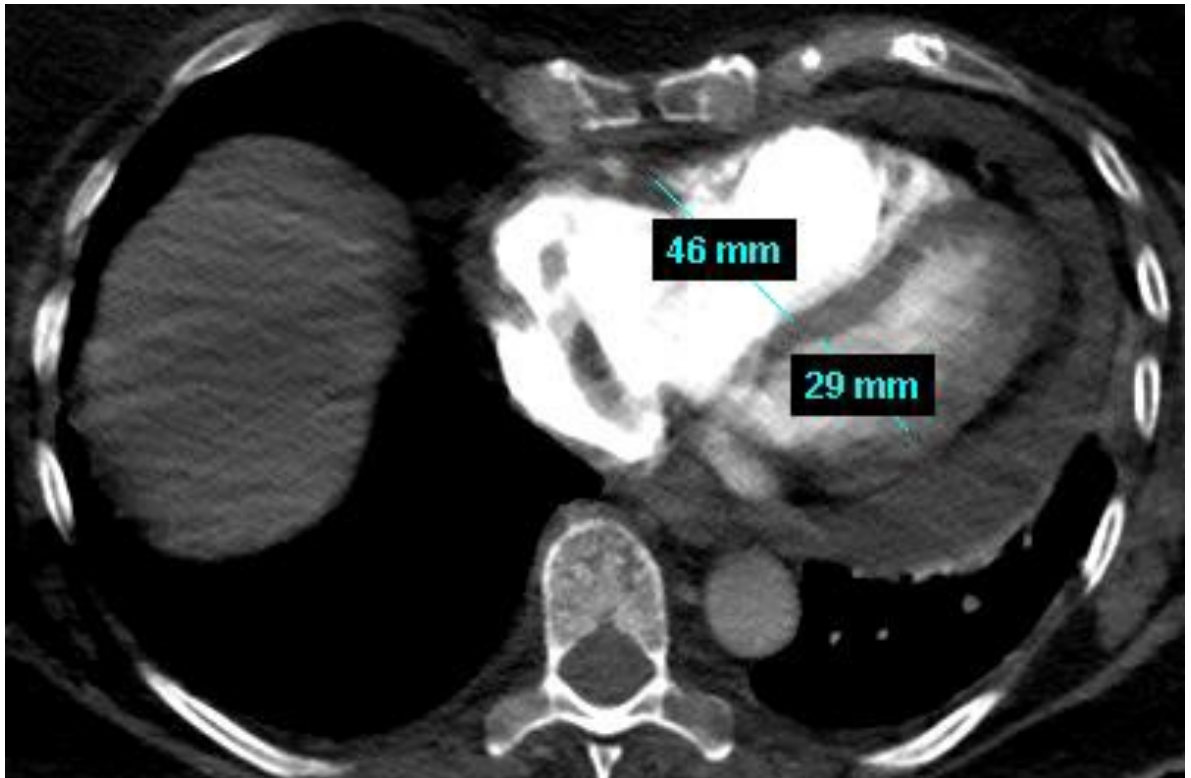


El punto de corte en el cociente VD/VI se sitúa en 0,9. Diversos estudios y meta-análisis<sup>90,104,105</sup> han demostrado que la dilatación de VD > 0,9 en el EP agudo sintomático valorado por la angio TC se asocia a una mayor mortalidad.

Meinel FG et al.<sup>106</sup> en un meta-análisis de 49 estudios demostraron similares resultados, observando que la dilatación de VD en la angio TC se asociaba a una mortalidad superior a 2,5 veces y a 5 veces por causa de EP.

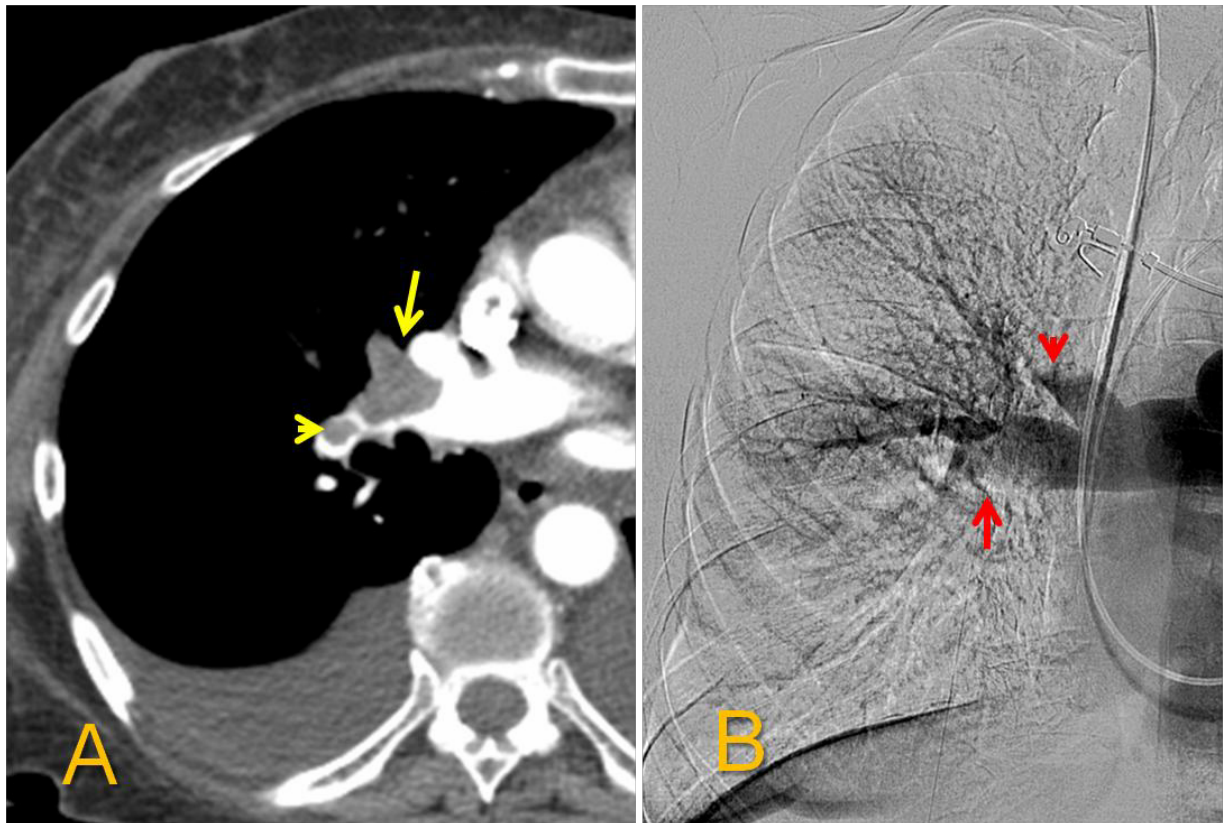
Estos resultados no han sido avalados por otros estudios<sup>107</sup> en los que no objetivó relación entre la dilatación de VD detectada en TC y el pronóstico y mortalidad de los pacientes.

La dilatación del VD se estudia en la angio TC midiendo los diámetros ventriculares desde la cara externa libre de ventrículo hasta la línea interna del septo o bien mediante reconstrucción multiplanar en la TC en cuatro cámaras. Se admite dilatación de VD cuando el índice VD/VI es > 0,9. Otros signos de fracaso ventricular derecho son: inversión o rectificación del septo interventricular y el reflujo del contraste a vena cava inferior y venas suprahepáticas<sup>100</sup>.



**Figura-9:** Dilatación del VD medido en angioTC: VD= 46 mm / VI= 29 mm = 1,58. Obsérvese la existencia de derrame pericárdico extenso

Finalmente, la TC multicorte puede valorar el grado de obstrucción arterial de similar forma a lo que haría el índice de Miller en la arteriografía pulmonar. Qanadi S Detal<sup>108</sup> describieron un método que permitía la valoración del grado de obstrucción vascular en la angio TC. Cada hemitórax se dividió en 10 segmentos (3 LS, 2 LM y llingula) y 5 LI. Cada segmento se le adjudicó 1 punto por cada defecto de repleción observado intrarterial. El grado de oclusión se mide de 0 a 2, siendo cero cuando no había obstrucción, 1 cuando la obstrucción era menor o parcial y 2 cuando la obstrucción era total. El índice de obstrucción máximo por paciente será de 40. El índice de obstrucción se formuló de la siguiente forma:  $\Sigma (n.d)/40 \times 100$ , donde n es el valor de los trombos en el árbol arterial (máximo 20) y d sería el grado de obstrucción 1 ó 2 (máximo 20)



**Figura-10:** Índice de obstrucción vascular o I de Qanadi<sup>108</sup>. A: AngioTC pulmonar con índice de obstrucción de 0,75. B: Angiografía pulmonar, el Índice de Miller de este hemitórax de 0,8<sup>109</sup>

### m. Ecocardiografía y el EP

El pronóstico de los pacientes con EP hemodinámicamente estable depende en gran medida de la presencia o no de disfunción ventricular derecha, y el método más habitual en la práctica clínica para valorar el funcionamiento ventricular es la ecocardiografía transtorácica ETT. La ETT valora la morfología y la dinámica de las cavidades cardíacas y grandes vasos condatos no solo cuantitativo sino cualitativo de dichas cavidades.

El interés de este estudio ultrasonográfico en el paciente con EP es que sus valores sobre todo la respuesta del VD al incremento de la postcarga van a condicionar la evolución del paciente.

Cuando el grado de obstrucción del lecho arterial es suficientemente alto se observa un incremento de las resistencias vasculares pulmonares lo cual amenaza el llenado ventricular izquierdo (gastrocardíaco). La respuesta es el incremento de la presión en sector prestenótico

(VD). Para ello el corazón realiza una dilatación telediastólica y prolongación del tiempo sistólico que se traduce en la ETT en un aumento de tamaño del VD en telediástole y desviación del septo hacia la izquierda en telesístole.

Esta dilatación de VD puede llegar a provocar compromiso isquémico miocárdico por aumento de la tensión en su pared <sup>110</sup>. Las alteraciones morfológicas y funcionales de las cavidades derechas dependen de la severidad de la elevación de la post-carga y varía entre un ligero cambio en la morfología del jet de eyección pulmonar, la reducción de la contracción de la pared del VD y el incremento de la presión venosa central como signo de fracaso VD <sup>111</sup>.

La ETT no está recomendada o no es imprescindible en aquellas situaciones leves o graves con hipotensión severa donde los hallazgos ecocardiográficos no representen cambios relevantes en el manejo del paciente. La verdadera aportación de la ETT es en los casos en las EP de riesgo intermedio en los que los hallazgos eco cardiográficos junto con la clínica y analítica deciden medidas de tratamiento especiales para iniciar una recanalización temprana en caso de deterioro hemodinámico <sup>112</sup>.

El ETT básico debe estudiar:

- **RT (pico del jet de regurgitación tricuspídea)** estudia el gradiente de presión entre la AD y VD. Un  $RT \leq 2,8$  m/seg descarta aumento significativo de resistencia al vaciado del VD en la arteria pulmonar. Un  $RT > 3,4$  supone una postcarga elevada

- **Tac (Tiempo de aceleración del jet de eyección pulmonar)** Un valor inferior a 120 mseg es anormal y menor de 90 mseg en paciente con EP supone un severo aumento de la resistencia al vaciado ventricular.

**-VCI/ colapsabilidad (diámetro de la vena CVI medida desde la ventana subcostal)**  
(debe ser  $\leq 21$  mm) con una reducción al menos del 50% con la inspiración profunda.

**-Diámetro diastólico VD** (cuatro cámaras) Por encima de 42 mm es ya signo de dilatación sin necesidad de comparación con el VI.

**-Diámetro diastólico VI** Necesario para el cálculo del cociente VD/VI

**-Cociente VD/VI.** Es el parámetro más utilizado. El valor de corte normal es 0,9. Un cociente  $\geq 0,9$  es patológico (Figura 11 A).

**-Área o diámetro menor de AD.** La dilatación de la aurícula derecha se asocia aumento de mortalidad. Se considera patológica cuando el área es  $> 18 \text{ cm}^2$  o el diámetro  $> 44$  mm en telesístole.

**-TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*)** Es el único parámetro asociado con la mortalidad en estudios prospectivos. Un TAPSE  $> 16$  mm cuadruplica el riesgo de mortalidad por EP a corto plazo (Figura 11 B).

**-Presencia de trombos retenido en cavidades derechas**

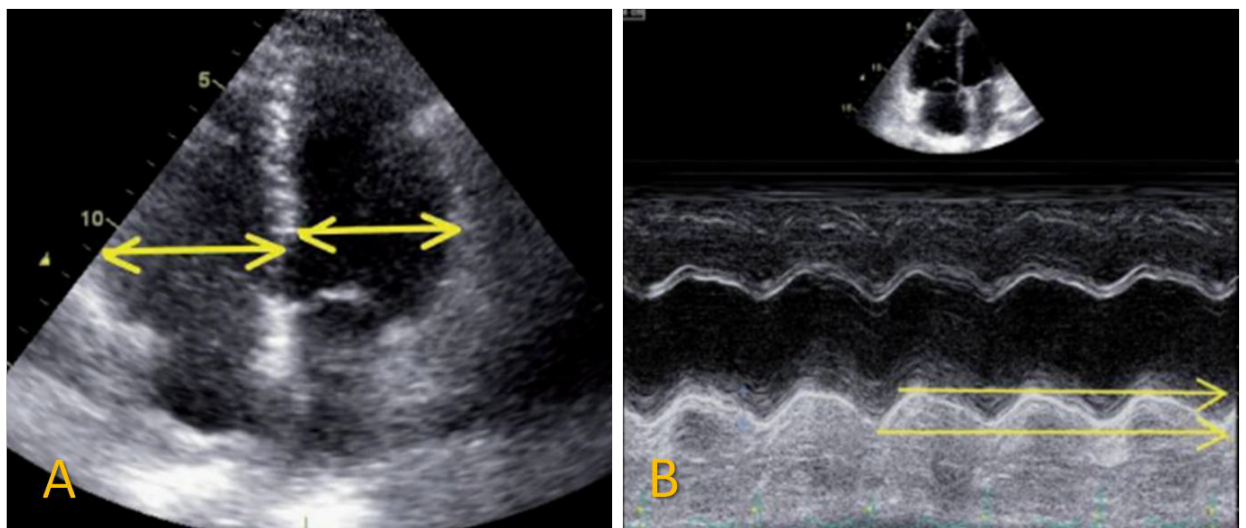
**-Movimiento paradójico del septo.** Consecuencia de la dilatación del VD se valora cualitativamente, pero se recomienda medirlo en la proyección paraesternal con el índice de excentricidad del VI ( $> 1,1$  patológico).

**-Estimación valvulopatías significativas y función del VI global y segmentaria.**

El respaldo experimental que sostiene su valor pronóstico en los pacientes con TEP aguda hemodinámicamente estables comenzó hace ya unos años. En el año 2000 Grifoni S et al <sup>113</sup> encontraron que en el subgrupo (31%) de pacientes con DVD, 6 (10%) desarrollaron shock durante su estancia hospitalaria, mientras que ninguno de los 97 con función ventricular

derecha normal presentó complicaciones evolutivas. El estudio venía a confirmar lo que otros trabajos previos de menor entidad<sup>28,29</sup> habían encontrado, y se vio posteriormente reforzado por los hallazgos del Registro ICOPER<sup>114</sup>, que demostraban que la hipoquinesia ventricular derecha era un predictor independiente de mortalidad a los 30 días. Unos años después, una revisión sistemática<sup>107</sup> llamaba la atención sobre el hecho de que, en los cinco estudios publicados sobre el tema, la DVD se había evaluado de muy diferente manera. Para algunos autores, la simple presencia de hipoquinesia de la pared libre ventricular (subjétivamente evaluada) era sinónimo de DVD, mientras que la mayoría exigía una variable combinada, aunque tampoco homogénea, como criterio de disfunción. A pesar de esta limitación, cuando los 5 estudios se consideran globalmente, el riesgo relativo no ajustado para predecir mortalidad por cualquier causa era de 2.41<sup>115</sup>, pero con un VPP para mortalidad por EP no superior al 5%<sup>116</sup>. La heterogeneidad en el criterio diagnóstico de la DVD ha sido siempre el punto débil de los defensores del valor de la ecocardiografía para el pronóstico de los pacientes con EP. La forma más clásica de evaluar la función ventricular derecha ha sido la evaluación cualitativa del movimiento de la pared ventricular derecha, que suele clasificarse como normal, o como “hipoquinesia” moderada o intensa. La inevitable variabilidad inter-observador de la valoración cualitativa ha hecho que en los últimos años se haya desarrollado una serie de criterios cuantitativos (diámetro telediastólico de VD en paraesternal eje largo, ratio telediastólica de diámetros ventriculares en la proyección apical 4 cámaras, pico de velocidad de regurgitación tricuspídea, tiempo de aceleración de la eyección pulmonar, índice de “rendimiento” ventricular), que se han utilizado en diferentes combinaciones por los distintos autores. Sin embargo, la complejidad de esta valoración ha hecho que nunca haya sido ampliamente aceptada y, como consecuencia, en los últimos años

se ha empezado a estudiar la *utilidad de un nuevo método de cuantificación de la función ventricular derecha (el TAPSE (Tricuspid Plane Systolic Excursión))*, que tiene la ventaja de ser muy reproducible y sencillo de determinar, y que se basa precisamente en las peculiaridades contráctiles previamente citadas. El interés despertado por este nuevo abordaje de la función ventricular derecha desde el momento de su descripción<sup>35</sup> movió a la realización de diversos estudios, como consecuencia de los cuales se supo pronto que el TAPSE se correlaciona bien con la valoración pronóstica del tromboembolismo pulmonar<sup>117</sup>. Sin embargo, el valor clínico y la trascendencia pronóstica del TAPSE en el tromboembolismo pulmonar está todavía por concretar, pues los escasos estudios publicados sobre el tema<sup>118-121</sup> pese a constatar una robusta asociación con los tradicionales parámetros de gravedad, no han conseguido demostrar su valor pronóstico, dado el escaso número de pacientes que todos ellos incluían.

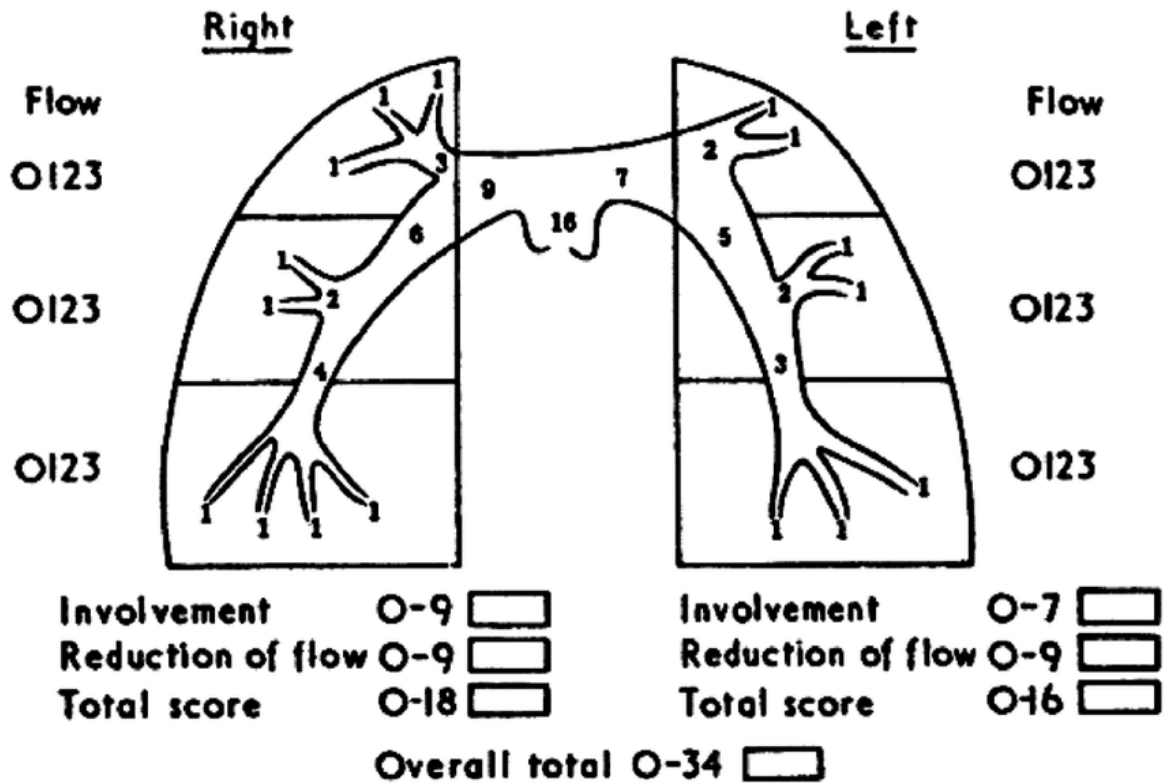


**Figura-11:** A. Cociente VD/VI en cuatro cámaras. Un cociente superior a 0,9 se considera patológico. B. TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), un TAPSE < 16 mm cuadruplica el riesgo de mortalidad por un EP a corto plazo.

## N Angiografía

La angiografía pulmonar analógica constituyó por mucho tiempo el “gold estándar en el diagnóstico del EP”. Era el único método de imagen que podía diagnosticar embolismo pulmonar sin cirugía. En la actualidad su uso se limita a aquellos casos en que se prevé la realización de una trombectomía mecánica, tromboaspiración o fibrinólisis in situ. Podría usarse la arteriografía superselectiva en pacientes con defectos de repleción periféricos cuestionables o indeterminados señalados en la angio-TC. Los signos directos para el diagnóstico del EP agudo son los defectos de repleción en las ramas arteriales pulmonares, la amputación de una rama arterial pulmonar y las alteraciones en la perfusión pulmonar. Los signos indirectos consisten en áreas de hipoperfusión, flujo lento de contraste en áreas con EP y el retraso en el flujo de contraste venoso pulmonar. Las limitaciones de la arteriografía son la variabilidad interobservador, la dependencia de la calidad del angiógrafo, los artefactos secundarios al movimiento respiratorio y cardíaco, y el solapamiento de los vasos. La angiografía tiene las ventajas de la posibilidad de tomar presiones intracavitarias y poder administrar el tratamiento en el caso del EP de riesgo alto o intermedio si fuese necesario. Con los defectos de repleción endoluminales y con las alteraciones de la perfusión se puede establecer un rango de gravedad con el índice de Miller<sup>109</sup>(Figura-12).





**Figura-12:** Índice de Miller para cuantificar la severidad de afectación en la angiografía pulmonar

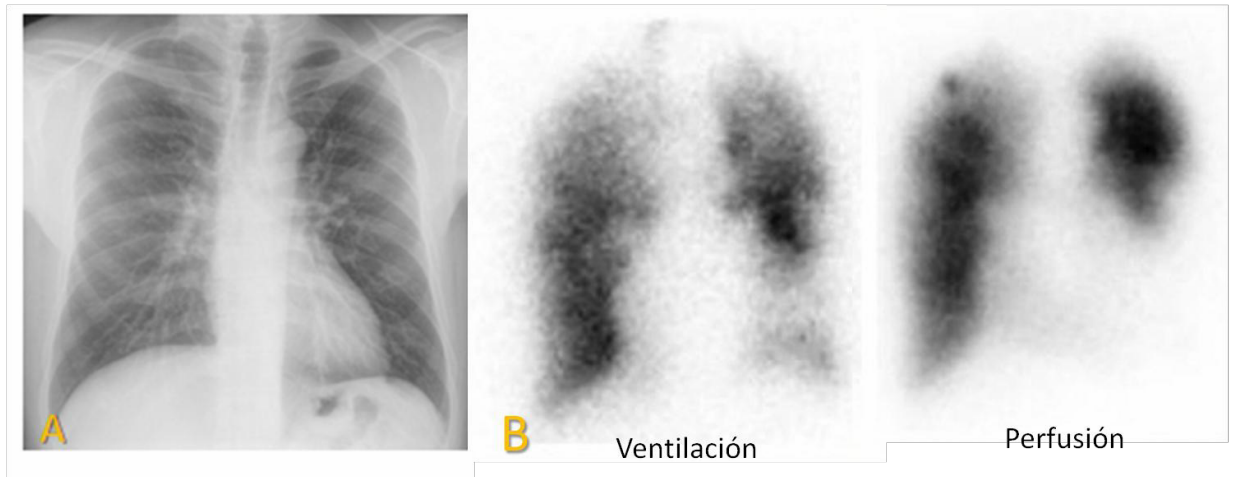
Ambos hemitórax están divididos en arterias lobares y segmentarias. En el lado derecho la suma de todas las ramas segmentarias como se observa en el gráfico la valoración de los defectos de repleción será de 0 a 9. También se evalúa la perfusión o flujo con tres niveles bajo, medio o total (1, 2 y 3). En total en el hemitórax derecho el score total será de 0 a 18 mientras que en el izquierdo es de 0 a 16 por su anatomía diferente. De tal forma que la ecuación para obtener el índice de Miller será  $IM = \frac{O+H}{34}$  en el que O será la suma de la obstrucción en ambos hemitórax (máximo 16) y H que será los diferentes grados de hipoperfusión (máximo 18). En la actualidad esta en desuso ya que se utiliza para el diagnóstico el índice de Qanadli <sup>108</sup>.

## O Otros medios de diagnóstico

### Gammagrafía pulmonar y SPECT

La gammagrafía de perfusión se basa en la inyección intravenosa de macro agregados de albúmina marcados con tecnecio 99 metaestable ( $Tc^{-99m}$ ), suficientemente grandes para impactar en las arteriolas terminales y otros vasos precapilares, siendo su distribución en los pulmones equivalente a la de la circulación sanguínea.

Las áreas con escasa irrigación debido a la presencia de un émbolo aparecerán hipoperfundidas (áreas frías) <sup>100,122</sup>. Para diferenciarlas del EP agudo y aumentar así la especificidad de la gammagrafía de perfusión, esta se asocia con una gammagrafía de ventilación <sup>122</sup>. Los pacientes con un EP agudo presentan defectos de perfusión con ventilación conservada en esas áreas (discordancia) <sup>5,28</sup> (**Figura-13**). Para los estudios de ventilación se usan diferentes trazadores, como gas xenón-133, aerosoles con Tc-99m DTPA (Venticis® II) o suspensión ultrafina de micropartículas de carbón marcadas con Tc-99m (Technegas) <sup>5</sup>. La gammagrafía de perfusión (V/Q) es una prueba segura, que no utiliza medios de contraste yodados, causa pocas reacciones alérgicas y, en general, supone una menor radiación que la angio-TC pulmonar (**Figura-13**).



**Figura-13:** A Radiografía de tórax normal B. Gammagrafía de ventilación/perfusión con criterios de alta probabilidad para embolia pulmonar aguda bilateral: alteraciones ventilatorias de menor extensión que los múltiples defectos de perfusión

La gammagrafía V/Q ha sido reemplazada por la angioTC multidetector como prueba diagnóstica de elección. En el momento actual se suele reservar para pacientes con alergia a contrastes y oídos, para algunos casos con insuficiencia renal o para mujeres embarazadas con alta sospecha de un EP en las que la ecografía por compresión en las extremidades inferiores haya sido negativa, y siempre que la radiografía de tórax sea normal.

En el estudio PIOPED<sup>123</sup> el VPN de una gammagrafía normal fue del 97% y el valor predictivo positivo de una gammagrafía de alta probabilidad del 85-90%. Sin embargo, la gammagrafía fue diagnóstica (normal o de alta probabilidad) en tan solo el 30-50% de los pacientes. En el resto de los pacientes, la gammagrafía V/Q fue no concluyente (baja, intermedia o indeterminada probabilidad).

- Una gammagrafía V/Q normal descarta un EP clínicamente significativo.
- Una gammagrafía V/Q de alta probabilidad confirma un EP en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta de la enfermedad.
- Se recomienda la realización de pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con sospecha de un EP y gammagrafía V/Q no concluyente.

Estudios recientes sugieren el uso de la SPECT V/Q asociada o no a TC de baja dosis para reducir el número de pruebas no diagnósticas<sup>93</sup>. La SPECT V/Q incorpora información anatómica a la información funcional, y además de permitir una visión tridimensional volumétrica, aporta un análisis automático que facilita la interpretación de la prueba<sup>122</sup>. El uso de la SPECT V/Q aumenta la detección de defectos subsegmentarios en un 13%, y de defectos segmentarios en un 80%, en comparación con las imágenes planares<sup>122,124</sup>. Algunos autores han demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el SPECT V/Q que podría aproximarse a la de la angioTC. Asociando la angioTC al SPECT V/Q se consiguen buenos resultados morfológicos y funcionales con una importante reducción de la dosis de irradiación<sup>125-128</sup>.

### **Ecografía venosa de extremidades inferiores**

La ecografía Doppler es el método de elección para la detección de TVP que en la gran mayoría ha originado el EP. El signo ecográfico capital diagnóstico es la falta de compresibilidad de la luz venosa. Es especialmente sensible y específica en pacientes con síntomas de TVP y en el territorio Femoro-poplíteo, pero su rendimiento disminuye cuando la TVP es asintomática o se localiza en el territorio infrapoplíteo. Aproximadamente el 50% de los pacientes con EP agudo sintomático presentan TVP concomitante en el momento del diagnóstico, de los cuales solo la mitad son sintomáticos. Actualmente su uso se reserva para pacientes con discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas de imagen torácicas, para pacientes con pruebas torácicas no concluyentes y para pacientes embarazadas como primera exploración en el algoritmo diagnóstico.

La ecografía venosa de los miembros inferiores es una técnica sensible, no invasiva, que no utiliza radiación ionizante, puede realizarse a pie de cama y es fácilmente repetible<sup>129</sup>. En el momento actual, es el método más utilizado para la detección de trombos venosos.

El análisis del flujo mediante Doppler color se utiliza habitualmente en combinación con la técnica de compresión.

El trombo agudo suele visualizarse como una lesión intraluminal hipo o hiperecogénica que se vuelve más ecogénica a medida que aumenta el tiempo de evolución. El aspecto heterogéneo indica sangre coagulada en diferentes estadios. La ecografía demuestra TVP en las ramas proximales del sistema venoso profundo (sector Femoro-poplíteo) en el 30-50% de los pacientes con EP diagnosticada por otros métodos.

Con los criterios PIOPED II, la ecografía venosa de miembros inferiores se reserva para pacientes con discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas de imagen torácicas, pacientes con pruebas torácicas no concluyentes y embarazadas como primera exploración a realizar. (Figura 13)

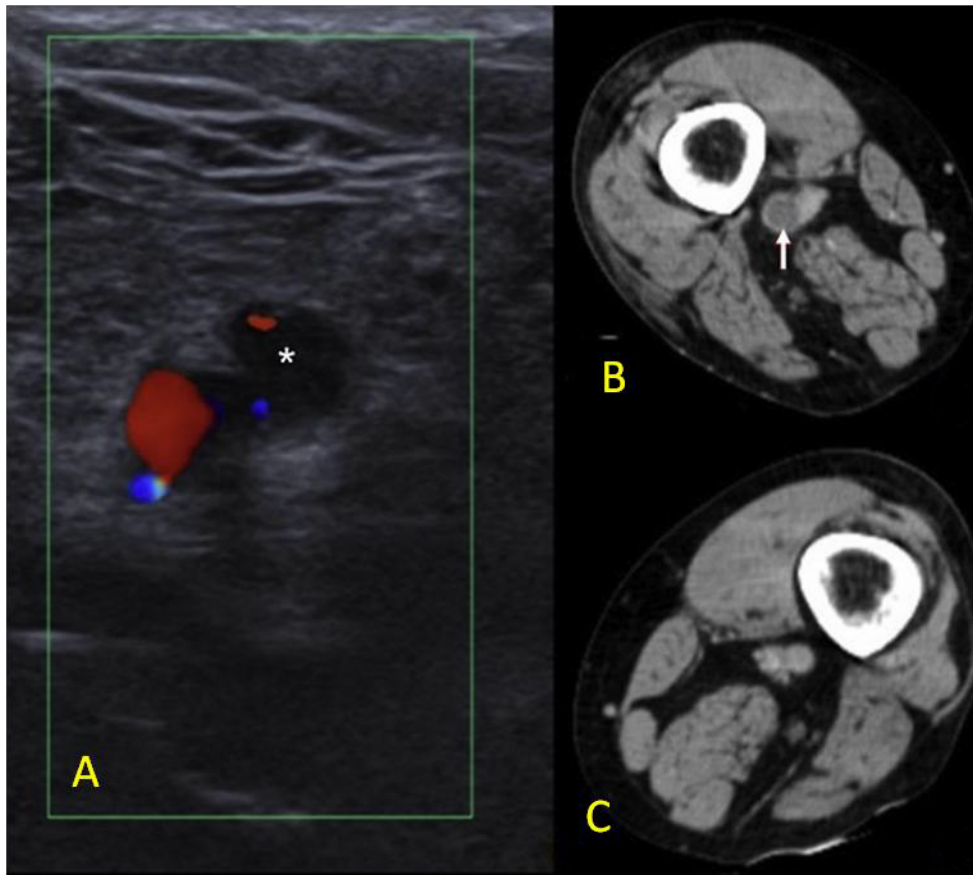


Figura 13. Trombosis venosa profunda vena femoral superficial. A) Ecografía de las venas de los miembros inferiores: imagen hipocogénica en el interior de la vena femoral superficial derecha, con ausencia de compresibilidad y de flujo Doppler (asterisco). B) Flebo-TC: defecto de repleción en el interior de la vena femoral superficial derecha (flecha), la cual presenta un calibre aumentado respecto a la contralateral (C). Tilve-Gómez et al <sup>100</sup>

### Flebo-TC o TC-venografía de los miembros inferiores

La fleboTC es una exploración fácil de realizar y que se realiza unos minutos posterior a la inyección de contraste venosa tras realizar la angioTC pulmonar, permitiendo el diagnóstico conjunto del EP y la TVP. El mismo contraste administrado para opacificar las arterias pulmonares se utiliza también para las venas de los miembros inferiores<sup>130</sup>. En el estudio PIOPED II se obtienen resultados similares en la precisión de la flebo-TC y de la ecografía de las venas de los miembros inferiores para el diagnóstico de la TVP<sup>131</sup>. Tiene una serie de ventajas respecto a la ecografía, ya que es menos dependiente del operador y no está limitada en pacientes con yeso o vendajes en la pierna, ni donde la compresión es dolorosa,

existe mucho edema, heridas abiertas, quemaduras o cambios tróficos u obesidad. Además, proporciona una visualización adecuada de las venas o de variantes anatómicas que pueden ser difíciles de valorar con la ecografía. También permite diagnosticar la TVP no sospechada en el miembro inferior contralateral y plexo venoso pélvico, así como otras afecciones subyacentes<sup>132</sup>. A pesar de la recomendación de PIOPED II <sup>133</sup>, SEPAR no recomienda realizar de forma rutinaria flebografía por TC para aumentar el rendimiento diagnóstico de la angioTC debido a que esto conlleva un incremento de la dosis de irradiación <sup>26</sup>

### **Angio-resonancia pulmonar**

Los pulmones y su vasculatura son un área difícil para ser estudiada mediante resonancia magnética (RM), pero esta tiene algunas ventajas frente a la tomografía computarizada multidetectores (TCMD), como no utilizar radiaciones ionizantes y evitar los efectos secundarios de la administración del contraste yodado<sup>134</sup>. La combinación de secuencias rápidas tridimensionales eco de gradiente (3D GRE) con angio-RM 3D y secuencias *steady-state free precession (SSFP)* con sincronización cardíaca y respiratoria consigue una mayor sensibilidad en el diagnóstico del EP que el uso de cualquier secuencia aislada <sup>134</sup>. A priori esta prueba no se diferencia de la angioTC multidetector en la obtención de imágenes del árbol arterial pulmonar. Tiene la ventaja de utilizar como contraste el gadolinio, que no contiene yodo, y no irradiar a los pacientes. En el estudio PIOPED II su sensibilidad fue del 78% y su especificidad del 99% <sup>133</sup>. Al ampliar el estudio con flebo-resonancia la sensibilidad aumentó al 92% con una especificidad del 96%. La exploración fue técnicamente inadecuada en el 25% de los pacientes, lo que constituye su mayor limitación. Podría reservarse para pacientes con alergia al contraste yodado. En caso de insuficiencia renal grave

(aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) está contraindicada por la toxicidad del gadolinio. Los resultados obtenidos en el estudio PIOPED II no apoyan que la angio-RM sea el estudio de elección en el diagnóstico del EP, debido a su baja sensibilidad (78%) frente a la angio-TC. Sin embargo, la angio-RM presenta una alta especificidad (99%) para el diagnóstico del EP. No obstante, se recomienda no realizar de forma rutinaria una angiorresonancia pulmonar para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de un EP <sup>26</sup>.

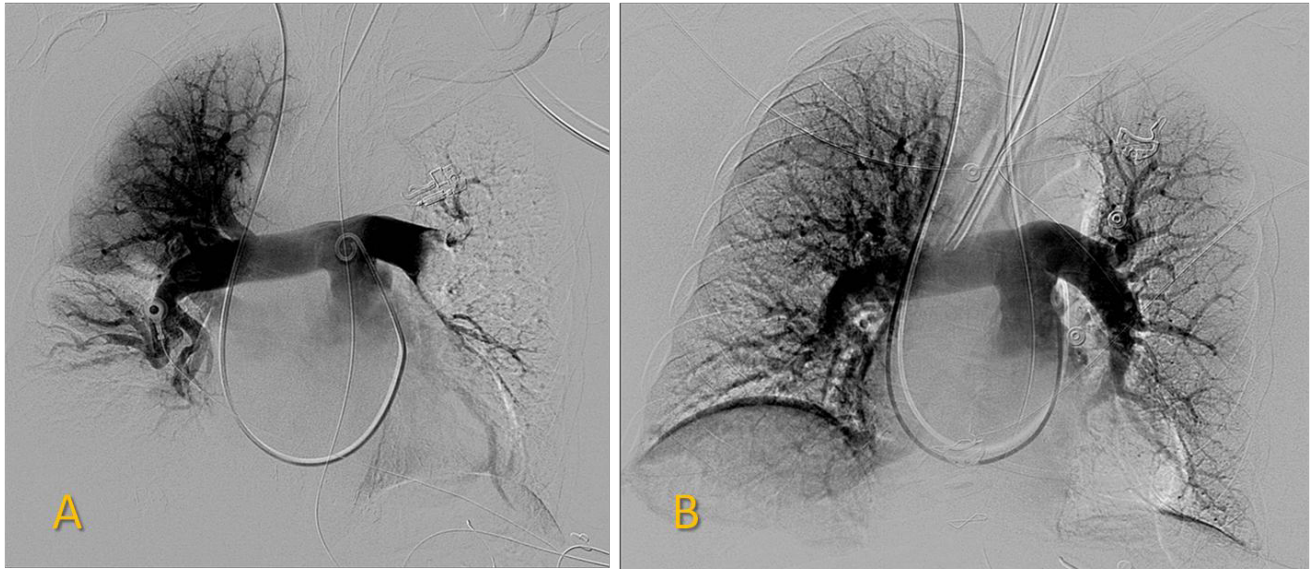
## **P Tratamiento del EP**

### **Tratamiento de la tromboembolia pulmonar en fase inicial**

#### **(fase aguda y hasta completar 3-6 meses)**

El tratamiento inicial del EP tiene como objetivos la estabilización clínica del paciente, el alivio de los síntomas, la resolución de la obstrucción vascular y la prevención de las recurrencias. La prioridad a la hora de conseguir estos objetivos depende de la gravedad del paciente. En la mayoría de las ocasiones, todos los objetivos se alcanzan con el tratamiento anticoagulante convencional, que evita la progresión del trombo mientras el sistema fibrinolítico endógeno resuelve la obstrucción vascular y se desarrolla circulación colateral. En una minoría de pacientes, habitualmente aquellos con inestabilidad hemodinámica (EP de alto riesgo) o con contraindicación para la anticoagulación, se requieren otros tratamientos farmacológicos (trombolíticos) o medidas mecánicas (filtros de vena cava) para acelerar la lisis del coágulo o prevenir una futura embolización a los pulmones <sup>14</sup> (**Figura-14**). En la **Tabla-VII** se recogen las pautas de administración de los fármacos aprobados para el tratamiento de la fase aguda del EP.





**Figura 14:** Paciente de 53 años, varón, con un EP hemodinámicamente inestable. Presión arterial pulmonar media (PAPm) de 51 mm Hg. A: Angiografía pulmonar pretratamiento con fibrinolíticos (2 millones de unidades internacionales de Uroquinasa en un periodo de 24 horas). B: Resultado final tras 24 horas de perfusión de tratamiento fibrinolítico local (CDT) y una PAPm 27 mm Hg.

Principio	Dosis	Intervalo
Bemiparina	115 UI/kg	Cada 24 h
Dalteparina	100 UI/kg	Cada 12 h
	200 UI/kg	Cada 24 h
Enoxaparina	1,0 mg/kg	Cada 12 h
	1,5 mg/kg	Cada 24 h
Nadroparina	85,5 UI/kg	Cada 12 h
	171 UI/kg	Cada 24 h
Tinzaparina	175 UI/kg	Cada 24 h
Fondaparinux	5,0 mg (< 50 kg)	Cada 24 h
	7,5 mg (50-100 kg)	
	10 mg (> 100 kg)	
Rivaroxaban	15 mg (días 1-21)	Cada 12 h
	20 mg (a partir día 22)	Cada 24 h
Heparina no fraccionada	18 UI/kg/h	Perfusión
r-TPA	100 mg	En 2 h
	0,6 mg/kg	En 15 min
Urocinasa	3 millones UI	En 2 h
Estreptocinasa	1,5 millones UI	En 2 h

r-TPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; UI: unidades internacionales.

\* Solo se incluyen aquellos fármacos con aprobación para esta indicación.

**Tabla VII:** Pautas para el tratamiento de anticoagulación en pacientes con un EP agudo

**Anticoagulación con heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux**

Durante décadas la heparina no fraccionada (HNF) o heparina sódica, ha sido el fármaco de elección para el tratamiento del EP. Ejerce su acción anticoagulante uniéndose y potenciando a la antitrombina en la inactivación de una serie de factores de coagulación activados, principalmente la trombina. Habitualmente se utiliza por vía intravenosa en infusión continua, pero también es eficaz y segura por vía subcutánea. Requiere monitorización mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), que debe ser 1,5-2,5 veces superior a el valor basal. Además de la infusión continua, se suele administrar un bolo de 80 unidades por kg para conseguir un efecto anticoagulante más rápido. En pacientes que son tratados con dosis inferiores y no alcanzan un TTPA terapéutico durante los primeros días de tratamiento aumenta el riesgo de recurrencia de su enfermedad tromboembólica. Actualmente la HNF se reserva para pacientes en los que se considera la utilización de tratamiento fibrinolítico (EP de riesgo intermedio o alto), y para pacientes con alto riesgo de sangrado que van a ser anticoagulados. Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) algunas evidencias indirectas sugieren que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (a las dosis recomendadas en cada ficha técnica) podrían ser más eficaces y seguras que la HNF<sup>136</sup>.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) proceden del fraccionamiento de la HNF por métodos químicos o enzimáticos. Poseen una elevada acción antiXa (superior a la de la HNF). La mayoría de los estudios sugieren que las HBPM y la HNF son equivalentes en términos de eficacia (recurrencias tromboembólicas) y seguridad (sangrados mayores) para el tratamiento de la fase aguda de la ETEV. En un metaanálisis que incluyó 1 951 pacientes de 12 estudios que

compararon la HBPM con la HNF, las HBPM se asociaron a menos recurrencias tromboembólicas y menos sangrados mayores), sin diferencias en la mortalidad <sup>137</sup>.

Fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe de forma selectiva el factor Xa sin inactivar la trombina. Se administra una vez al día por vía subcutánea a dosis ajustadas al peso corporal, sin necesidad de monitorización. Los investigadores *Matisse* evaluaron su eficacia y seguridad para el tratamiento de la fase aguda de la TVP y el EP <sup>138</sup>. Comparado con la HNF no se observaron diferencias en la tasa de recurrencia tromboembólica sangrados mayores o mortalidad en los 3 primeros meses de seguimiento. Una ventaja potencial de este fármaco es que no se asocia a trombocitopenia inducida por heparina.

### **Inicio de la anticoagulación oral**

Los estudios que han demostrado que el tratamiento con heparina durante 5 días en lugar de 10 es una práctica eficaz y segura, también comprobaron que los anticoagulantes orales podían ser iniciados el primer día de anticoagulación, sin perder eficacia. Dos ensayos clínicos realizados con warfarina demuestran que: 1) se deben evitar dosis de carga (que pueden producir hemorragias) sin que ello implique un retraso a la hora de alcanzar niveles terapéuticos de ratio internacional normalizado (INR); 2) comenzar los antagonistas de la vitamina K (AVK) a dosis más bajas, evita caídas excesivas de los niveles de proteína C, lo que induciría teóricamente un estado de hipercoagulabilidad.

### **Nuevos anticoagulantes orales**

Recientemente se han introducido nuevos anticoagulantes orales que actúan de forma diferente a los AVK, entre los que se incluyen dabigatran (inhibidor directo de la trombina), rivaroxaban, apixaban y edoxaban (inhibidores del factor Xa). Rivaroxaban es un inhibidor directo y selectivo del factor Xa.<sup>139,140</sup> Su administración por vía oral, a dosis de 15 mg 2 veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día, podría facilitar un abordaje simple y con un único fármaco del tratamiento agudo y a largo plazo del EP.

Apixaban ha sido evaluado en un ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con TVP o EP (34%) durante los 6 primeros meses después del evento trombótico<sup>141</sup>. Comparado con el tratamiento estándar, apixaban demostró una eficacia similar y una reducción estadísticamente significativa de las hemorragias graves y de las hemorragias no graves clínicamente relevantes. Se administró por vía oral, a dosis de 10 mg 2 veces al día los primeros 7 días seguido de 5 mg 2 veces al día. Se ha comparado el tratamiento ambulatorio frente al hospitalario en pacientes de bajo riesgo es igual de eficaz y seguro en términos de recurrencias tromboembólicas, sangrados y mortalidad<sup>142</sup>.

### **Movilización precoz versus reposo en la fase aguda de la EP**

Varios metaanálisis han demostrado que la movilización precoz es una práctica segura en pacientes con una TVP proximal<sup>143</sup>. Para los pacientes con un EP sintomático las evidencias son menos consistentes.

La presencia de TVP concomitante empeora el pronóstico de los pacientes con EP,

particularmente cuando se asocia a disfunción del ventrículo derecho e isquemia miocárdica<sup>92</sup>.

### **Tratamiento fibrinolítico**

El tratamiento trombolítico acelera la lisis del coágulo y produce una mejoría hemodinámica más rápida que el tratamiento con HNF, aunque no hay diferencias en la trombosis residual después de 5 a 7 días. El análisis de un subgrupo de pacientes del ensayo *Urokinase Pulmonary Embolism Trial* (UPET)<sup>144</sup>, que comparó uroquinasa seguida de HNF o HNF solamente, demostró que el tratamiento fibrinolítico disminuye la mortalidad en pacientes con shock secundaria a un EP masivo<sup>14</sup>. En función de estos hallazgos, y en ausencia de riesgo de sangrado alto, el tratamiento trombolítico está indicado en pacientes con un EP agudo sintomático e inestabilidad hemodinámica (definida como shock cardiogénico o presión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida, no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardiacas)<sup>94</sup>. La inestabilidad hemodinámica es poco frecuente, pero hasta la mitad de los pacientes con un EP sin inestabilidad hemodinámica tienen signos clínicos o ecocardiográficos de DVD (EP de riesgo intermedio). Aunque no se recomienda rutinariamente<sup>145</sup>, El estudio PEITHO (*Pulmonary Embolism Thrombolysis Study* -PEITHO)<sup>146</sup>, con un seguimiento de 37,8 meses concluye que el tratamiento trombolítico en el EP de riesgo intermedio previene la descompensación hemodinámica pero incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas e ictus hemorrágico. Por lo que aconsejan uso cauteloso en pacientes con estabilidad hemodinámica y DVD y troponinas elevadas<sup>63,145</sup>. La decisión de utilizar tratamiento trombolítico en un grupo muy seleccionado de pacientes dependerá de su riesgo de sangrado y de la gravedad del cuadro clínico.

El tratamiento trombolítico administrado durante 2 horas es más eficaz y seguro que las

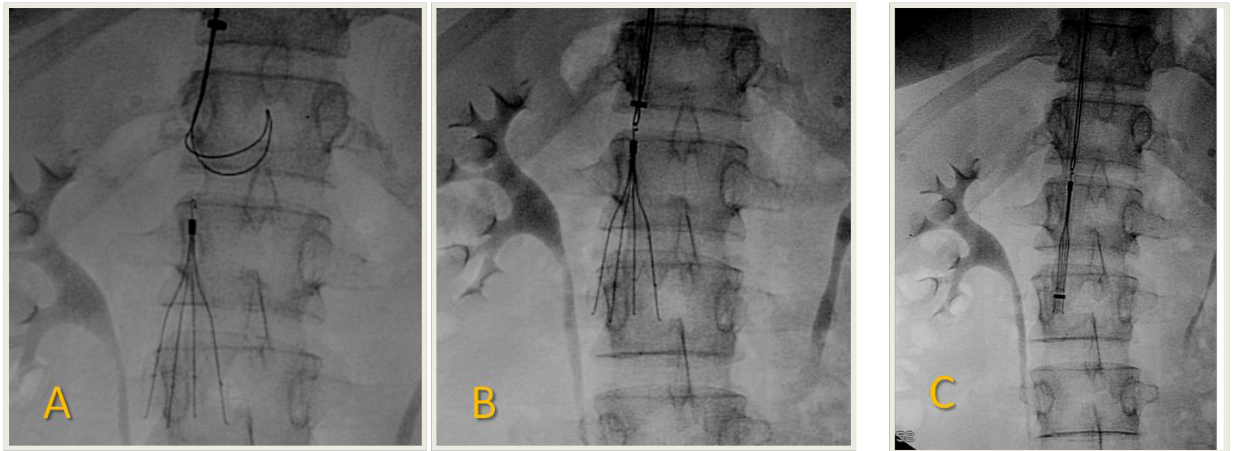
pautas de 12 a 24 h. Con esta pauta corta de administración, la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminogeno recombinante (*recombinant Tissue Plasminogen Activator r-TPA*) son igual de eficaces. Otros autores han utilizado los fibrinolíticos intrarteriales con resultados satisfactorios y pocas complicaciones<sup>8,148</sup>.

### **Filtros de vena cava**

Los filtros de vena cava inferior (FVCI) están indicados en pacientes con EP y con contraindicación para la anticoagulación. Decousus et al, publicaron un ensayo clínico que evaluó la utilidad de los filtros de vena cava, como complemento a la anticoagulación convencional, en pacientes con TVP proximal y alto riesgo de EP<sup>149</sup>. Los filtros redujeron la frecuencia de un EP durante los primeros 12 días de tratamiento, y se detectó una tendencia a un menor número de episodios mortales. A los 2 años no hubo diferencias entre los 2 grupos en términos de mortalidad o de recurrencias trombóticas, simplemente un incremento de la frecuencia de TVP en el grupo tratado con filtros. De forma indirecta, estos hallazgos apoyan el uso de los filtros de vena cava en pacientes en los que la anticoagulación está contraindicada en la fase aguda.

En un subanálisis del ICOPER 10 de 11 con FVCI sobrevivieron 90 días y no desarrollaron recurrencia del EP<sup>150,151</sup>, en un estudio al alta hospitalaria en pacientes con EP masivo y FVCI se observó una baja proporción de eventos fatales frente a los que no se implanto FVCI. Estos son estudios observacionales, pero sugieren el beneficio de los FVCI en el sentido hipotético que podrían impedir la reembolización en un paciente grave<sup>151</sup>. No obstante los estudios PREPIC2<sup>152</sup> y PEITHO<sup>63</sup> respectivamente no mostraron beneficios del FVCI en pacientes con fibrinólisis y anticoagulación ya que hubo pocos pacientes que presentasen recurrencia. Lo que sugiere que no existe suficiente evidencia que recomiende el FVCI de forma rutinaria en el EP submasivo y masivo. Siempre que sea posible se deberá colocar un filtro recuperable, y este deberá ser

retirado tan pronto como se pueda iniciar la anticoagulación (**Figura-15**)

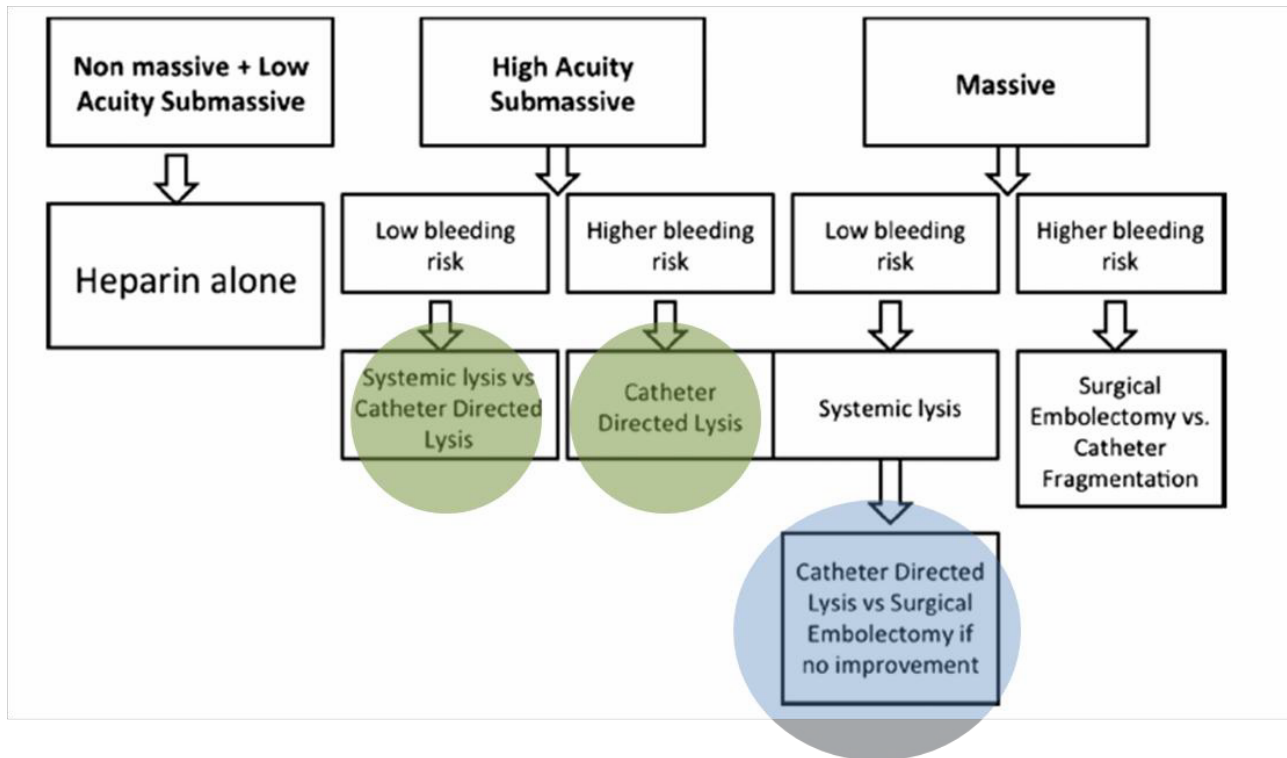


**Figura-15:** Filtro de vena cava inferior. Paciente portador de FVCI tipo Gunther-Tulip. Retirada después de 36 días de ser portador del filtro como tratamiento. A: FVCI con el lazo de retirada. B: El lazo ha atrapado el filtro. C: El filtro es recuperado dentro de introductor.

### Otros tratamientos

En centros con experiencia, la fragmentación mecánica del trombo se realiza en pacientes con EP de alto riesgo y contraindicación para el uso de fibrinolíticos sistémicos. La embolectomía pulmonar es otra modalidad de tratamiento para el EP de alto riesgo. Está indicada en casos de trombos en cavidades derechas, alto riesgo de embolia arterial paradójica o en aquellos pacientes con EP de alto riesgo en los que la fibrinólisis no ha sido efectiva<sup>153</sup>. Los resultados mejoran si los pacientes son intervenidos antes de desarrollar un shock cardiogénico.

Otros autores promueven el uso de las terapias a través de catéter (CDT) fibrinolisis, fragmentación y tromboaspiración<sup>9,151,153,155</sup> en el convencimiento de que mejoran los resultados en mortalidad y mejora clínica de pacientes con un EP masivo y submasivo. (Figura-16)



**Figura-16:** Algoritmo de manejo del EP en la Universidad Weill Cornell Medical College *PE Advanced Care Team*. Se aprecia como la terapia dirigida por catéter está incluida tanto en el EP de alto riesgo o masivo como en la de riesgo intermedio o submasivo. *Sista et al*<sup>151</sup>



**Tratamiento de soporte**

Los pacientes con un EP agudo sintomático deben recibir oxígeno suplementario para conseguir saturaciones de oxígeno mayores del 92%. La oxigenoterapia, especialmente en pacientes con DVD, actúa como vasodilatador y puede contribuir a la disminución de la presión en las arterias pulmonares. El dolor torácico pleurítico es un síntoma frecuente en los pacientes con EP. Se puede aliviar en la mayoría de las ocasiones con la administración de antiinflamatorios no esteroideos en un plazo no mayor de 24 a 48 h. La administración de estos fármacos no aumenta el riesgo de sangrado en la fase aguda del EP.

**Tratamiento de la tromboembolia pulmonar incidental**

Se detecta un EP incidental (no sospechado) en aproximadamente un 2% de los pacientes (la mayoría con antecedente neoplásico) a los que se realiza una TC torácica por razones distintas a la sospecha de un EP. Algunas evidencias indirectas sugieren que el EP incidental empeora el pronóstico de estos pacientes <sup>156</sup>. La recomendación para indicar la anticoagulación es más consistente cuando el EP incidental se asocia a una TVP concomitante, el EP es lobar o de arterias principales y el riesgo de sangrado no es alto.

**Riesgo de recurrencia**

El riesgo de recurrencia trombótica depende de: 1) la eficacia del tratamiento del episodio agudo, 2) una duración mínima de tratamiento a largo plazo, y 3) la posibilidad de que el paciente tenga un factor de riesgo intrínseco para sufrir un nuevo episodio de una ETEV.

En un metaanálisis que incluyó a 2 925 pacientes que habían sufrido un primer episodio de ETEV no secundaria a cáncer y que habían recibido distintas duraciones de tratamiento, el riesgo de recurrencia aumentó de forma significativa para duraciones de tratamiento inferiores a 3 meses<sup>157</sup>. No hubo diferencias en el riesgo de recurrencia para duraciones de tratamiento de 3 meses comparadas con duraciones de 6 o más meses.

**Riesgo de hemorragia**

No hay escalas de riesgo hemorrágico suficientemente validadas en pacientes anticoagulados por un episodio de una ETEV. El registro RIETE<sup>158</sup> derivó una escala de predicción de riesgo hemorrágico durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante a partir de 19 274 pacientes con diagnóstico de TVP o EP (**Tabla-VIII**). En función del peso de cada una de las variables de la escala, los pacientes son clasificados en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto.

Escala RIETE	Puntuación
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina > 1,2 mg/dL	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (vs. TVP)	1
Edad > 75 años	1
Riesgo bajo: 0-3 puntos	
Riesgo intermedio: 1-4 puntos	
Riesgo alto: > 4 puntos	

RIETE: Registro Internacional para la Enfermedad Tromboembólica venosa; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombofisis venosa profunda.

**Tabla VIII:** Escala RIETE de riesgo de hemorragia en pacientes con ETV durante los tres primeros meses de tratamiento con anticoagulante <sup>158</sup>.

A partir del tercer mes de tratamiento anticoagulante la evidencia es más limitada. La 9ª Edición del *American College of Chest Physicians (ACCP)* <sup>14</sup> propone una escala de riesgo hemorrágico a partir de una serie de variables que se han asociado a sangrados en la literatura (**Tabla IX**).

Variable
Edad > 65 años
Edad > 75 años
Hemorragia previa
Cáncer
Cáncer con metástasis
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Trombocitopenia
Ictus previo
Diabetes
Anemia
Antiagregantes
Control deficiente de la anticoagulación
Comorbilidad y capacidad funcional reducida
Cirugía reciente
Caídas frecuentes
Abuso de alcohol
Riesgo bajo: 0 factores de riesgo
Riesgo moderado: un factor de riesgo
Riesgo alto: $\geq 2$ factores de riesgo

ACCP: American College of Chest Physicians.

\* Modificada de Kearon et al.<sup>1</sup>.

**Tabla IX:** Escala de la ACCP de riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados por más de tres meses por ETV.

Según este modelo, el riesgo de sangrado mayor es bajo (0,3%) en ausencia de cualquier factor de riesgo, moderado (0,6%) en presencia de un factor de riesgo, y alto ( $\geq 2,5\%$ ) si hay 2 o más factores de riesgo. Este modelo no ha sido validado en una cohorte externa de pacientes con ETEV.

### **Fármacos para el tratamiento a largo plazo**

La normativa SEPAR<sup>26</sup> solo se hacen recomendaciones o sugerencias para los fármacos aprobados en España para esta indicación.

### **Antagonistas de la vitamina K**

El acenocumarol y la warfarina son los 2 derivados del dicumarol disponibles en España. Interfieren competitivamente en el metabolismo de la vitamina K e inhiben la producción de las proteínas de la coagulación dependientes de esta vitamina (factores II, VII, IX y X y proteínas C, S y Z). El acenocumarol tiene una vida media más corta y un aclaramiento metabólico más rápido que la warfarina. El control de la acción terapéutica requiere una monitorización expresada en forma de INR. Un rango de INR entre 2,0 y 3,0 es el que presenta un mejor balance entre eficacia y seguridad<sup>159</sup>, y reduce un 80% el riesgo de recurrencia.

En pacientes con dificultad para la monitorización periódica o para mantener un INR estable con AVK (más del 50% de determinaciones en rango durante un periodo de 6 meses), el balance entre eficacia y seguridad de los AVK no está garantizada.

**Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)**

Están indicadas durante al menos los 3 primeros meses de tratamiento de la ETEV en pacientes con una neoplasia activa, donde se han mostrado más eficaces que los AVK. Sin embargo, como las dosis para el tratamiento a largo plazo no están bien establecidas y su administración es parenteral, no se recomienda su uso como primera elección en pacientes con ETEV no secundaria a neoplasia, aunque podrían constituir una alternativa para pacientes con dificultad para controlar adecuadamente los niveles de AVK o INR inestable.

**Acido acetilsalicílico (AAS)**

Se han publicado 2 ensayos clínicos en 2012, WARFASA<sup>160,161</sup>, que evaluaron la eficacia y seguridad de aspirina frente a placebo en la prevención secundaria de la ETEV en pacientes con un primer episodio no provocado por un EP o TVP. En el estudio WARFASA, la aspirina fue comparada con placebo en pacientes con ETEV que habían completado un periodo de tratamiento con AVK de 6- 18 meses (TVP 63%; TEP 37%). Durante 2 años de seguimiento el AAS redujo significativamente el riesgo de recurrencia trombótica, sin incrementar los episodios hemorrágicos. En el estudio ASPIRE el AAS fue comparado con placebo en pacientes con ETEV que habían completado un periodo de tratamiento con AVK de 6 semanas a 24 meses. No se observaron diferencias en la proporción de recurrencias trombóticas, aunque sí se produjo un beneficio clínico global en la reducción del evento compuesto de episodios cardiovasculares, hemorragias y muerte por cualquier causa.

**Trombosis residual e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

En una revisión de 4 estudios en los que se realizaron pruebas seriadas de imagen, el porcentaje

de pacientes con EP residual fue del 87% a los 8 días, 68% a las 6 semanas, 65% a los 3 meses, 57% a los 6 meses y 52% a los 11 meses<sup>16</sup>. Sin embargo, en un estudio de 673 pacientes procedentes de un único centro que fueron seguidos durante 3 meses, la tasa de recurrencias trombóticas sintomáticas fue de solo el 3%<sup>163</sup>. Por tanto, existe una discordancia entre el porcentaje de pacientes con trombosis residual y el porcentaje de pacientes con recurrencias trombóticas.

La incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) sintomática en pacientes que han sufrido un episodio de EP oscila según las series y el periodo de seguimiento, y ha llegado hasta un 3,8%<sup>164</sup>. Algunas características del episodio inicial de EP (edad > 70 años, edad joven, sexo mujer, presión sistólica pulmonar > 50 mm Hg, EP masivo o submasivo, EP recurrente o idiopático) aumentan el riesgo de desarrollar una HPTEC<sup>165</sup>.

### **Búsqueda de neoplasia oculta en la embolismo pulmonar no provocado**

La ETEV se asocia a una neoplasia oculta en aproximadamente el 10% de los pacientes. El estudio Trousseau<sup>166</sup>, comparó la utilidad del despistaje ampliado de cáncer mediante TC toraco-abdominal y mamografía (en mujeres) con el despistaje limitado. Los resultados no mostraron diferencias en la incidencia de neoplasias ni en la mortalidad entre los 2 grupos de pacientes. El despistaje ampliado aumentó significativamente el gasto sanitario debido al proceso diagnóstico adicional asociado a los resultados falsos positivos.

# Material y Métodos

## 5. Material y métodos

### a. Diseño del estudio y pacientes

Se trata de un estudio observacional prospectivo de pacientes consecutivos en una cohorte de pacientes diagnosticados de EP masivo y submasivo tratados mediante tromboaspiración y fibrinólisis a baja dosis desde Abril de 2015 hasta Diciembre 2018 en la Unidad de Radiología Intervencionista (Cirugía mínimamente invasiva guiado por imagen) del Hospital Universitario de Zaragoza Lozano Blesa. Todos los pacientes o sus representantes legales firmaron el consentimiento informado de acuerdo con los requerimientos del Comité de Ética local (CEICA: Acta No 11/2018; C.P.- C.I. PI18/105) el 06 de junio del 2018.

### b. Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes provenientes del área de urgencias o de la Unidad de Cuidados Intensivos del HCU presentaban síntomas agudos de EP (< de 14 días) con los diagnósticos de EP masivo (alto riesgo o hemodinámicamente inestables) y EP submasiva grave (riesgo intermedio). Los criterios para inclusión bajo el diagnóstico de EP masivo (Riesgo alto) fueron: pacientes con diagnóstico objetivo de defectos de repleción importantes intraluminales en al menos una rama lobar en angiotomografía computarizada multidetector (angioTCMD) y con tensión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida durante más de 15 minutos con/sin la necesidad de drogas inotrópicas; y disfunción ventricular derecha con dilatación de cavidades derechas e hipoquinesia confirmada en ecocardiografía.

Los criterios para ser incluidos como EP submasiva (riesgo intermedio alto) fueron pacientes con diagnóstico objetivo de defectos de repleción importantes intraluminales en al menos una rama lobar en angioTCMD, normotensión y signos de DVD y con o sin elevación biomarcadores



sugestivos de necrosis miocárdica.

En el caso que existiera un alto riesgo de sangrado (> 4 puntos en escala RIETE) tan solo se realizó trombolisis mecánica y tromboaspiración. En aquellos pacientes que presentaron contraindicación para la anticoagulación o fibrinólisis (Sangrado activo, sangrado mayor reciente, mayor diátesis hemorrágica, desordenes de la coagulación conocidos, recuento de plaquetas < 100.000 mm<sup>3</sup> cirugía mayor, trauma importante o procedimientos invasivos en los últimos 10 días) fueron valorados según caso particular y se decidió en comité multidisciplinar únicamente colocación de FVCI y tromboaspiración.

Los pacientes incluidos en este estudio sin alto riesgo de sangrado fueron tratados con tromboectomía-tromboaspiración y fibrinólisis a baja dosis a través de catéter (CDT- *Catheter Directed Treatment*)

#### c. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, embarazo, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < de 30 mL/min. También se excluyeron los pacientes a los que, por cualquier razón, no se pudiera realizar angioTCMD con y los pacientes con sospecha de trombosis tumoral y pacientes con enfermedades de base no tumoral en estadioterminal.

#### d. Definiciones

Se definió como **EP masivo** (inestable hemodinámicamente o de alto riesgo), utilizando los criterios SEPAR como la embolia pulmonar con presión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida por al menos 15 minutos que requiere administración de drogas vasopresoras y en la que se han descartado otras causas (arritmia, hipovolemia o sepsis) o una caída importante de tensión arterial basal (> 40mmHg) mantenida > 15 minutos de duración.

Se definió como **EP submasivo** o de riesgo intermedio con los mismos criterios SEPAR, defectos de repleción importantes en angioTCMD con DVD (Valorado con ecocardiografía: cociente VD/VI en

cuatro cámaras  $< 0,9$ , TAPSE  $< 16$  mm o en angioTCMD: cociente VD/VI  $< 0,9$ ) y biomarcadores de necrosis miocárdica elevados (troponinas T ultrasensible) y péptido natriurético Pro BNP.

### Tratamiento endovascular para el EP masivo o submasivo:

#### (CDT: trombolisis mecánica, tromboaspiración, fibrinólisis local con catéter a baja dosis)

Se incluyen en este concepto todos los tratamientos realizados "in situ" en la arteria pulmonar conducentes a la fragmentación, aspiración y disolución de los trombos alojados en las arterias pulmonares. Se incluyen en este CDT la fragmentación mecánica mediante catéteres pigtail o dispositivos (balones de angioplastia), la tromboaspiración con sistemas específicos (en nuestro caso con CAT8 INDIGO + SEP8 Penumbra Inc) y la fibrinólisis intraarterial a baja dosis ( $< 100000$  UI/hora de uroquinasa)

Riesgo de sangrado: Se estableció en base a los criterios RIETE<sup>26</sup>

Escala RIETE	Puntuación
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina $> 1,2$ mg/dL	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (vs. TVP)	1
Edad $> 75$ años	1
Riesgo bajo: 0-3 puntos	
Riesgo intermedio: 1-4 puntos	
Riesgo alto: $> 4$ puntos	

RIETE: Registro Internacional para la Enfermedad Tromboembólica venosa; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla-X:** Criterios RIETE de sangrado en los tres primeros meses de tratamiento anticoagulante

### e. Método de tratamiento y Materiales

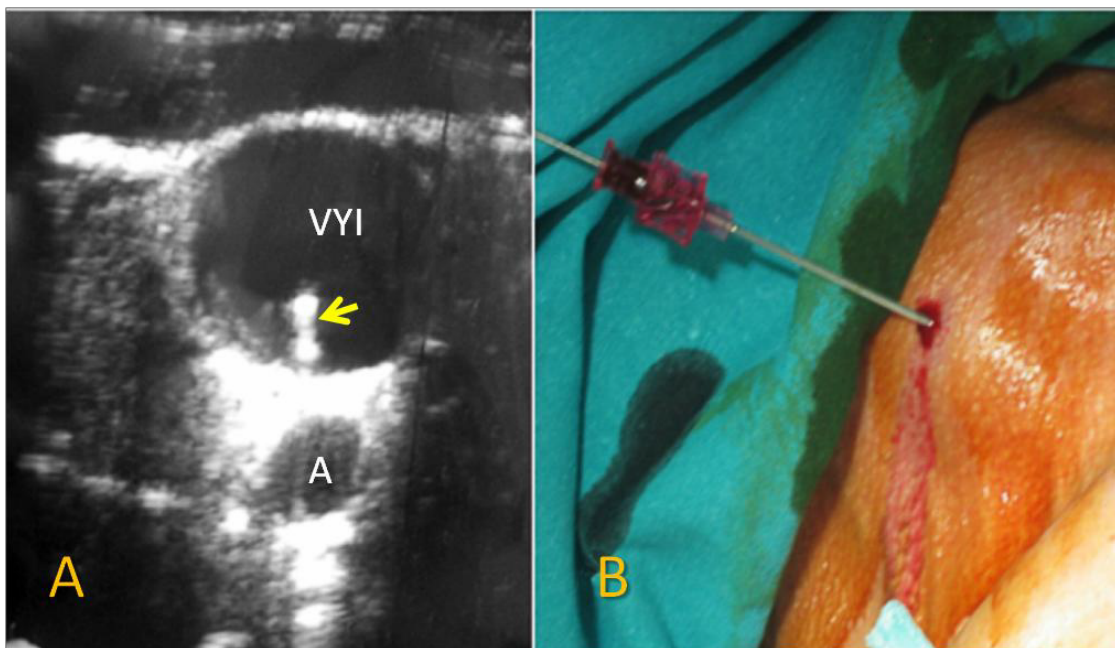
#### Procedimiento.

Todos los procedimientos se realizaron en la sala/quirófano de Intervencionismo equipada con un arco en C Phillips Allura 5000, ecógrafo Aloka y equipamiento de anestesia y reanimación con

desfibrilador, monitor de ECG, CO<sub>2</sub>, toma de O<sub>2</sub> y presiones cruentas. El procedimiento siempre se realizó con el soporte del Servicio de Anestesia o de la unidad de cuidado de intensivos. El equipo de Intervencionismo estaba constituido por 1-2 intervencionistas y dos enfermeros cualificados, 1 enfermero auxiliar de clínica. Se monitorizó el tiempo de sala y el tiempo de fluoroscopia así como la dosis de irradiación (DPA y Air Kerma)

### Acceso

El acceso en todas las ocasiones fue por vía yugular, preferentemente la vena yugular interna (VVI) derecha. Se puncionó la VVI con un trocar venoso de 16 G en el cuello por encima de la clavícula en el siempre con control ecográfico, y a través de guía de soporte de 0,035" y 30 cms de longitud se coloca un introductor corto de 10 Fr 13 cm de longitud Check flo y válvula (Flexor Introducer KCFW 10.0.38 RB. Cook Medical. Blomington, USA) (**Figura-17**)

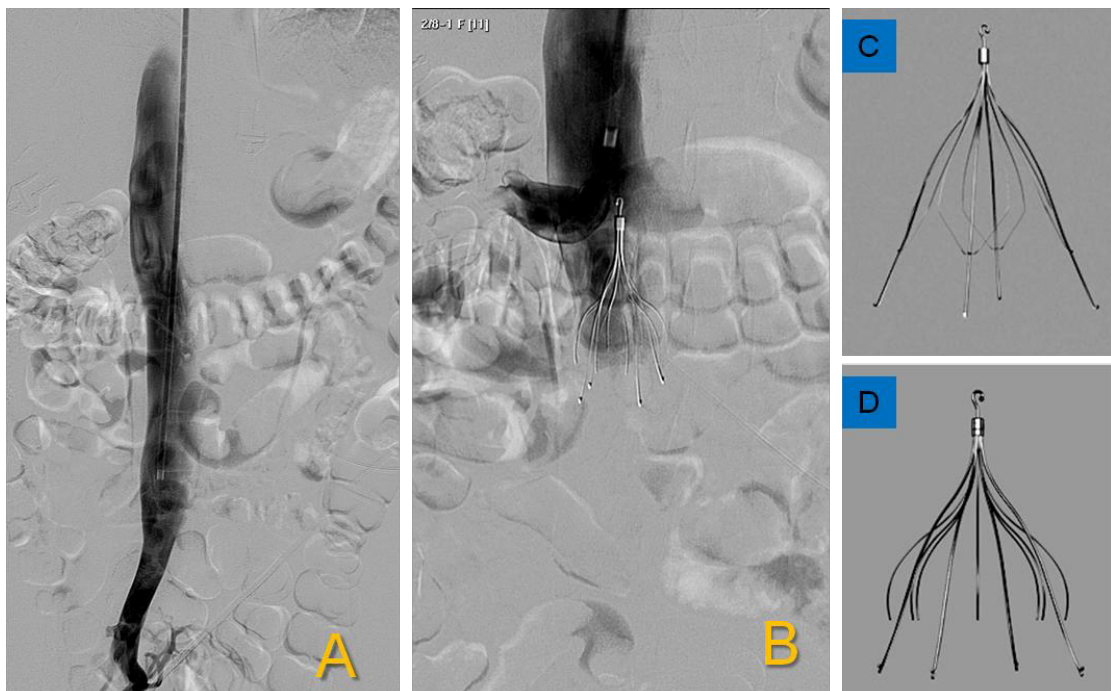


**Figura 17:** A. Control ecográfico de la vena yugular interna con aguja (flecha amarilla punta de aguja) B. Punción de la vena yugular derecha con trocar venoso de 16 G

### Cavografía y Filtro de Vena Cava

A través del introductor, se introdujo una catéter tipo pig-tail multiperforado 5 Fr 100 cm (Impress

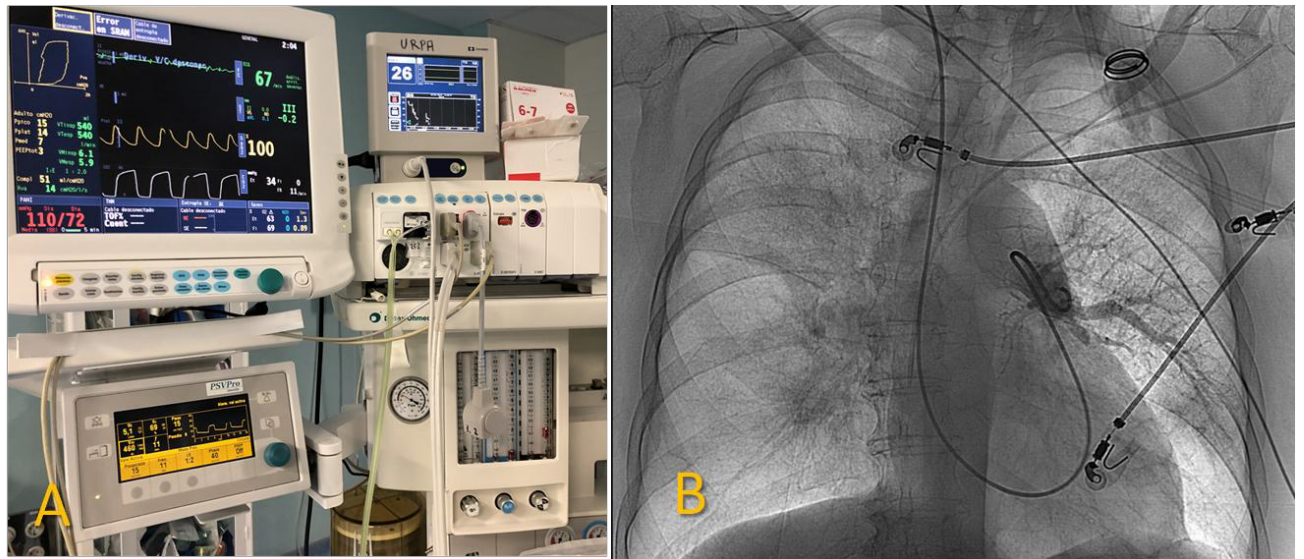
Merit Parkway USA) con el apoyo de una guía hidrofílica de 5 Fr 150 cm de longitud (Hydrophilic Guide Wires Merit Laureate Parkway USA) en la vena cava hasta la vena femoral de la pierna sospechosa de padecer trombosis. En esta posición se realizó ilio-cavografía con contraste yodado Ioversol 320 Optiray (Guerbet Medical Cedex France) con inyector a 20 ml por 10 ml/s. Analizadas las imágenes se procedió a la implantación de un filtro de vena cava inferior a nivel infrarrenal. Se liberó un filtro recuperable cónico tipo Gunther-Tulip o Celect (Cook Medical, Blomington USA) (**Figura-18**).



**Figura-18:** A. Iliocavografía, B Liberación de filtro de VCI tipo Celect (Cook Medical), C Filtro VCI Gunther-Tulip, D Filtro VCI Celect.

### Estudio hemodinámico

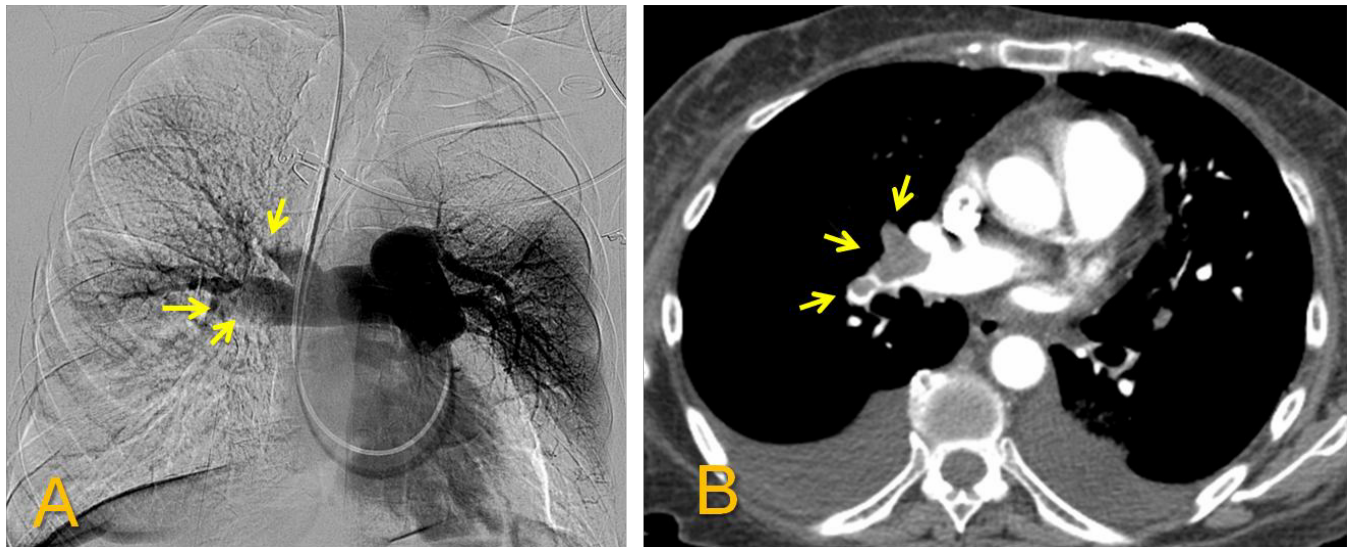
Una vez controlada la buena ubicación del FVCI con el vértice a nivel de las venas renales (Figura 19 B) se retira el sistema de liberación del filtro y se introduce de nuevo el catéter pig-tail angio con la ayuda de la guía hidrofílica y con control fluoroscópico se lleva hasta el tronco de la arteria pulmonar. Aquí se midieron las presiones arteriales pulmonar (PAP. sistólica, diastólica y media). (**Figura-19**)



**Figura-19:** A. Monitores de presión y equipo de anestesia. B Rx. de tórax con pig-tail en tronco pulmonar izquierdo.

### Estudio morfológico

Con el objeto de estudiar la anatomía arterial pulmonar y localizar los trombos se realiza una inyección de 20cc a 10ml/s de contraste yodado (arteriografía pulmonar en proyección antero-posterior y si fuese necesario en la oblicua conveniente). Para la localización anatómica del árbol vascular y la situación de los trombos es conveniente valorar previamente la angioTCMD. En este momento a través del catéter pig tail se administran 100.000-200.000 (En dependencia de la carga trombótica y de la presión en arteria pulmonar unidades internacionales de uroquinasa en bolo (UCB Pharma S.A., Anderlecht, Bélgica). **(Figura-20)**

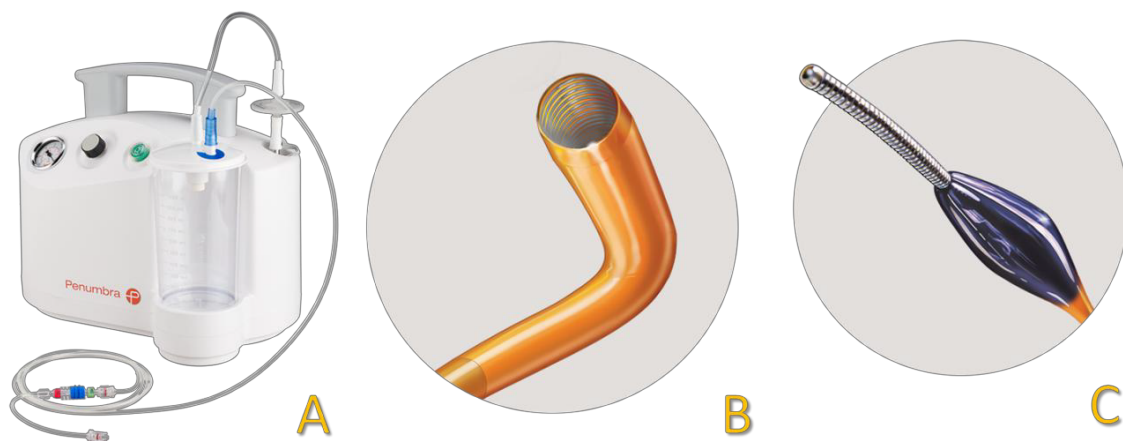


**Figura-20:** A Arteriografía pulmonar que muestra los grandes defectos de repleción (trombos) en ambos campos pulmonares. B Corte axial de angioTCMD trombos en rama principal de arteria pulmonar derecha (flechas amarillas).

### Tromboaspiración y trombolisis mecánica

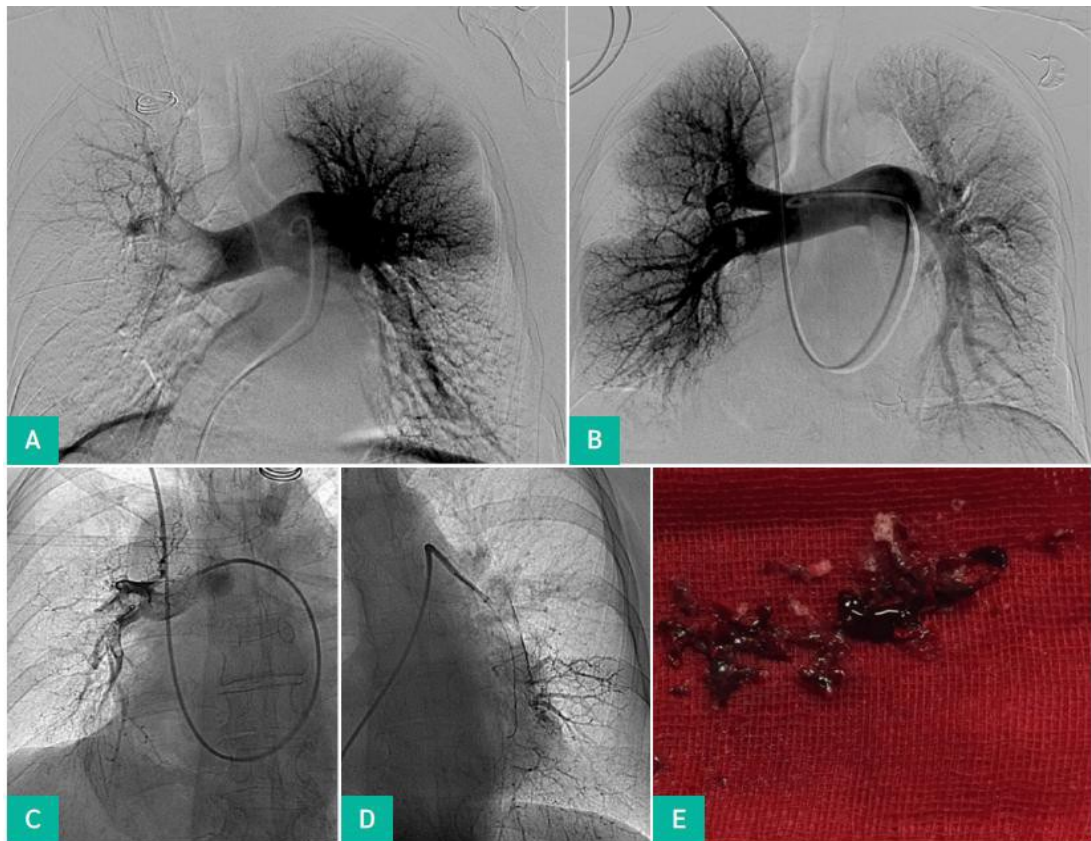
Se retiró el catéter diagnóstico pig-tail y sobre guía se introdujo el sistema de trombectomía y tromboaspiración Indigo CAT8 (XTORQ, 115 cm, Penumbra, Alameda, California USA). Sistema INDIGO consiste en catéter de 8 Fr y 115 cm de longitud conectado a una bomba aspiradora de presión negativa (-20 hasta -40 cm de H<sub>2</sub>O) (Pump MAX™ & MAX Canister, Penumbra, Alameda, California), y una guía dotada de un sistema que facilita la remoción y fragmentación de los trombos (SEP8)

(Figura-21).



**Figura-21:** A. Bomba aspirador, B Catéter trombectomía 8 Fr (CAT8), C Separador (SEP8)

Se lleva el CAT8 a todas las arterias con obstrucción (arterias lobares y segmentarias) moviendo el separador y activando la aspiración con movimientos de entrada y salida suaves en las diferentes ramas arteriales con trombos en su interior. Se aspira hasta conseguir una disminución importante de la carga trombótica. Durante el procedimiento se pueden realizar controles con inyección selectiva de contraste y también se puede medir la presión pulmonar (**Figura-22**).



**Figura-22:** A y B Angiografía pre y post tratamiento. C y D. Diferentes momentos de la tromboaspiración. Se puede observar el CAT8 con el separador introducido en las arterias lobares del hemitórax derecho e izquierdo. E Trombos aspirados.

La tromboaspiración se continuó hasta conseguir reducir la carga trombótica en un 50-75 %, o mejorar la PAP con una caída superior a 10mmHg de la PAP sistólica.

#### **Tratamiento y cuidados post procedimiento en UCI**

En dependencia de la carga trombótica de la disfunción ventricular se dejó el catéter pig-tail para infusión de uroquinasa (50.000-100.000) durante 4-12 horas). En todos los casos se anticoaguló a

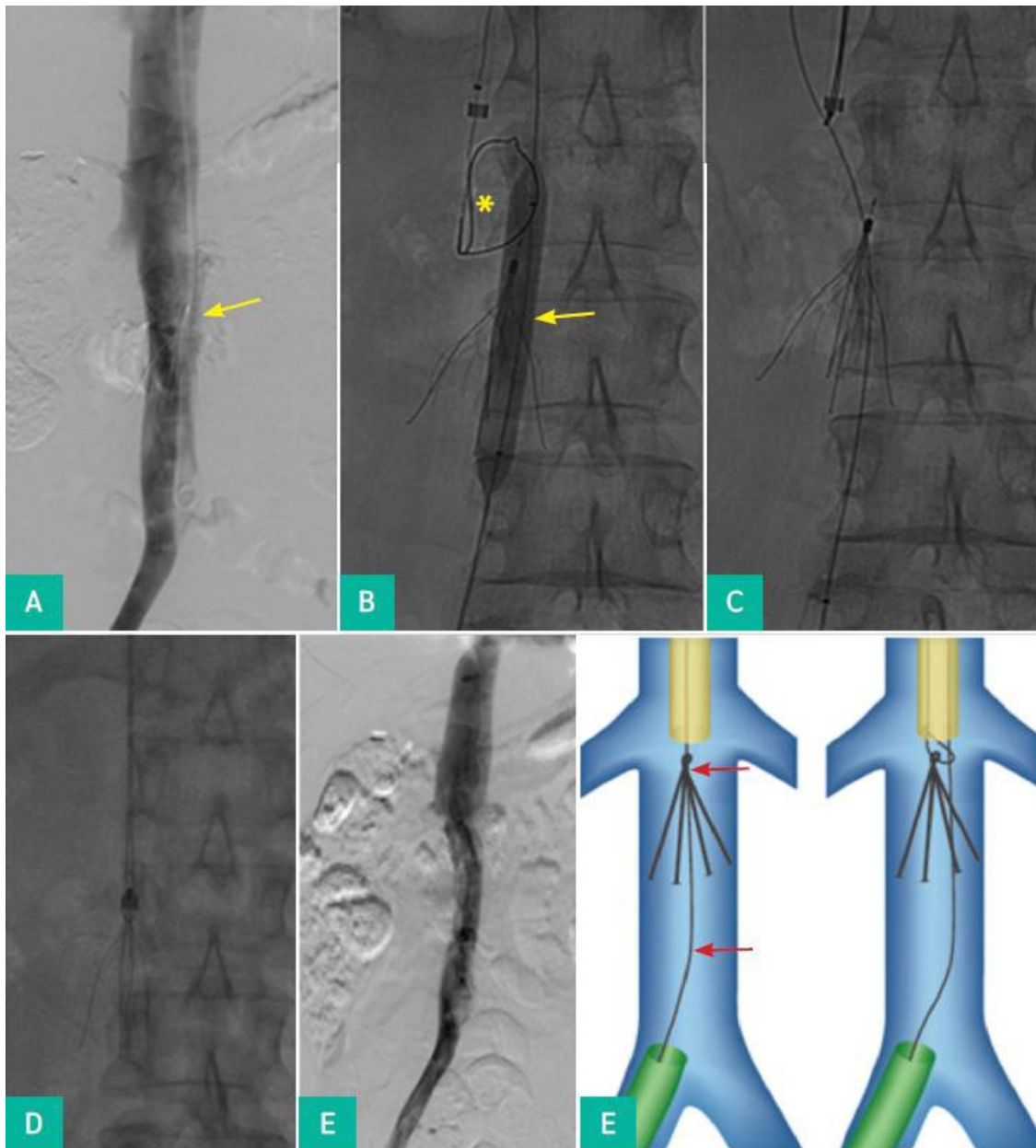


los pacientes con heparina no fraccionada (HNF) 80 UI por kg de peso ajustando el tiempo parcial de tromboplastina (ATTP) de 60-80 segundos (ratio 1,5-2,5 veces) seguido de una infusión de 18 UI/Kg/hora. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) los pacientes recibieron los cuidados de mantenimiento oportunos en cuanto a la mejora de la situación hemodinámica y ventilatoria de los pacientes.

En dependencia de la carga trombotica, PAP y disfunción ventricular el paciente se condujo al quirófano de intervencionismo para control de imagen, presiones y retirada, en su caso, del catéter situado en la arteria pulmonar. Si no se constó mejoría en los diferentes parámetros se prolongó la infusión de UK hasta 12 horas más.

### **Control y seguimiento**

Los pacientes permanecieron en la UCI hasta la mejoría clínica en que fueron trasladados a hospitalización clínica. Allí permanecieron hasta su curación y alta domiciliaria. Todos los pacientes fueron citados en la consulta de Intervencionismo en 30 días para su valoración clínica y morfológica. En la consulta de intervencionismo también se realizó ecografía Doppler de extremidades inferiores (ecografía de compresión -CUS) y se programó la retirada del FVCI en 30 días aproximadamente. Previo a la retirada del filtro se realizó TC abdominal en fase portal tardía de baja dosis sobre el área del filtro. El objetivo de la TC es valorar posibles migraciones y angulaciones del FVCI. **(Figura-23)**



**Figura-23:** Recuperación de FVCI (inclinado sobre la vena renal (A) B: Intento de rectificar el filtro mediante un balón inflado. C, D: Paso de guía desde vena femoral hasta yugular E. Situación de la VCI después de retirado el filtro. E Esquema del procedimiento realizado.

**f. Recogida de datos y Evaluación del CEICA**

El proyecto de investigación sobre el que se ha desarrollado esta tesis doctoral ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón en la reunión de dicho comité del día 06 de junio de 2018 (Acta Nº 11/2018; C.P.-C.I. PI18/105).

Para la recogida de datos se elaboró una hoja Excel (Microsoft Office Excel 2007) con 113 columnas conteniendo por paciente información epidemiológica (edad, sexo, factores de riesgo para ETV, comorbilidades y antecedentes de TVP) datos clínicos de presentación del EP (Presión arterial, síntomas, saturación de O<sub>2</sub> y frecuencia cardiaca) y datos analíticos (hemoglobina, creatinina y gasometría) así como biomarcadores (Troponinas, Pro BNP y Dímero-D). Se estudiaron también escalas de pronóstico de gravedad (PESI, PESI simplificado). En imagen se evaluaron: ecocardiografía transtorácica (TAPSE, cociente VD/VI, TAS en mm y Cinética de pared de septo) angioTCMD (Defectos de repleción, índice de obstrucción, cociente VD/VI) y angiografía (Presiones e índice de Miller y colocación de filtro de vena cava Inferior) y posibles complicaciones de estos procedimientos. Se valoraron parámetros en cuanto al procedimiento CDT (Fibrinólisis, tromboaspiración tiempo, dosis y posibles complicaciones). Se repitieron estos parámetros inmediatamente después del tratamiento, a los 30 días y posteriormente seguimiento clínico a 1, 3, 6 y 12 meses.

**g. Valoración de los resultados estudio**

El objetivo primario fue valorar la presión arterial pulmonar pre y pos- trombectomía mas fibrinolisis realizada a través del catéter (CDT).

En el objetivo secundario se estudió la estabilidad hemodinámica y la supervivencia hospitalaria tanto en el EP masivo como en el EP submasivo.

La seguridad del procedimiento se valoró en base a las complicaciones relacionadas con el propio procedimiento. Se valoraron complicaciones mayores y menores. Se siguió la clasificaciones de la Sociedad Europea y Sociedad Americana de radiología Intervencionista <sup>167,168</sup>. **(Tabla-XI)**

Grado	Descripción
1	Complicación durante el procedimiento que se podría resolver en el mismo acto sin terapia adicional. No secuelas post-procedimiento: No desviación del curso normal en el post procedimiento.
2	Observación prolongada, incluyendo hospitalización de noche (desviación del curso post procedimiento normal (< 48 horas. No requirió terapias adicionales. No secuelas post procedimiento
3	Terapia adicional post procedimiento o prolongación de la estancia hospitalaria (> 48 horas). No secuelas postprocedimiento.

4	Complicaciones que causan pequeñas secuelas (afectan al trabajo y a la vida normal)
5	Complicaciones que causan secuelas permanentes graves (requiriendo asistencia en la vida diaria)
6	Muerte

**Tabla-XI:** Clasificaciones de las complicaciones de la Sociedad Europea de Intervencionismo (CIRSE) Filippiadis DK<sup>167</sup>.

También se contemplaron las hemorragias mayores y menores. Definiendo como sangrados mayores aquellos que requirieron transfusión al menos de 2 unidades de concentrado de hemáties, los sangrados retroperitoneales, los espinales, los intracraneales y aquellos que resultaron fatales<sup>169</sup>.

#### **h. Análisis estadístico**

Para el estudio estadístico todos los datos continuos fueron descritos mediante medias y desviación estándar y para las variables categóricas fueron descritas como porcentajes. Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para determinar significancia estadística tanto para las variables continuas como para las variables cualitativas. El análisis estadístico se realizó utilizando la versión SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). El valor P utilizado para determinar significancia estadística fue establecido como  $< 0,005$ .

# Resultados

## Resultados

### Datos demográficos basales y características clínicas de inicio.

Desde mayo de 2016 hasta mayo de 2015 se estudiaron 101 pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar grave. A todos ellos se solicitó valoración clínica para posible tratamiento directo a través de catéter (CDT). De ellos 20 pacientes se excluyeron por tratarse de embolismo pulmonar de bajo riesgo y se trataron exclusivamente con medias de soporte y anticoagulación. La cohorte de pacientes incluida en este estudio fue de 81 pacientes: 39 (48,1%) hombres y 42 (51,8%) mujeres con EP aguda masivo y submasivo. La edad media fue  $61,77 \pm 15,9$  años, mediana de 66 años (rango 85-24 años). Todos los pacientes de esta cohorte cumplían los criterios de inclusión y exclusión previstos en el diseño del estudio (ya descritos en material y método) y habían sido diagnosticados de EP por medio de angioTCMD (100%).

La gran mayoría de los pacientes (85 % de ellos) habían acudido en los seis primeros días de síntomas. Los síntomas más frecuentes fueron la disnea y el dolor torácico; sin embargo, la hemoptisis fue excepcional. En EP masivo el 86,8 % de los pacientes presentó disnea como signo clínico importante, mientras que en el EP submasivo la disnea la presentaron el 95% de ellos. El síncope estuvo presente como signo de debut en 26,2 % en el grupo de EP masivo y en el 30% en EP submasivo. Un total de 59 pacientes (96%) de los pacientes con EP masivo tenían una situación de inestabilidad hemodinámica y requirieron drogas vasoactivas como tratamiento, mientras que ninguno de los pacientes con EP submasivo las requirieron. (Ver **Tabla-XII**)

	Síntomas	n	%
EP masiva (Alto riesgo) 61 ( 75,30%)	-Disnea	53	86,8
	- Dolor agudo	26	42,6
	-Hemoptisis	4	6,5
	-Debut con síncope	16	26,2
EP submasiva (Bajo riesgo)			
20 (24,6%)	-Disnea	19	95,0
	- Dolor agudo	7	35
	-Hemoptisis	1	10
	-Debut con síncope	3	15

**Tabla-XII:** Síntomas más importantes en la EP masivo y submasivo.

Entre los factores de riesgo comunes para la EP se incluyó la inmovilidad dentro de los 30 días del diagnóstico de EP, el cáncer, la obesidad y la cirugía. En la **tabla XIII** se pueden observar los factores de riesgo más importante tanto en el EP masivo como submasivo. Es importante aclarar que más del 50% de los pacientes en ambos tipos de EP tenían más de un factor de riesgo para ETV. (**Tabla-XIII**).

	Factores de riesgo	n	%
EP masiva (Alto riesgo) 61 ( 75,30%)	-Inmovilidad	16	26,2
	-Neoplasia	13	21,3
	-Trauma	10	16,3
	-Obesidad	6	9,8
	-Anticonceptivos	6	9,8
	-Historia de ETV	5	8,1
	-Cirugía reciente	4	6,5
	-Desconocido	1	1,6
Subtotal		61	100
EP submasiva (Bajo riesgo)			
20 (24,6%)	-Inmovilidad	10	50
	-Neoplasia	3	15
	- Anticonceptivos	3	15
	-Obesidad	2	10
	-Cirugía y trauma	2	10
	-Antecedentes de ET	1	5
Subtotal		20	100
TOTAL		81	

**Tabla-XIII.** Factores riesgo para ETV en EP masivo y submasivo



Al tratarse de una población con una edad media por encima de los 60 años fueron frecuentes el acumulo de comorbilidades. En ambos grupos de EP. La diabetes estuvo muy presente. La **Tabla-XIV** muestra las comorbilidades más frecuentes.

	Comorbilidades	n	%
EP masiva (alto riesgo) 61 ( 75,30%)	- Diabetes	6	9,8
	- EPOC. SAOS	5	8,1
	- Hipertensión arterial	4	6,5
	- Enfermedad mental	3	4,9
	- Infección respiratoria crónica	2	3,2
	- Hipotiroidismo	2	3,2
	- Conectivopatía	2	3,2
	- Ninguna (No conocida)	37	60,6
Subtotal		24	39,3
EP submasiva (Bajo riesgo)			
20 (24,6%)	- Diabetes	3	15
	- EPOC. SAOS	3	15
	- Hipertensión arterial	3	15
	- Infección respiratoria crónica	2	10
	- Enfermedad mental	1	10
	- Conectivopatía degenerativa	1	5
	- Ninguna (No conocida)	7	35
Subtotal		13	65
TOTAL (81 pacientes)		37	45,6

**Tabla-XIV:** Comorbilidades observadas más frecuentemente.

La carga trombótica en estas dos cohortes de pacientes fue muy importante, el 86% de los pacientes (53 pacientes) en el EP masivo y el 75% (15 pacientes) se diagnosticaron de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores con un dímero D de 11 068 -15 605 microgramos/mil. El PESI fueron similares en ambos grupos de 145,6 ± 30 vs 139,2 ± 54 puntos sin diferencias significativas (p > 0.05). Cincuenta y nueve pacientes (96,7%) con EP masivo y 14 (70%) con EP submasivo presentaron taquicardia grave sostenida. La saturación media en el EP masivo fue de 85,2 ± 6% y del 89,6 ± 5 en la EP submasivo. Cincuenta y dos pacientes (85,2%)

presentaron hipoxemia severa en EP masivo frente a tan solo 9 pacientes (45%) con EP submasivo. Doce pacientes (19,6 % estaban intubados cuando se realizó el procedimiento CDT en el grupo de EP masivo y tan solo 2 (10%) de los pacientes con EP submasivo. La creatinina sérica media, la hemoglobina, síntomas clínicos y biomarcadores en el inicio del diagnóstico se pueden observar en la **Tabla XV**, así como el riesgo de sangrado, índice de Kirby y la medida en mm TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion TAPSE).

	Características	EP masiva n=61	EP submasiva n=20	p
Sexo	Hombre Mujer	25 (40,9%) 36 (59,1)	13 (65%) 7 (35%)	NS
Edad	Años ( promedio, desviación estándar, rango)	61,6±16,03 (88-24)	63,3±10,7 (83-36)	NS
Factores de riesgo ETV (pacientes y porcentaje)	Inmovilidad	16 (26,2%)	1 (50%)	NS
	Cáncer	13 (21,3%)	3 (15%)	NS
	Trauma	10 (16,3%)	2 (10%)	NS
	Obesidad	6 (9,8%)	2 (10%)	NS
	Anticonceptivos	6 (9,8%)	3 (15%)	S
	Historia de ETV	5 (8,1%)	1 (5%)	NS
	Cirugía reciente	4 (6,5%)	-	
	Desconocido	1 (1,6%)	-	
Síntomas (Pacientes y porcentajes)	Disnea	53 (86,8%)	19 (95%)	NS
	Dolor torácico	26 (42,6%)	7 (35%)	NS
	Sincope	16 (26,2%)	3 (15%)	S
Frecuencia cardíaca y Oxigenación	Frecuencia cardíaca (pulsaciones)	119±24	114±20	NS
	Saturación de O <sub>2</sub> (%)	85,2±6	89,6±5	NS
	Presión parcial de O <sub>2</sub> (mm Hg)	65,8±9	69,1±11	NS
Laboratorio	Creatinina mg/dl	1,08±1,6	1,1±0,6	NS
	Hemoglobina mg/dl	13,4±5,8	13,08±1,8	NS
	Troponinas T µ/L	520;2±58	419±181	S
	NT-proBNP pg/ml)	4737±6730	1851±1942	S
PESI y PESI simplificado	PESI	145,6±30	139,2±54	S
	PESI s (riesgo alto)	100%	95%	S
Riesgo de sangrado (RIETE)	Media y desviación estándar	2,6± 1,7	2,6±1,8	NS
Cociente PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Índice de Kirby	247,7±67	266,5±71	S
Disfunción VD	Disfunción VD (TAPSE en mm)	47 (77,04%)	12 (60%)	S

**Tabla-XV:** resumen de las principales características clínicas y valores basales de EP masiva y submasiva. Abreviaturas : EP= embolia pulmonar, DS: Desviación estándar, PESI: Pulmonary Embolism Severity Index, VD : Ventrículo derecho

El examen ecocardiográfico transtorácico inicial, con los diferentes signos, pero sobre todo la TAPSE, tensión arterial sistólica y la hipocinesia evidenció disfunción del VD en el 77% (47 pacientes) de los pacientes con EP masiva portan solo el 60% (12 pacientes) en la EP submasivo. La media sistólica de la presión arterial pulmonar fue de  $58,4 \pm 10$  mm Hg en los pacientes con EP masivo y de  $56 \pm 21$  en los pacientes con EP submasivo. El TAPSE fue de  $15,3 \pm 3,0$  mm Y del  $15,9 \pm 2,6$  en la EP masivo y submasivo respectivamente. El cociente del diámetro del VD con respecto al izquierdo (cociente VD/VI) se medido con la TCMD y en ETT y los resultados fueron muy similares  $2,0 \pm 0,4$  para el EP masivo  $1,8 \pm 0,4$  para la EP submasivo. La **Tabla-XVI** muestra algunos de estos valores en distintos momentos del proceso diagnóstico y terapéutico.

	Características	EP masiva n=61	EP submasiva n=20	p
Ecocardiografía transtorácica (ECCTT):	TAPSE mm (promedio, DSD , rango) Tas mm Hg Cociente VD/VI Hipoquinesia pacientes	15,3±2,8 mm (26-11 mm) 57,9±9 1,79±0,2 49 (80,3%)	15,9±2,6 (22-12) 60,1±22,3 1,7±0,43 7 (35%)	
Angio TC	Cociente VD/VI Índice de obstrucción	2,07±0,07 0,8±0,07	1,8±0,4 0,7±0,08	
Angiografía	Índice de Miller Complicaciones menores	0,8±0,07 10(16,3%)	0,6±0,1 1(5%)	
Trombectomía /tromboaspiración	Unilateral Bilateral Tiempo de trombectomía (min) Complicaciones mayores y menores	17 (28%) 44 (72%) 23,6±6 8 (13,1%) 3 mayores	1(5%) 19 (95%) 38,3±12 0	
Fibrinolisis	Bolus Infusión Dosis total de UK Tiempo de UK horas (Prom y DS) Complicaciones	56 (91%) 43 (0,4%) 771.428 UI±881523 8,4±8 2 (1 Mayor 1 menor)	16 (80%) 14 (70%) 712.500 ±6631999 8,5±6,8 0	
Filtro VCI	Gunther Tulip y Celect Complicaciones	61 (100%) 2 (3,2%) (menores)	20 (100%) 1(5%) (menor)	
Procedimiento en la sala de Intervencionismo	Tiempo de sala (min) Tiempo de fluoroscopia (min) Air Kerma (mGy cm <sup>2</sup> )	38,5 26,7 437,8±299	33,4 30,3±11 738,3±360	
Eco Doppler	TVP unilateral TVP bilateral	56 (91,80%) 5 (8,19%)	11 (55%) 4 (20%)	

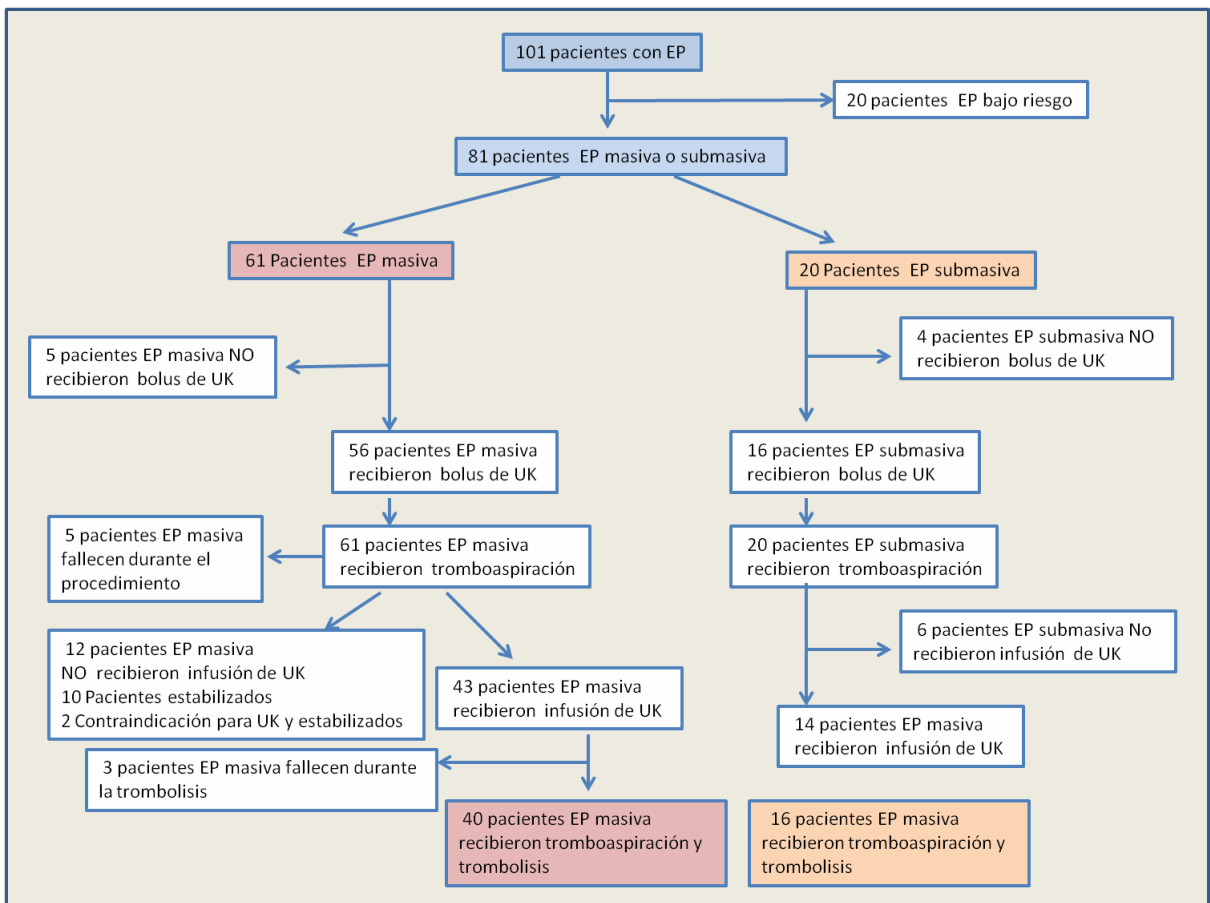
**Tabla-XVI:** Diversos parámetros en algunos de los momentos diagnósticos y terapéuticos.

### Características en el procedimiento

La terapia dirigida por catéter (CDT) fue una terapia de primera línea más allá de la anticoagulación en el 100% (81/81) de los pacientes independientemente de la condición de severidad (masivo/submasivo) (**Figura-24**). La duración media de ocupación de sala (quirófano) fue de 38,5 ±12 minutos (rango 31-85 minutos) en todos los pacientes (81 pacientes). El tiempo de fluoroscopia (TF) durante el procedimiento fue de 26,7±8 minutos (rango, 14-60 minutos) con un Air Kerma medio de 578,8±34 mGy. Se administró una inyección en bolo de uroquinasa a 56/61 (91,8%) pacientes con EP masivo y 16/20 pacientes (80%) con EP submasivo a través de un catéter colocado in situ dentro de la arteria pulmonar (bien en el troco común o en la rama con mas carga trombótica). Después se inició en todos los pacientes (100%) con EP masivo o submasivo, la tromboaspiración continúa utilizando en todos los casos el sistema INDIGO de Penumbra. Siguiendo

mecánica reducción de coágulos, la estabilización clínica se logró en 11 (20%) pacientes, y se administró infusión de uroquinasa por hora en dosis bajas a 43/61 (70,4%) con EP masivo y 14/20 pacientes (70%) con EP submasivo con un tiempo total de  $8,4 \pm 8$  y  $8,5 \pm 6,8$  horas respectivamente (**Figura-24 y Tabla-XVI**).

Todos los pacientes EP (masivo y submasivo) fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En el alta los pacientes fueron clasificados según puntuación de APACHE III con  $7,3 \pm 1,3$  y  $6,6 \pm 2,2$  respectivamente. Ninguno de los pacientes requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) soporte antes o durante el procedimiento.

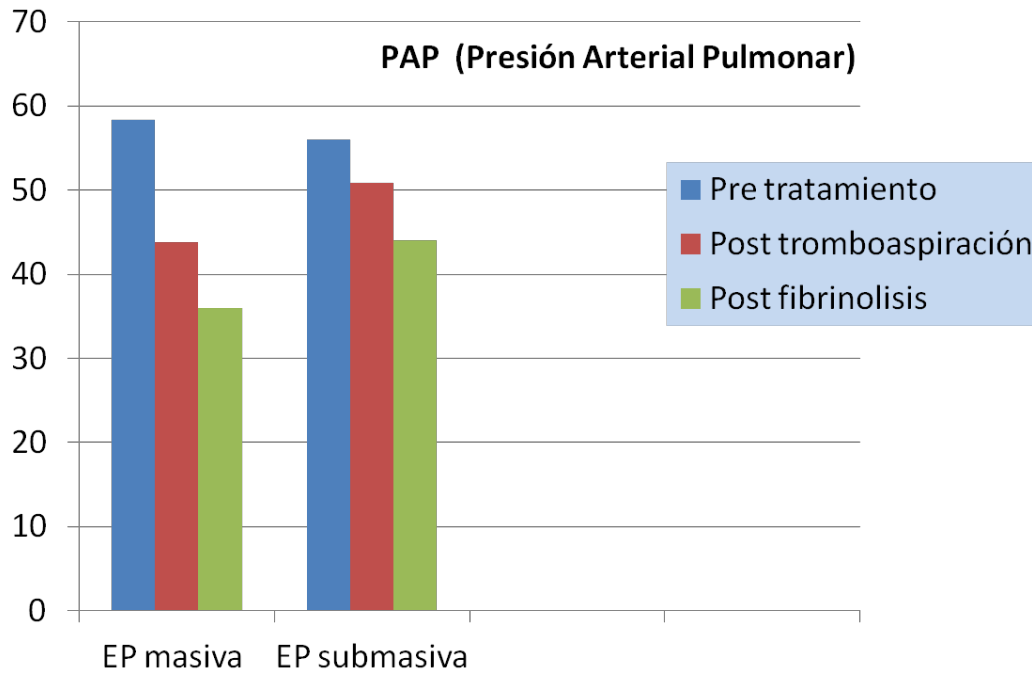


**Figura 24:** Diagrama de flujo de pacientes del estudio en ambas cohortes EP: embolia pulmonar, UK: Uroquinasa

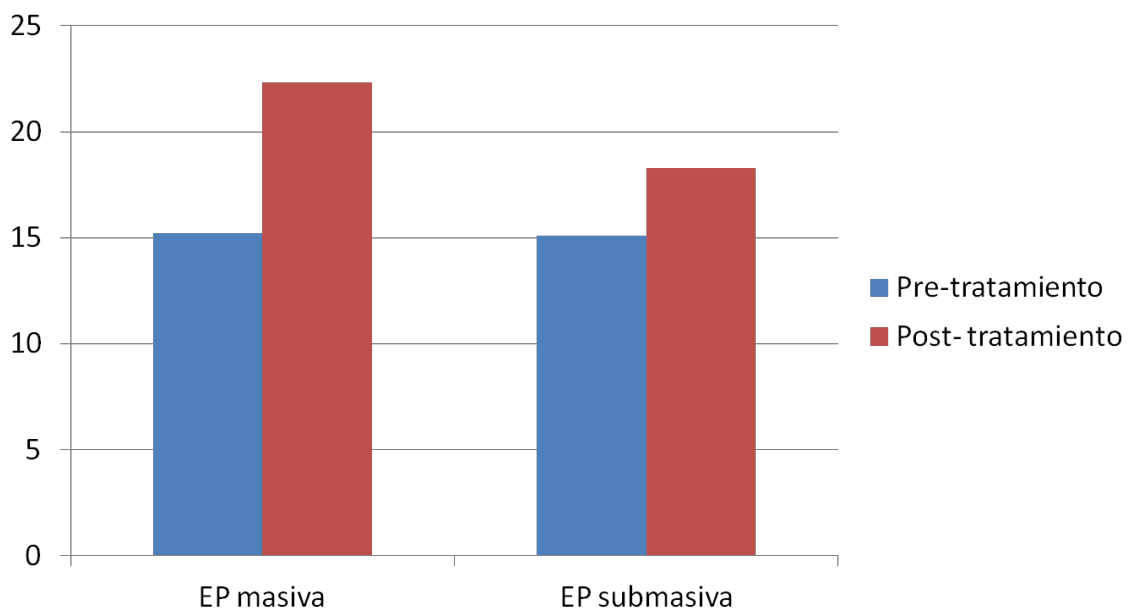
### Resultados de eficacia

En general, el 13,1% de los pacientes con un EP masivo (8 de 61); (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,7–26%) y el 25 % de los pacientes con EP submasivo (5 de 20; intervalo de confianza [IC] del 95%, 8,4–31,2 %) mostraron una reducción en la presión de la arteria pulmonar sistólica de al menos 10 mmHg después de la trombectomía por aspiración, y el 74% (44/59); Intervalo de confianza del 95% [IC], 71–93%) para EP masivo y 60% (12/20; Intervalo de confianza del 95% [IC], 61–87%) para EP submasivo después de la trombolisis local. Cuarenta y dos pacientes de 59 (71,1%; IC 95%, 64–88%) pacientes con EP masivo y 15 (75% IC 95%, 64–89%) mostraron mejoría en disfunción del ventrículo derecho después de trombectomía

Después de la trombectomía por aspiración, presión sistólica media de la arteria pulmonar disminuyó de 58,4 mmHg a 43,8 mmHg ( $P < 0.01$ ), y luego a 36 mm Hg después de la trombolisis del catéter ( $p < 0.0001$ ) (**Figura-25**).



**Figura-25:** Representación gráfica de la PAP pre y post tromboaspiración y pos fibrinólisis. También mejoró el TAPSE que pasó de un promedio de  $15,3 \pm 3$  a  $22,3 \pm 3$  en la EP masiva y de  $15,1 \pm 2,6$  a  $18,3 \pm 2,4$  en el EP submasivo.



**Figura-26:** Representación gráfica de la TAPSE pre y pos tromboaspiración y pos fibrinólisis

La relación del diámetro mediode VD/VI mejoró de  $2.0 \pm 0.4$  a  $0.9 \pm 0.8$  en el EP masivo y del  $1,8 \pm 0,4$  al  $0,8 \pm 0,1$  en la EP submasivo después de la tromboaspiración y fibrinólisis con catéter ( $p < 0.0001$ ). El significado  $pO_2 / FiO_2$  mejoró de  $247 \pm 67$  a  $389 \pm 23$  en los pacientes con EP masivo y de  $266 \pm 71$  a  $405 \pm 36$  después de la trombectomía y trombolisis del catéter ( $p < 0.0001$ ). Ver **Tabla XVII**

Parámetros y valores en EP	Antes del Procedimiento N=61/20		Después de la trombectomía n=59 /20		Después de la trombolisis N=59/20		A los 30 días N=54/20	
	Masiva	Submasiva	Masiva	Submasiva	Masiva	Submasiva	Masiva	Submasiva
PAP sistólica Hg (media y DE)	58,4±10	56±21	43,8±18	50,9±13	36±10	44,2±8	22,2±3	29,2±8
Reducción al menos de 10 mm Hg PAP , n (%)	-	-	8/61 (13,1%)	5/20 (25%)	44/59 (74,5%)	12/20 (60%)	48/52 (92,3%)	19/20 (95%)
TAPSE mm (media DE)	15,3±3	15,1±2,6	-	-	-	-	22,3±3	18,3±2,4
Disfunción VD n (%)	47 (77,1%)	14 (70%)	40 (66,%)	17 (85%)	12 (19,6%)	17 (85%)	5 (8,19%)	2 (10%)
Estabilización hemodinámica	0	15(75%)	12 (20,3%)	19 (95%)	59 (100%)	20(100%)	54 (100%)	20 (100%)
Cociente VD/VI (media y %)	2,0±0,4	1,8±0,4	-	-	0,9±0,8	0,8±0,1	0,9±0,2	0,8±0,8
$PO_2 / FiO_2$	247,7±67	266,5±71	342±67	266,5±71	389,4±23	405,9±36	472±21	578±746

**Tabla XVII:** Parámetros valores relacionados con la evolución y respuesta al tratamiento con CDT

#### Datos relacionados con la EP en el hospital.

La muerte ocurrió en ocho pacientes (13%; intervalo de confianza [IC] del 95%) 4.2–23%) (3 pacientes durante la tromboaspiración en el quirófano de intervencionismo, 5 pacientes durante la infusión uroquinasa, y 2 pacientes después del tratamiento). Los otros dos, uno fallece al 4 día de por un fracaso cardiorrespiratorio y otro a los 18 días por infección respiratoria aguda. En los 53 (86,3%) pacientes restantes, estabilidad hemodinámica fue lograda. En el grupo de EP submasivo no se constataron muertes a los 30 días del tratamiento. (**Tabla XVIII**)



#	Edad	Sexo	Sincope	EP	PESI	Cáncer	Sala	Días UCI	Causa
1	78	M	1	Masiva	178	Si	0	1	FCR
2	72	M	1	Masiva	172	Si	0	1	FCR
3	65	H	0	Masiva	145	NO	0	1	FCR
4	78	M	1	Masiva	182	NO	0	2	FCR
5	61	M	1	Masiva	184	SI	0	1	CR
6	64	M	0	Masiva	114	NO	0	4	FCR
7	73	M	1	Masiva	123	SI	1	-	FCR
8	72	M	1	Masiva	180	Si	0	18	Infección Respiratoria

**Tabla-XVIII.** Mortalidad en Embolia Pulmonar Masiva

A los 30 días de seguimiento, la presión sistólica de la arteria pulmonar mejoró aún más con una PAP sistólica de  $22.2 \pm 3$  mmHg en los pacientes con EP masivo y  $29,2 \pm 8$ . Solo 5 pacientes (5 de 59 pacientes; 8.1%; IC del 95%, 2,3-20%) para el EP masivo y 2 pacientes (2 de 20) 10%; IC del 95%, 2,3-20%) mostraron disfunción residual del VD. (**Figura-26**)

### Resultados de seguridad

No hubo complicaciones hemorrágicas importantes. Complicaciones menores después de la trombectomía se incluyeron arritmias (4 de 48 pacientes, 8,3%; 95% IC, 2,3-20%), en pacientes con EP masiva. Ningún paciente con EP submasivo presentó alteraciones en el ritmo cardiaco. Seis pacientes presentaron en el control hematoma poco significativo en el cuello alrededor del punto de punción en vena yugular. Un paciente diagnosticado de EP masivo presentó ligera hematuria autolimitada que no requirió ningún otro cuidado más que la observación y suspender por 24 horas la anticoagulación. Otro paciente con EP masivo en tratamiento con anticoagulación (HBPM 100 mg cada 24 horas) se quejó de dolor en abdomen irradiado hacia piernas al décimo día después del tratamiento fibrinolítico, ya en planta de hospitalización. La TC demostró hematomas en ambos musculo psoas. Dado el buen estado del paciente, se cambió a heparina sódica, ajustando la dosis según criterios

hematológicos. Sin consecuencias clínicas para el paciente. Un paciente durante la fibrinólisis sufrió transformación hemorrágica de un episodio isquémico de más de 3 meses de evolución. Se retiró la fibrinólisis y siguió con anticoagulación profiláctica con HBPM.

Complicaciones	Grado	Trombectomía		Fibrinólisis		Retirada filtro	
		EPm	EPsm	EPm	EPsm	EPm	EPsm
Hematoma cuello	1	-	1	2	1	1	1
Arritmia	1	2	-	-	-	-	-
Hematuria	1	1	-	-	-	1	-
Hemorragia cerebral*	2	-	-	1	-	-	-
Hematoma abdominal	2	-	-	1	-	-	-

**Tabla-XIX:** Complicaciones en ambos procedimientos en los distintos estadios del estudio. Clasificación en grados de Filippiadis DK et al. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System Cardiovasc Intevent Radiol<sup>167</sup>

\*. No se trató de una verdadera hemorragia primaria cerebral. Se trató de una transformación hemorrágica del ictus embólico paradójico después de la administración de la trombolisis en dosis baja dirigida por catéter.

No hubo más complicaciones en los primeros 30 días de anticoagulante.

# Discusión

## M. Discusión

Existe acuerdo universalmente aceptado en el tratamiento de la embolia pulmonar (EP) de bajo riesgo. El tratamiento no cuestionado en ninguna guía europea o americana <sup>6,93,94</sup> es la anticoagulación con heparina en cualquiera de sus formas fraccionada o no fraccionada <sup>26</sup>. Por otra parte, el tratamiento del EP de alto riesgo sobre todo el hemodinámicamente inestable también tiene consenso no discutido por ningún autor <sup>6,26,93,94</sup>. Sin embargo, en relación con el EP riesgo intermedio o submasivo no hay consenso aceptado por las diferentes guías y al no existir una evidencia clínica clara se establecen diferentes actitudes que pueden variar en dependencia de los escenarios clínicos en que se está produciendo la enfermedad e incluso, hasta de la experiencia de los centros que están tratando la EP. Por ello desde un rápido y diagnóstico seguro ante sospecha de EP, es importante estratificar al paciente según el riesgo, ya que es conocido, que la EP inestable hemodinámicamente con hipotensión y shock tiene una alta mortalidad (> 5% de los casos) y esta mortalidad se produce en los primeros momentos hasta en el 15% de estos pacientes <sup>3</sup>. Esta forma de EP se contrapone con la gran mayoría de las embolias pulmonares (bajo e intermedio riesgo) que suelen ser oligosintomáticas y con una mortalidad muy baja (entre 2-10%).

Existe en la literatura controversia o falta de acuerdo con respecto a la actitud terapéutica en la embolia pulmonar de riesgo intermedio o embolia submasiva. Hace pocos años la gran mayoría de las guías sobre EP recomendaban su tratamiento con anticoagulación solamente <sup>99,62,77</sup>.

La aparición y consolidación de la terapia intrapulmonar dirigida por catéter (CDT) está modificando los protocolos para la EP de riesgo intermedio. Existen varios protocolos que incluyen la CDT con bajas dosis de fibrinolítico asistido con o sin trombolisis asistida por ultrasonidos. De esta forma se intentaría disminuir los riesgos de alta dosis de fibrinolíticos administrados por vía sistémica <sup>170</sup>.

Sin embargo, estos protocolos, no exentos de riesgo, están considerados todavía como experimentales ya que no existe suficiente evidencia clínica. En un estudio reciente Patel N et al.<sup>171</sup> han estudiado el uso de la CDT y sus resultados comparando la trombolisis sistémica con la administrada por CDT con datos obtenidos del National Inpatient Sample de EEUU de 2010-2012. En este estudio observacional, los autores comprobaron que la fibrinólisis por CDT presentaba menor mortalidad intrahospitalaria y menos hemorragias cerebrales que la trombolisis sistémica con significación estadística ( $P < 0,04$ ). Otros de los datos extraídos de este estudio fue que los pacientes en los que se practico la CDT era pacientes de 75 años o mas. En este grupo de pacientes se observó que disminuyó de forma significativa la mortalidad (26,05% vs 13,85%).

En los cinco últimos años han aparecido múltiples estudios con más de 20 pacientes prospectivos y retrospectivos de pacientes con EP submasiva tratados con CDT. Destacan por su importancia los estudios prospectivos: PERFECT<sup>9</sup>, SEATTLE<sup>172</sup> y el ULTIMA<sup>173</sup>. **Tabla-XX**

Estudio	Año	Tipo	EP sub n	Edad (media)	ET %	Hm %	HIC %
Kuo WT et al. PERFECT <sup>9</sup>	2015	Prospectivo	73	60	100	0	0
Piazza G et al. SEATTLE II <sup>169</sup>	2015	Prospectivo	119	59	98	10	0
Kucher N et al. ULTIMA <sup>170</sup>	2014	Prospectivo	30	64	100	0	0
Fuller et al. <sup>171</sup>	2017	Retrospectivo	27	54	100	0	0
Liang et al. <sup>172</sup>	2016	Retrospectivo	8	59	100	3	0
Bagla et al. <sup>173</sup>	2015	Retrospectivo	45	57	100	4	0
Engelberger y Kucher <sup>174</sup>	2015	Retrospectivo	14	65	100	4	0
Dumantepe et al. <sup>175</sup>	2014	Retrospectivo	16	54	100	0	0
Kenedy et al. <sup>176</sup>	2013	Retrospectivo	48	61	100	0	0
Total			451				

**Tabla-XX:** Recientes estudios clínicos observacionales prospectivos y retrospectivos centrados

en el tratamiento del EP submasivo mediante CDT tomada de Kesselman A 2017<sup>170</sup>

EP sub : embolismo pulmonar submasivo, RET: éxito técnico, Hm: Hemorragia mayor, HIC: Hemorragia intracerebral

No obstante la ESC en su guía de 2014<sup>93</sup> y la American Heart Association en su guía de 2011<sup>94</sup> en EP submasiva, con razonable evidencia de pronóstico adverso (nueva inestabilidad, empeoramiento del fallo respiratorio, severa disfunción ventricular o necrosis miocárdica importante) Clase IIb Nivel C). Y además añade que el CDT no es recomendable en pacientes con bajo riesgo de EP masivo o EP submasivo con disfunción ventricular menor, necrosis miocárdica menor o sin empeoramiento clínico. (Clase III nivel C)

Quizás se aproxime más a los nuevos tiempos y a lo que adelanta la literatura médica. El consenso SEPAR<sup>26</sup>, basándose en lo recomendado por Dudzinski DM et al.<sup>96</sup> diferencia también dos tipos de EP submasivo o de riesgo intermedio: EP de riesgo intermedio bajo (paciente normotenso con uno de los dos factores siguientes: disfunción ventricular o biomarcadores altos), mientras que EP de riesgo intermedio alto sería paciente normotenso con los dos factores: disfunción ventricular y biomarcadores altos. Este último grupo de pacientes con EP de riesgo intermedio alto serían los verdaderos candidatos a la fibrinólisis. Por ello se podría considerar con más evidencia la terapia fibrinolítica y por consiguiente también la CDT. En la presente serie tan solo se presentan 20 pacientes con EP submasivo e inicialmente se consideraron para CDT los pacientes de riesgo intermedio alto. La decisión de CDT para estos pacientes por supuesto es clínica, compartida por los radiólogos intervencionistas. No obstante, al no existir un código TEP en nuestra región, esta decisión no es colegiada ni se contempla en ningún protocolo. Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos en otras series en cuanto a éxito técnico, resultados clínicos y seguridad. No se constataron complicaciones hemorrágicas ni mortalidad a los 30 días en este grupo de pacientes. En pacientes con EP agudo inestable, se requiere intensificación del tratamiento para prevenir la

muerte. Las directrices actuales establecen que la terapia dirigida por catéter puede justificarse en pacientes con contraindicaciones para la trombólisis a dosis completa, en pacientes que han fallado la terapia trombolítica sistémica, y en pacientes en los que no hay tiempo para administrar una trombolisis sistémica de dosis completa<sup>93,180</sup>. Además, un metaanálisis previo también mostró que la terapia dirigida por catéter puede usarse como tratamiento de primera línea para pacientes con PE masivo<sup>181</sup>, pero datos prospectivos sobre el uso de catéteres dirigidos para la terapia del EP inestable es escasa en la literatura. En nuestro estudio prospectivo, en una cohorte de pacientes con inestabilidad potencialmente mortal la tromboaspiración junto a la fragmentación mecánica (CDT) en combinación con dosis bajas de fibrinolíticos que redujo significativamente la hipertensión pulmonar y mejoró la función del VD lo que condujo a una alta tasa de supervivencia. Además, nuestras tasas de supervivencia (87%) y hemorragia mayor (3,2%) son muy favorables si se comparan con los publicados en el estudio RIETE con trombolisis sistémica<sup>182</sup>.

El alto riesgo de muerte en pacientes con EP agudo asociado con hipotensión / shock requiere tratamiento agresivo emergente (por ejemplo, trombólisis, trombectomía) de acuerdo con las guías del American College of Chest Physicians de (ACCP) y la American Heart Association (AHA)<sup>6,94</sup>; sin embargo, muchos pacientes no son candidatos para trombolisis sistémica por alto riesgo de sangrado. En el gran registro RIETE de 325 hospitales en 24 países, solo una quinta parte de los pacientes hemodinámicamente inestable recibieron terapias avanzadas más allá de la anticoagulación<sup>182</sup>.

Esto subraya la necesidad de una mayor investigación y educación sobre el uso de terapias trombolíticas avanzadas, incluido el tratamiento con catéter en esta población.

Nuestro estudio expande la experiencia previa de trombectomía por aspiración percutánea en pacientes con EP inestable hemodinámicamente y demuestra los beneficios potenciales de esta técnica

cuando se usa en combinación con baja dosis de fibrinolíticos a través de CDT. Después del procedimiento, los parámetros ecocardiográficos de la función ventricular derecha (disfunción del VD, El diámetro del VD, y TAPSE) mejoraron significativamente, lo que indica una disminución importante de la sobrecarga en ventrículo derecho.

Curiosamente, encontramos más mejoría en todos los parámetros hemodinámicos evaluados tras la fibrinólisis a baja dosis administrada a través del catéter en la arteria pulmonar alrededor del trombo.

El procedimiento se muestra seguro ya que tan solo hubo dos episodios de hemorragia grave. Uno en un paciente con ictus embólico previo que se transformó en hemorrágico y después tuvo buena evolución. El otro presentó a los diez días de la trombolisis un hematoma en ambos músculos psoas lumbares sin repercusión hemodinámica y que evolucionó favorablemente.

No obstante, hay muy pocos estudios valorando la tromboaspiración con o sin trombolisis. El presente estudio junto con el Ciampi-Dopazo et al.<sup>183</sup> son los dos únicos estudios con más de 10 pacientes. En ambos estudios los resultados clínicos son muy similares. El estudio de Ciampi Dopazo sobre 18 pacientes también fue sobre EP masivo y submasivo pero tan solo utilizaron fibrinólisis (activador del plasminogeno) en tres pacientes **Tabla-XXI.**

Estudio	Año	Tipo	EP m n	Edad (media)	ET %	Hm %	HIC %
Kuo WT et al. PERFECT	2015	Prospectivo	28	60	100	0	0
Piazza G et al. SEATTLE II	2015	Prospectivo	31	59	98	10	0
Liang et al.	2016	Retrospectivo	8	59	100	3	0
Engelberger y Kucher	2015	Retrospectivo	14	65	100	4	0
Dumantepe et al	2014	Retrospectivo	6	54	100	0	0
Kenedy et al	2013	Retrospectivo	12	61	100	0	0
Total			99				



**Tabla XXI:** Series más importantes con más de 5 pacientes diagnosticados de EP masiva inestable hemodinámicamente y tratados con CDT. Tomada de Kesselman A 2017<sup>170</sup>

En el momento actual nuestra serie de 61 pacientes es la más voluminosa estudiada. Los resultados son muy alentadores en cuanto a seguridad y eficacia terapéutica.

Existen limitaciones para el estudio actual. La principal limitación de nuestro estudio fue la falta de un grupo control con el que comparar. Por no incluir un grupo comparativo, no podemos afirmar nada sobre la eficacia o seguridad de la trombolectomía por aspiración en comparación en relación con otros procedimientos de reperfusión (es decir, fibrinólisis sistémica de dosis completa, fibrinólisis sistémica de media dosis, o trombolisis a través de catéter). Sin embargo, debe ser reconocido que la realización de un ensayo randomizado en pacientes con peligro de muerte (EP masivo) podría no ser factible, especialmente con respecto a una comparación frente a la trombolisis sistémica ya que muchos pacientes tienen contraindicaciones a este tratamiento. El potencial sesgo de la muestra existe, y este podría cuestionar los resultados favorables de una mayor eficacia y seguridad del tratamiento al excluir a los pacientes más enfermos; sin embargo, todos los pacientes cumplieron con la definición de EP agudo inestable. El relativamente pequeño tamaño de muestra de la cohorte disminuyó el poder estadístico del estudio. Finalmente, hubo un seguimiento limitado de los resultados clínicos a largo plazo después del tratamiento.

# Conclusiones

## 11. Conclusiones

- I. La trombectomía por aspiración (tromboaspiración) es segura y eficaz en pacientes en pacientes con EP de riesgo intermedio ALTO (normotensos con disfunción ventricular y alteración de Biomarcadores).
  
- II. La trombectomía por aspiración en combinación con trombolisis de baja dosis realizada a través de catéter intrapulmonar es eficaz y segura como primera línea opción de tratamiento en pacientes con EP agudo inestable.
  
- III. Son necesarios más ensayos con mayor número de pacientes para validar estos resultados tanto en pacientes con EP alto riesgo como el EP riesgo intermedio.
  
- IV. El EP masivo sigue siendo una importante causa de mortalidad por ello sería importante considerar la creación de un “código TEP” que coordine la acción y protocolos para el tratamiento de pacientes con EP agudo.

# Referencias

## 9. Referencias

1. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
4. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest* 2005; 128: 1836-1852
5. Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional Treatment of Pulmonary Embolism. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e004345.
6. Kearon C, Akl CEA, J. Ornelas, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report, *Chest* 2016; 149: 315–352.
7. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96:251-257.
8. de Gregorio MA, de Blas I, Medrano J, Mainar A, Oribe M. Endovascular treatment of a haemodynamically unstable massive pulmonary embolism using fibrinolysis and fragmentation. Experience with 111 patients in a single centre. Why don't we follow ACCP recommendations? *Arch Bronconeumol*. 2011 ;47:17-24.
9. **Kuo WT**, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015;148:667-673.

10. Zuin M, Kuo WT, Rigatelli G, Daggubati R, Vassiliev D, Roncon L. Catheter-directed therapy as a first-line treatment strategy in hemodynamically unstable patients with acute pulmonary embolism: Yes or no? *Int J Cardiol* 2016; 225: 14-15.
11. Pelliccia F, Schiariti M, Terzano C, Keyhani AM, D'Agostino DC, Speziale G, Greco C, Gaudio C. Treatment of acute pulmonary embolism: update on newer pharmacologic and interventional strategies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 410341
12. Reekers JA, Baarslag HJ, Koolen MG, Van Delden O, van Beek EJ. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 246-250
13. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905
14. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:419S-494S.
15. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1431-1440.
16. Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, Erley CM, Günther RW. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 375-380.
17. Barjaktarevic I, Friedman O, Ishak C, Sista AK. Catheter-directed clot fragmentation using the Cleaner™ device in a patient presenting with massive pulmonary embolism. *J Radiol Case Rep*. 2014 1;8:30-36.
18. Barco S, Konstantinides SV. Catheter directed thrombolysis for acute pulmonary embolism: Where do we stand?. *Lung India* 2017;34:221-2.
19. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of Submassive Pulmonary Embolism. *Circulation* 2010; 122: 1124-9
20. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81

21. Twigg SJ, McCrerrick A, Sanderson PM. A comparison of post mortem findings with post hoc estimated clinical diagnoses of patients who die in a United Kingdom intensive care unit. *Intensive Care Med* 2001; 27: 706-10.
22. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577–582.
23. Mehta N, Sekhri V, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and submassive pulmonary embolism. *Am J Ther*. 2013;20:664-75
24. Dalen JE, Alpert JS. Natural History of pulmonary embolism. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1975 , 15: 259-270
25. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. 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;117:1711–1716.
26. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escibano et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol*. 2013 ;49:534-47.
27. Villasante C, Yodi M , Gonzalez-Huix F. Tromboembolismo pulmonar: Incidencia, etiología y fisiopatología *Arch Bronconeumol* 1981;17:174-9
28. Coon WW. The spectrum of pulmonary embolism: twenty years later. *Arch Surg*. 1976 ;111:398-402.
29. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2254–2265.
30. Streiff M, Agnelli GC, Connors J, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, McBane R, Moll S, Ansell J. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 32–67.
31. Virchow R. Weitere Untersuchungen über die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen. *Beitr. Exp. Pathol. Physiol*. 1846, 2: 21.

32. Moolten SE, Vroman L, Vroman GG, Godman B Role of blood platelets in thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 1949, 84: 667.
33. Dogston MA, Bennet B. Surface-mediated reactions in the formation of thrombin, plasmin and kallikrein. *Br. Med. Bull.*, 1978; 34: 107, 1978.
34. Davies JA, McNicol GP DAVIES, J. A. Blood coagulation in pathological thrombus formation and the detection in blood of a thrombotic tendency. *Br. Med. Bull* 1978; 34: 113. 1978.
35. Handin RI. Thromboembolic complications of pregnancy and oral contraceptives. *Prog. Cardiovasc. Dis* 1974; 16: 395,
36. Guerin J., Kalb JC Embolies pulmonaires et oestroprogestatifs. *Poumon et Coeur* 1978; 34: 353.
37. Drill VA . Oral contraceptives and thromboembolic disease. I-Pro prospective and retrospective studies. *JAMA* 1972; 219: 583.
38. Bottinger LE, Westholm B Oral contraceptives and thromboembolic disease. *Acta Med. Scand* 1971; 190: 455.
39. Poller L . Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. *British Med. Bull* 1978; 34: 151,.
40. Sasahara AS.: Problemas actuales en el embolismo pulmonar: introducción. *Prog. Cardiovasc. Dis.* (Edición española) 1975; 15: 221.
41. Katz S, Horres AP Medullary respiratory neuron response to pulmonary emboli and pneumothorax. *Appl. Physiol.* 1972 33: 390.
42. Stein M , Levy SE. Respuestas reflejas y humorales al embolismo pulmonar. *Prog. Cardiovasc. Dis.* (Edición española) 1975; 15: 227, 1975.
43. Guz A, Trachand D The role of nonmyelinated vagal afferent fibers from the lungs in the genesis of tachypnea in the rabbit. *J. Physiol.* 1971 213: 345.
44. Shepard J, Hirose T Yasutake T Pulmonary response to unilateral pulmonary arterial balloon occlusion (UPAO) and unilateral thromboembolization. *Physiologist*, 1969; 12: 3.
45. Wilson JE , Pierce AK Johnson RC Hypoxemia in pulmonary embolism: a clinical study. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 481.
46. Levy SE, Simmons DH Mechanism of arterial hypoxemia following pulmonary thromboembolism in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1975; 39: 41.



47. Sasahara A, SiddJJ, Termbly G. Cardiopulmonary consequences of acute pulmonary embolic disease. *Prog. Cardiovasc. Dis* 1966;9: 259.
48. Sasahara A, Cannilla JE, Morse RL. Clinical and physiologic studies in pulmonary thromboembolism. *Am. J. Cardiol* 1967 20: 10.
49. Miller GA, Sutton GC. Acute massive pulmonary embolism. Clinical and haemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary arteriography. *Br. Heart J.* 1970 32: 518,.
50. McIntyre KM, Sasahara A.: The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol* 1971; 28:88, 1971.
51. Harvey R, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the of the origins of pulmonary hypertension. *Chest*, 1971; 59: 82,.
52. Thomas DP, Gurewich V; Ashford TP: Platelet adherence to thromboemboli in relation to the pathogenesis and treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274: 953-956.
53. Fishman A P.: Chronic cor pulmonale. *A/n. Rev. Respir. Dis* 1976 114: 775.
54. A National Cooperative Study: Urokinase Pulmonary Embolism Trial. *Circulation* 1973; 47: 54.
55. Dalen JE, Bañas JS, Brooks HL. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N. Engl J Med* 1969; 207:1194-9
56. Richardson DW, Kontos HA, Raper AJ. Modification by beta-adrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man. *J. Clin. Invest* 1967;46: 77
57. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123:1947-52
58. Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60-5.21.
59. Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1782-4
60. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.

61. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:79-81
62. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*, 1997; 96: 882-8
63. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 10; 370:1402-11
64. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130:1276-82
65. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145:821-5.
66. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher AG, Lehrman SG. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardio* 2004; 93:263-4
67. Choi S, Kin KH, Yoon HJ; Hong YJ; Kim JH, Ahn Y et al. Usefulness of cardiac biomarkers in the prediction of right ventricular dysfunction before echocardiography in acute pulmonary embolism. *J Cardiol* 2012; 60: 508-513
68. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:864-71.
69. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:700-6.
70. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical

model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997–1005.

71. Bounameaux H, Schneider PA, Reber G, de Moerloose Ph, Krahenbuhl B. Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989;91:8285.
72. Heijboer H, Ginsberg JS, Miller HR, Lensing AWA, Colly LP, Wouterten Cate. I. The use of D-dimer test in combination with non-invasive testing versus serial non-invasive testing alone for the diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1992;67: 510-513
73. Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, Donovan D, Panju A. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104:1679-1684.
74. Quinn RJ, Nour R, Butler SP, Glenn DW, Travers PL, Wellings G, Kwan YL. Pulmonary embolism in patients with intermediate probability lung scans: Diagnosis with Doppler venous US and D-dimer measurement. *Radiology* 1994; 190:509-511.
75. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Unger PF, Junod A. Contribution of D-dimer plasma measurement and lower-limb venous ultrasound to the diagnosis of pulmonary embolism: A decision analysis model. *Am Heart J* 1994; 127:624-635.
76. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:1632-6.
77. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-8.
78. La Vecchia L, Ottani F, Favero L, Spadaro GL, Rubboli A, Boanno C, et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart* 2004; 90: 633-7. 16.
79. Aksay E, Yanturali S, Kiyani S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2007; 25: 138-43.
80. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac

- troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002; 48: 673-5. 18.
81. Pudukollu G, Khan IA, Gowda RM, Lakhanpal G, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac troponin I release in acute pulmonary embolism in relation to the duration of symptoms. *Int J Cardiol* 2005; 99: 207-11.
82. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8. 22.
83. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7. 23.
84. Sohne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Buller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2006;4:552-6
85. Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72.
86. Tulevski II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Buller HR, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2007; 116: 161-6.
87. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695–1702.
88. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, Berzlanovich A, Bankl HC, Laggner AN. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2000;160:1529–1535.
89. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H, Perrier A. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004;91:1232–1236.
90. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation

- and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 15;172:1041-6
91. Safiq A, Lodhi H, Ahmed Z, Bajwa A. Is the Pulmonary Embolism Severity Index Being Routinely Used in Clinical Practice? *Thrombosis* 2015;201: 175357
  92. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax.* 2011;66:75–81.
  93. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 14;35:3033-69, 3069a- 3069k.
  94. Jaff MR, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins S, et al., on behalf of the American Heart Association Council on Cardiopulmonary CC, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 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.
  95. Uresandi F, Jiménez D National consensus on the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with pulmonary embolism: An update. *Arch Bronconeumol.* 2016 ;52:61-2
  96. Dudzinski DM; Giri J, Rosenfield K Interventional Treatment of Pulmonary Embolism *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 ;10: e 0004345.
  97. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, de Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1491–8.
  98. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, Sos TA, Quinn DA, Leeper KV Jr, Hull RD, Hales CA, Gottschalk A, Goodman LR, Fowler SE, Buckley JD; PIOPED II investigators. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of

- the PIOPED II investigators. *Am J Med.* 2006 ;119:1048- 55.strategies for acute myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.* 329(1993)673–682.
99. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al., ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. American Thoracic Society documents: An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology.* 2012;262:635–46.
100. Tilve-Gómez A, Rodríguez-Fernández P, Trillo-Fandiño L, Plasencia-Martínez JM Imaging techniques used in the diagnostic workup of acute venous thromboembolic disease. *Radiologia* 2017;59:271-364
101. Al-Thani H, El-Menyar A, Asim M, Kiliyanni AS. Clinical Presentation, Management, and Outcomes of Deep Vein Thrombosis Based on Doppler Ultrasonography Examination. *Angiology.* 2016 ;67:587-95.
102. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J.* 2011;32:1657-63
103. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:841-9.
104. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL, Monreal M, Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2017 ;151:409- 416.
105. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014 ;43:1678- 90.
106. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* 2015 Jul;128(7):747-59.e2.
107. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort

- study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181: 168-173
108. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:1415-20.
109. Miller I. Angiographic severity scoring Miller *Amer Journ Roent, Rad Therapy & Nuc Med*. 1975; 125(4):895-9
110. Lobo JL, Rivas-Guerrero A. Valoración de la disfunción del ventrículo derecho en la ecocardiografía transtorácica Manual Separ 37 Manejo basado en la estratificación pronóstica en la tromboembolia pulmonar. ISBN 978-84-947771-6-5. 2018 [https://issuu.com/separ/docs/manual\\_separ\\_37\\_de\\_tromboembolia](https://issuu.com/separ/docs/manual_separ_37_de_tromboembolia)
111. Greyson CR. Acute pulmonary hypertension: what is wrong on the right? *Crit Care Med*. 2010;38(1):1486-7
112. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315
113. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:237-47.
114. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber S. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
115. Jimenez D. Right ventricular dysfunction for prognosis in haemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;21:2696-97.
116. Ten Wolde MT, Söhne M, Quak E, et al. Prognostic Value of Echocardiographically Assessed Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1685-89

117. Lobo JL, Rivas-Guerrero A. La valoración pronóstica del tromboembolismo pulmonar. *Medicina Respiratoria* 2012;5:7-15
118. Holley A, Cheatham J, Jackson J, Villines T. Novel quantitative echocardiographic parameters in acute PE. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:506-12.
119. Hugues T, Yaici K, Latcu DG, et al. Usefulness of tricuspid annular displacement (TAD) to identify right ventricular dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2011;60:27-32
120. Chung T, Emmett L, Mansberg R, et al. Natural History of Right Ventricular Dysfunction After Acute Pulmonary Embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:885-94.  
42. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e00434
121. Rydman R, Larsen F, Caidahl K, Alam M. Right Ventricular Function in Patients With Pulmonary Embolism: Early and Late Findings Using Doppler Tissue Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:531-37.
122. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:505-62.
123. PIOPED Investigators Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263:2753-9
124. Yazdani M, Lau CT, Lempel JK, Yadav R, El-Sherief AH, Azok JT, et al. Historical evolution of imaging techniques for the evaluation of pulmonary embolism. *Radiographics.* 2015;35:1245-62.
125. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2013;54:1588-96.
126. Mortensen J, Gutte H. SPECT/CT and pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:S81-90
127. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector angiography *J Nucl Med.* 2009;50:1987-92.
128. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, von der Recke P, Petersen CL, Kristoffersen US, et al.



- Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nucl Med Commun.* 2010;31:82-86
129. Mac Gillavry MR, Sanson BJ, Büller HR, Brandjes DP. Compression ultrasonography of the leg veins in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2000;84:973-976
130. Bouzas R, Migueles Y, Gómez S, Mallo R, García Tejedor JL. AngioTC y fleboTC combinados en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica: impacto clínico. *Radiología.* 2002;44:137-42.
131. Arakawa H, Kohno T, Hiki T, Kaji Y. CT pulmonary angiography and CT venography: factors associated with vessel enhancement. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1071-6.
132. Kalva SP, Jagannathan JP, Hahn PF, Wicky ST. Venous thromboembolism: indirect CT venography during CT pulmonary angiography---should the pelvis be imaged. *Radiology.* 2008;246:605-6
133. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hulla RD, et al., PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-27.
134. Kalb B, Sharma P, Tigges S, Ray GL, Kitajima HD, Costello JR, Chen Z, Martin DR. MR imaging of pulmonary embolism: diagnostic accuracy of contrast-enhanced 3D MR pulmonary angiography, contrast-enhanced low-flip angle 3D GRE, and nonenhanced free-induction FISP sequences. *Radiology.* 2012;263:271-8
135. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al., PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010;152:434-43.
136. Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, Zorrilla V, Gallego P, Barrón M, et al., RIETE Investigators. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: The influence of renal function. *Am J Med.* 2013;126:425-34.
137. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140:175-83
138. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous

- unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695–702.156. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287–97.
139. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–510.
140. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, Stone RA, Cornuz J Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2006 ;27:476-81.
141. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al., for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808.
142. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: A systematic review. *Physioter Can.* 2009;61:133–40.
143. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A national cooperative study. *Circulation.* 1973;47 2 Suppl:II1–108.
144. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143–50.
145. The Steering Committee, on behalf of the PEITHO investigators. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism, who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the pulmonary embolism thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J.* 2012;163:33–8.
146. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F et al., Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017 28;69(12):1536-1544.
147. DeGregorio MA, Gimeno MJ, Mainar A, Herrera M, Tobio R, Alfonso R, Medrano J, Fava M Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism.. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:163-9

148. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338:409–15.
149. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;125:478–484.
150. Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, Imaging, and Management of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Radiology*. 2017;284:5-24.
151. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(16):1627–1635.
152. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129:1043-50
153. De Gregorio MA, Guirola JA, Lahuerta C, Serrano C, Figueredo AL, Kuo WT. Interventional radiology treatment for pulmonary embolism. *World J Radiol*. 2017 28;9:295-303
154. De Gregorio MA, Guirola JA, Kuo WT, Serrano C, Urbano J, Figueredo AL, Sierre S, Quezada CA, Barbero E, Jiménez D. Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry. *Int J Cardiol*. 2017;287:106-110.
155. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, Boyle S, Vasan S, Mark L, Caton A, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost*. 2011;9:305–11
156. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011; 24:342:d3036.
157. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al., RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute

- venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:26–31
158. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al., Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-Intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631–9.
159. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al., WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1959–67.
160. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al., ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367:1979–87.
161. Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129:192–7.
162. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al., Christopher Study Investigators. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest.* 2007;131:517–23.
163. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al., Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257–64.
164. Jiménez D, Gaudó J, Sueiro A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Risk factors. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:10–3.
165. Van Doormaal FF, Terpstra W, van der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, van de Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost.* 2011;9:79–84.
166. Filippidis DK, Binkert C, Pellerin O, Hoffmann RT, Krajina A, Pereira PL. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(8):1141–1146.
167. Khalilzadeh O, Baerlocher MO, Shyn PB, Connolly BL, Devane AM, Morris CS, et al. Proposal

- of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *Vasc Interv Radiol*. 2018;29:1-6.
168. Schulman S, U. Angerås, D. Bergqvist, B. Eriksson, M.R. Lassen, W. Fisher, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients, *J. Thromb. Haemost*. 2010; 8:202–204.
169. Kesselman A, Kuo WT. Catheter-Directed Therapy for Acute Submassive Pulmonary Embolism: Summary of Current Evidence and Protocols. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017 ;20:193-196
170. Patel NJ, Agnihotri K, Panaich SS, Thakkar B, Patel A, Savani C, et al: Utilization of catheter-directed thrombolysis in pulmonary embolism and outcome difference between systemic thrombolysis and catheter-directed thrombolysis. *Catheter Cardio- vasc Interv*. 2015 86:1219-1227
171. Piazza G,, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ 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; 8:1382-1392
172. Kucher N, Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, et al : Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*; 2014 129:479-486,
173. Fuller TJ, Paprzycki CM, Zubair MH, Hussain LR, Kuhn BA, Recht MH, Muck PE. : Initial Experiences with Endovascular Management of Submassive Pulmonary Embolism: Is It Safe? *Ann Vasc Surg* 2017 ;38:158-163, 2017
174. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, Singh MJ, Makaroun MS, Chaer RA.. Comparative outcomes of ultrasound-assisted thrombolysis and standard catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute pulmonary embolism. *Vasc Endovasc Surg* . 2016 50:405-410,
175. Bagla S, Smirniotopoulos JB, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM. Ultrasound- accelerated catheter-directed thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:1001-1006.

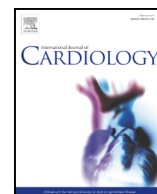
176. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: A systematic review. *Eur Heart J.* 2014; 35:758-764
177. Dumantepe M, Uyar I, Teymen B, Ugur O, Enc Y. Improvements in pulmonary artery pressure and right ventricular function after ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for the treatment of pulmonary embolism. *J Card Surg* 29:455-463, 2014
178. Kennedy RJ, Kenney HH, Dunfee BL. Thrombus resolution and hemodynamic recovery using ultrasound-accelerated thrombolysis in acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24:841-848
179. Kuo WT, Sista AK, Faintuch S, Dariushnia SR, Baerlocher MO, Lookstein RA, Haskal Nikolic B, Gemmete JJ, Society of Interventional Radiology position statement on catheter-directed therapy for acute pulmonary embolism, *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2018; 29 293–297.
180. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1431–1440
181. Jimenez D, Bikelidze B, Barrios D, Quezada A, Del Toro, Vidal JG, Mahé I, IQuere I, Loring M, Yusen RD, Monreal M, RIETE investigators, Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism, *Int. J. Cardiol.* 2018; 269 327–333.
182. Ciampi-Dopazo JJ, Romeu-Prieto JM, Sánchez-Casado M, Romerosa B, Canabal A, Rodríguez-Blanco ML, Lanciego C. Aspiration Thrombectomy for Treatment of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: Initial Single-Center Prospective Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2018 ;2:101-106.
183. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.





Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)

## Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry

Miguel Angel De Gregorio <sup>a,b</sup>, José A. Guirola <sup>a,b</sup>, William T. Kuo <sup>c</sup>, Carolina Serrano <sup>b</sup>, José Urbano <sup>b,d</sup>, Ana L. Figueredo <sup>e</sup>, Sergio Sierre <sup>b,f</sup>, Carlos Andrés Quezada <sup>g</sup>, Esther Barbero <sup>g</sup>, David Jiménez <sup>g,\*</sup>

<sup>a</sup> Interventional Radiology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Gómez Laguna 18, 50009 Zaragoza, Spain

<sup>b</sup> GITMI (Group of Research in Minimally Invasive Techniques), University of Zaragoza, Domingo Miral s/n, Zaragoza, Spain

<sup>c</sup> Division of Vascular and Interventional Radiology, Department of Radiology, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, United States

<sup>d</sup> Nisa Vithas Hospital, Pardo de Aravaca, La Salle 12, 28023 Madrid, Spain

<sup>e</sup> Respiratory Department, Hospital Universitario Miguel Servet, Paseo Isabel la Católica, 1-3, 50009 Zaragoza, Spain

<sup>f</sup> Interventional Radiology, Pediatric Hospital Universitario Austral, Juan Domingo Peron 1500, Pilar Centro, Buenos Aires, Argentina

<sup>g</sup> Respiratory Department, Hospital Ramón y Cajal and Universidad de Alcalá (IRYCIS), Madrid, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 18 November 2018

Received in revised form 28 January 2019

Accepted 25 February 2019

Available online xxxxx

#### Keywords:

Pulmonary embolism  
Aspiration catheter  
Interventional radiology  
Thrombectomy  
Thrombolysis  
Unstable

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of aspiration thrombectomy in combination with low-dose catheter-directed thrombolysis for acute unstable pulmonary embolism (PE).

**Background:** Acute unstable (PE) is a life-threatening condition requiring treatment escalation, but many patients cannot receive full-dose systemic thrombolysis due to contraindications.

**Methods:** Eligible patients had a PE with sustained hypotension. We used a 115-cm, 8-F continuous aspiration mechanical thrombectomy catheter to perform mechanical thrombectomy, followed by catheter-directed thrombolysis with low-dose urokinase. The primary efficacy outcome was the change in the pulmonary artery pressure after aspiration thrombectomy and catheter-directed thrombolysis. Secondary efficacy outcomes were stabilization of hemodynamics post-procedure and survival to hospital discharge. The primary safety outcome was major procedure-related complications and major bleeding events.

**Results:** We included 54 patients with acute unstable PE. After thrombectomy, mean systolic pulmonary artery pressure decreased from 60.2 mm Hg to 55.2 mm Hg ( $P < 0.01$ ), and to 40.5 mm Hg after catheter thrombolysis ( $P < 0.0001$ ). The in-hospital PE-related death occurred in six patients (11%; 95% confidence interval [CI], 4.2–23%) at a mean follow-up of 1.1 days, and hemodynamics stabilized in the remaining 48 patients. Minor complications after thrombectomy included arrhythmias (4 of 48 patients, 8.3%; 95% CI, 2.3–20%), and minor bleeding episodes (3 of 48 patients; 6.2%; 95% CI, 1.3–17%). Major complication occurred in one patient (2.1%; 95% CI, 0.1–11%) who developed hemorrhagic transformation of paradoxical embolic stroke following catheter-directed thrombolysis.

**Conclusions:** Aspiration thrombectomy followed by catheter-directed thrombolysis was overall effective and safe in treating patients with acute unstable PE.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Pulmonary embolism (PE) remains a worldwide major health issue [1]. Previous observational data have shown that short-term mortality in patients with acute PE has decreased over time [2]. The emergence of pulmonary embolism response teams have facilitated evaluation and delivery of advanced therapies for severe PE [3], such as systemic

or catheter-based thrombolytic therapy (with or without ultrasound assistance) [4–8], catheter thrombectomy [9], and inferior vena cava filters in certain subgroups [10].

Concern over the risk of intracranial hemorrhage, which approaches 3% to 5% outside of clinical trials [11,12], has dampened clinician enthusiasm for full-dose systemic thrombolysis in patients with severe PE and has sparked development of alternative advanced therapies with lower bleeding risk. In patients with unstable PE, aspiration thrombectomy may allow rapid restoration of blood flow through obstructed pulmonary arteries thereby alleviating right ventricular (RV) dysfunction, while avoiding bleeding complications. However,

\* Corresponding author at: Respiratory Department and Medicine Department, Hospital Ramón y Cajal and Universidad de Alcalá (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain.  
E-mail address: [djimenez.hrc@gmail.com](mailto:djimenez.hrc@gmail.com) (D. Jiménez).



there are few prospective studies that have assessed the efficacy and safety of aspiration thrombectomy for unstable PE treatment. We therefore aimed at assessing the feasibility of the aspiration mechanical thrombectomy treatment in patients presenting with unstable PE. To this end, we analyzed data gathered in a prospective registry of consecutive patients with symptomatic, objectively confirmed, severe PE.

## 2. Methods

In a prospective registry, we enrolled consecutive patients presenting with acute unstable PE who received catheter-directed aspiration thrombectomy. All patients provided written or oral informed consent for participation in the registry in accordance with local ethics committee requirements and approved by the regional and institutional review board (PI18/105). For the preparation of this manuscript, we followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement guidelines for observational cohort studies [13].

### 2.1. Patients, setting, and eligibility criteria

For this study, we screened patients who presented to the Emergency Department of Hospital Lozano Blesa, Zaragoza, Spain, with symptoms of acute PE (<14 days) from January 1, 2016, through March 31, 2018.

We included patients who had acute unstable proximal PE (filling defect in at least 1 main or lobar pulmonary artery) confirmed by objective testing, age 18 years or older, and PE symptom duration <14 days. For the diagnosis of acute PE, an intraluminal filling defect was identified on contrast-enhanced helical chest multidetector computed tomography (MDCT) PE-protocol [14]. Patients were excluded if they were aged <18 years, had contraindications to therapeutic anticoagulation (active bleeding or recent major bleeding, known bleeding diathesis or coagulation disorder, platelet count <100,000/mm<sup>3</sup>, recent major surgery or trauma, or invasive procedures within the previous 10 days), pregnancy, renal insufficiency (creatinine clearance <30 mL/min), inability to complete MDCT testing (e.g., allergy to intravenous contrast agents, unavailability of MDCT, patient too ill), or had tumor thrombus in the pulmonary arteries.

### 2.2. Definition of unstable PE

We defined unstable PE as the presence of sustained hypotension (i.e., systolic blood pressure <90 mm Hg for ≥15 min requiring administration of vasopressors) not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis [15].

### 2.3. Procedures

Before the procedure, we inserted an inferior vena cava (IVC) filter (Gunther-Tulip Cook-medical, Limerick, Ireland) in every patient. We then inserted a 10F short sheath introducer (Cook Medical, 13 cm, Limerick, Ireland) via the right jugular approach, and then inserted an 8F angled pigtail diagnostic catheter (Cordis, 115 cm, Miami Lakes, Florida) to catheterize the main pulmonary arteries. Angiography was performed by injecting 20 mL of contrast media (Ioversol 320 mg/mL, Mallinckrodt Medical Imaging, Dublin, Ireland) at 10 mL/s. Patients received 100,000–250,000 IU of urokinase (UCB Pharma S.A., Anderlecht, Belgium) by bolus injection in the pulmonary arteries. We then performed continuous aspiration mechanical thrombectomy with the Indigo CAT8 (XTORQ, 115 cm, Penumbra, Alameda, California) connected to a suction pump (Pump MAX™ & MAX Canister, Penumbra, Alameda, California), which exerted negative pressure (20–40 cm H<sub>2</sub>O) to attempt clot aspiration. An associated wire separator (SEP, Penumbra, Alameda, California) was used to unclog the catheter during aspiration. We measured and recorded the pulmonary artery pressure (PAP) before, during and after aspiration thrombectomy through the aspiration catheter connected to a pressure transducer. Criteria for termination of the aspiration procedure were when interventional radiologists agreed that the thrombus had been significantly reduced (reduction about 50–70%) and/or the PAP had decreased at least 10 mm Hg. Following mechanical clot debulking, low-dose hourly urokinase infusion was administered if deemed necessary for a period of 12–24 h.

Anticoagulation was initiated with unfractionated heparin (UFH) of 80 units per kilogram body weight with a target activated partial thromboplastin time of 60 to 80 s, followed by an infusion of 18 IU/kg per hour [16]. For patients who had already received low-molecular-weight heparin, the initiation of intravenous UFH was delayed 12 h. During the procedure, UFH was continued at intermediate intensity with a goal activated partial thromboplastin time (aPTT) of 40–60 s. After the procedure, full therapeutic anticoagulation with UFH or low-molecular-weight heparin was reinitiated [17].

### 2.4. Study outcomes

The primary efficacy outcomes were the changes in PAP after aspiration thrombectomy and after catheter-directed thrombolysis. Secondary efficacy outcomes were stabilization of hemodynamics, and survival to hospital discharge. Stabilization of hemodynamics was defined as resolution of hemodynamic instability with no need for pressor support.

Safety outcomes were major and minor procedure-related complications, and major and minor bleeding events within 72 h post-procedure. Major bleeding episodes were

defined as those that required a transfusion of at least 2 units of blood, were retroperitoneal, spinal or intracranial, or were fatal [18].

### 2.5. Statistical analysis

We used chi-square or Fisher's exact tests to compare categorical data between groups. We used the Shapiro-Wilk test to assess continuous data for a normal distribution. We used two-tailed unpaired *t*-tests to compare parametric continuous data between two unpaired groups, and we used the Mann-Whitney *U* test for non-parametric data comparisons.

We conducted statistical analyses using STATA version 13.1 (STATA Corp, College Station, Texas). All hypothesis tests were two-sided, with a significance level of 0.05.

## 3. Results

### 3.1. Baseline demographics and clinical characteristics

The eligible study cohort included 54 patients (23 men and 31 women) with acute unstable PE. PE was initially diagnosed by spiral computed tomographic (CT) scan in 54 patients (100%). The mean age was 60 ± 17 years (age range, 24 to 85 years) and 85% of patients presented to the hospital within 6 days of symptoms. Common risk factors for PE included immobility within 30 days of PE diagnosis (78%), cancer (15%), obesity (13%), and surgery (11%) (Table 1). The mean PESI score was 143 ± 30 points. Forty-eight patients (89%) had severe sustained tachycardia and 91% had severe hypoxemia. Mean saturation was 84 ± 5%. Mean serum creatinine was 0.8 mg/dL and mean serum hemoglobin was 12.8 mg/dL.

The initial transthoracic echocardiographic examination revealed the presence of RV dysfunction in 87% of patients. The mean systolic PAP was 60.2 ± 8.2 mm Hg, and the mean tricuspid annular plane

**Table 1**

Baseline characteristics and treatment information for patients with unstable acute symptomatic pulmonary embolism.

	All patients N = 54
Clinical characteristics,	
Age, years (mean ± SD)	59.7 ± 16.8
Age > 65 years	23 (43%)
Male sex	23 (43%)
Risk factors for VTE,	
Obesity	7 (13%)
History of VTE	1 (0.2%)
Cancer <sup>a</sup>	8 (15%)
Recent surgery <sup>b</sup>	6 (11%)
Immobilization <sup>c</sup>	42 (78%)
Comorbid diseases,	
Recent major bleeding <sup>b</sup>	2 (3.7%)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	4 (7.4%)
Congestive heart failure	3 (5.6%)
Concomitant DVT	34 (63%)
Clinical symptoms and signs at presentation	
Syncope	7 (13%)
Chest pain	17 (31%)
Dyspnea	31 (57%)
Heart rate ≥ 110/min	48 (89%)
Arterial oxyhemoglobin saturation < 90%	49 (91%)
RV dysfunction	42 (78%)
NT-proBNP, pg/mL (mean ± SD)	2093.2 ± 2861.6
hsTnT, ng/L (mean ± SD)	501.0 ± 448.0
Laboratory findings	
Hemoglobin, g/dL (mean ± SD)	12.8 ± 2.3
Creatinine, mg/dL (mean ± SD)	0.8 ± 0.3

Abbreviations: SD, standard deviation; VTE, venous thromboembolism; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DVT, deep vein thrombosis; RV, right ventricle, NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hsTnT, high-sensitivity troponin T.

<sup>a</sup> Active or under treatment in the last year.

<sup>b</sup> In the previous month.

<sup>c</sup> Immobilized patients are defined in this analysis as non-surgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with bathroom privileges) for ≥4 days in the month prior to PE diagnosis.

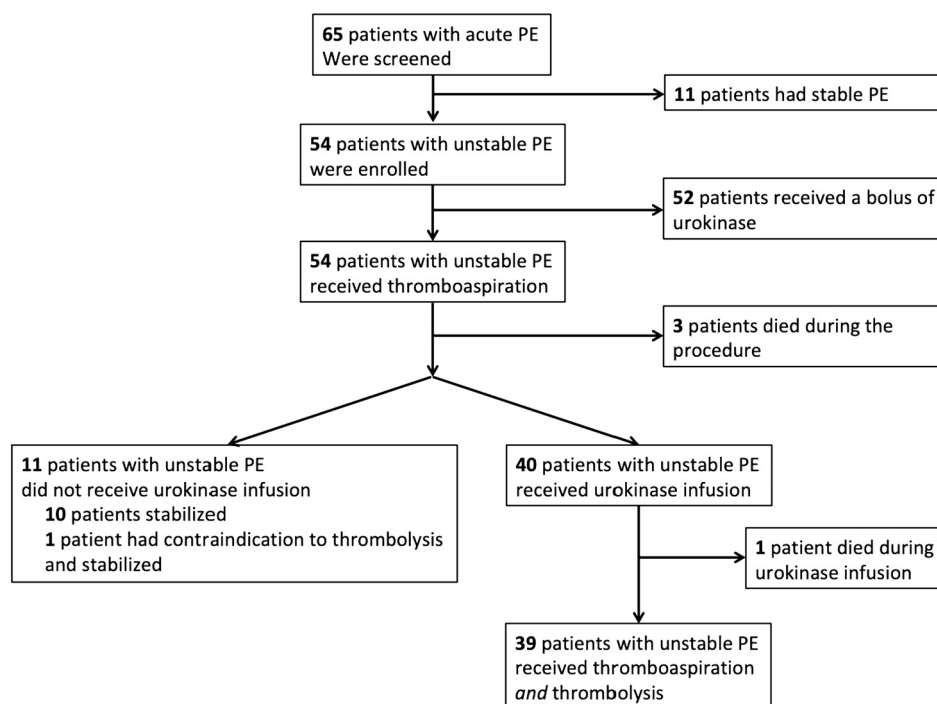


Fig. 1. Flow of patients through each stage of the study. PE, pulmonary embolism.

systolic excursion (TAPSE) was  $15.5 \pm 3.0$  mm. The mean RV/left ventricle (LV) diameter ratio on chest computed tomography (CT) was  $2.1 \pm 0.4$ .

### 3.2. Procedural characteristics

Catheter-directed therapy was first-line therapy beyond anticoagulation in 100% (54 of 54) (Fig. 1). The mean duration (i.e., fluoroscopy time) of the procedure was 17 min (range, 14–75 min). A bolus injection of urokinase was administered to 52 (96%) patients via catheter and continuous aspiration thrombectomy was initiated. Following mechanical clot debulking, clinical stabilization was achieved in 11 (20%) patients, and low-dose hourly urokinase infusion was administered to the remaining 40 (74%) survivors (Fig. 1). The average thrombolytic dose infused through catheter was  $994,629.6 \pm 608,594.0$  IU of urokinase. None of the patients required extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support before or during the procedure.

### 3.3. Efficacy outcomes

Overall, 14% (7 of 51; 95% confidence interval [CI], 5.7–26%) of patients showed a reduction in systolic pulmonary artery pressure of at least 10 mm Hg after aspiration thrombectomy, and 84% (42 of 50; 95% confidence interval [CI], 71–93%) after local thrombolysis. Thirty-nine of 50 (78%; 95% CI, 64–88%) patients showed improvement in RV dysfunction after thrombectomy and catheter thrombolysis (Table 2).

After aspiration thrombectomy, mean pulmonary artery systolic pressure decreased from 60.2 mm Hg to 55.2 mm Hg ( $P < 0.01$ ), and then to 40.5 mm Hg after catheter thrombolysis ( $P < 0.0001$ ) (Fig. 2). The mean RV/LV diameter ratio improved from  $2.1 \pm 0.4$  to  $0.8 \pm 0.1$  after thrombectomy and catheter thrombolysis ( $P < 0.0001$ ). The mean  $pO_2/FiO_2$  improved from  $160 \pm 55$  to  $316 \pm 89$  after thrombectomy and catheter thrombolysis ( $P < 0.0001$ ). The in-hospital PE-related death occurred in six patients (11%; 95% confidence interval [CI], 4.2–23%) (3 patients during thromboaspiration, 1 patient during urokinase infusion, and 2 patients following treatment) at a mean follow-up of 1.1 days. In the remaining 48 patients, hemodynamic stability was achieved.

At 30-day follow-up, systolic pulmonary artery pressure further improved to  $29.2 \pm 5.7$  mm Hg, and only 4 patients (4 of 48 patients; 8.3%; 95% CI, 2.3–20%) showed residual RV dysfunction.

### 3.4. Safety outcomes

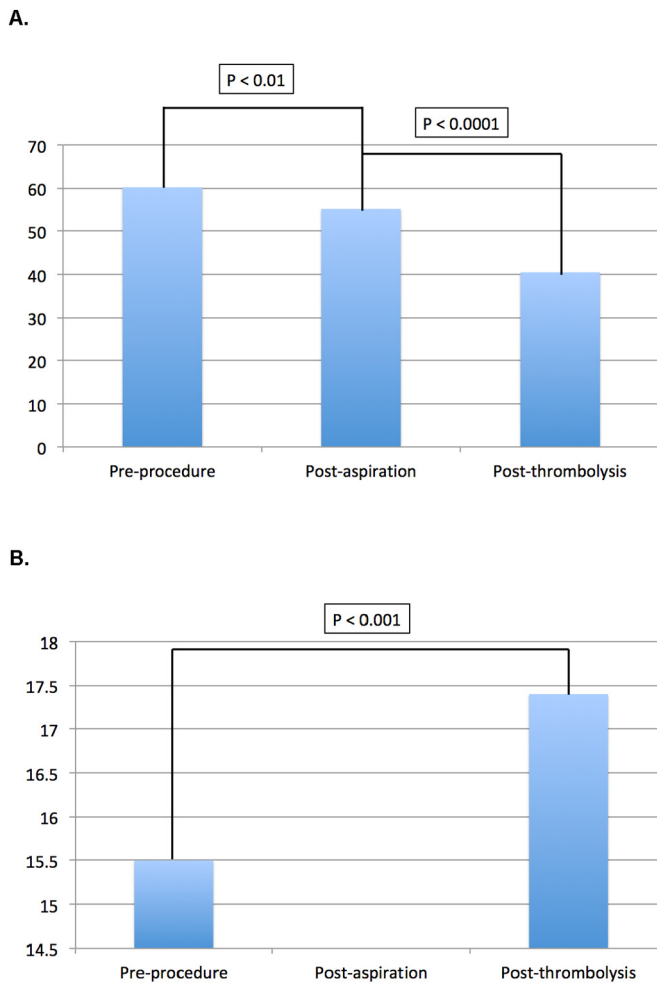
There were no major bleeding complications. Minor complications after thrombectomy included arrhythmias (4 of 48 patients, 8.3%; 95% CI, 2.3–20%), and minor (mild according to the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries [GUSTO] criteria [19]) bleeding episodes (3 of 48 patients; 6.2%; 95% CI, 1.3–17%) as follows: 2 access site hematomas and 1 gross hematuria. All these bleeding episodes were self-limited and required no blood transfusions. There was one major procedural complication: one patient (2.1%; 95% CI, 0.1–11%) experienced a

Table 2

Preintervention and postintervention data for patients with unstable acute symptomatic pulmonary embolism.

	Before procedures (N = 54)	After thrombectomy (N = 51)	After thrombolysis (N = 50)	Day 30 (N = 48)
mPAP, mm Hg (mean $\pm$ SD)	$60.2 \pm 8.2$	$55.2 \pm 9.3$	$40.5 \pm 11.7$	$29.2 \pm 5.7$
Reduction of at least 10 mm Hg in sPAP, n (%)	0 (0%)	7 (8.4%)	42 (84%)	48 (100%)
TAPSE, mm (mean $\pm$ SD)	$15.5 \pm 3.0$	–	$17.4 \pm 2.5$	$23.0 \pm 2.1$
RV dysfunction, n (%)	47 (87%)	40 (78%)	11 (22%)	4 (8.3%)
Stabilization of hemodynamics, n (%)	0 (0%)	11 (20%)	50 (100%)	48 (100%)
RV/LV (mean $\pm$ SD)	$2.1 \pm 0.4$	–	–	$0.8 \pm 0.1$

Abbreviations: mPAP, mean pulmonary artery pressure; SD, standard deviation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RV, right ventricle; LV, left ventricle.



**Fig. 2.** Efficacy outcomes for patients with unstable acute symptomatic pulmonary embolism. Panel A. Change in invasively measured mean systolic pulmonary artery pressure (mm Hg) before and after intervention. Panel B. Change in TAPSE (mm) before and after intervention.

hemorrhagic transformation of paradoxical embolic stroke after administration of catheter-directed low-dose thrombolysis.

There were no further complications within the first 30 days of anticoagulant therapy.

#### 4. Discussion

In patients with acute unstable PE, treatment escalation is required to prevent death. Current guidelines state that catheter-directed therapy may be warranted in patients with contraindications to full-dose thrombolysis, in patients who have failed systemic thrombolytic therapy, and in patients in whom there is no time to deliver full-dose systemic thrombolysis [9,15]. In addition, a prior meta-analysis also showed that catheter-directed therapy may be used as first-line therapy for patients with massive PE [20], but prospective data on use of catheter-directed therapy for unstable PE are sparse in the literature. In our prospective study, percutaneous catheter-directed thromboaspiration in combination with low-dose catheter-directed thrombolysis significantly reduced pulmonary hypertension and improved RV function leading to high rate of survival in a cohort of patients with life-threatening unstable PE. Furthermore, our rates of survival (87%) and major bleeding (2.1%) compared favorably with those outcomes reported after systemic thrombolysis in the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) Registry [21].

The high risk of death in patients with acute PE associated with hypotension/shock requires emergent aggressive treatment

(e.g., thrombolysis, thrombectomy) according to American College of Chest Physicians (ACCP) and American Heart Association (AHA) guidelines [22,23]; however, many patients are not candidates for systemic thrombolysis due to bleeding risks. In the large RIETE registry from 325 hospitals in 24 countries, only one fifth of hemodynamically unstable patients received advanced therapies [21] beyond anticoagulation. This underscores the need for further research and education on the use of advanced thrombolytic therapies including catheter-based treatment in this population.

Our study expands on the prior experience of percutaneous aspiration thrombectomy in patients with unstable PE and demonstrates the potential benefits of this technique when used in combination with low-dose catheter-directed thrombolysis. After the procedure, echocardiography parameters of right ventricular function (RV dysfunction, RV diameter, and TAPSE) improved significantly, indicating a decrease in right ventricle overload. Interestingly, we found additional improvement in all assessed hemodynamic parameters after low-dose catheter-based thrombolytic therapy, and there was only one episode of major bleeding in a patient with prior embolic stroke. We believe this case emphasizes an important contraindication to the use of any thrombolytic drug even at low dose.

There are limitations to the current study. The major limitation of our study was the lack of a comparator group. Because we did not include a comparator group, we cannot comment on the efficacy or safety of aspiration thrombectomy compared with other reperfusion procedures (i.e., full-dose systemic fibrinolysis, half-dose systemic fibrinolysis, or catheter thrombolysis). However, it should be acknowledged that conducting a randomized trial on patients with life-threatening massive PE might not be feasible especially with regards to a comparison to systemic thrombolysis since many patients have contraindications to this treatment. The potential for selection bias could have skewed the study sample, and it could have biased the results in favor of a greater treatment efficacy and safety by excluding sicker patients; however, all patients met the definition for acute unstable PE. The relatively small sample size of the cohort lowered the statistical power of the study. Finally, there was limited follow-up on long-term clinical outcomes after treatment.

In conclusion, aspiration thrombectomy in combination with low-dose catheter-directed thrombolysis is effective and safe as a first-line treatment option for patients with acute unstable PE. Further prospective trials in larger cohorts may help validate these results and also potentially identify other groups of PE patients (e.g. intermediate-high risk PE) that may also benefit from this catheter-based protocol.

#### Author contributions

*Study concept and design:* De Gregorio, Guirola, Jimenez  
*Acquisition of data; analysis and interpretation of data; statistical analysis:* De Gregorio, Guirola, Kuo, Serrano, Urbano, Figueredo, Sierre, Quezada, Barbero, Jimenez

*Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* De Gregorio, Guirola, Kuo, Serrano, Urbano, Figueredo, Sierre, Quezada, Barbero, Jimenez

*Study supervision:* De Gregorio, Jimenez

*The corresponding author, David Jiménez, had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.*

#### Conflict of interest statement

None reported.

#### Source of funding

This study (PI15/00207) has been partially supported by the Instituto de Salud Carlos III (Plan Estatal de I+D+I 2013–2016) and

co-financed by the European Regional Development Fund “A way to achieve Europe” (ERDF).

## References

- [1] F.A. Anderson Jr., M. Zayaruzny, J.A. Heit, D. Fidan, A.T. Cohen, Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism, *Am. J. Hematol.* 82 (2007) 777–782.
- [2] D. Jimenez, J. de Miguel-Diez, R. Guijarro, J. Trujillo-Santos, R. Otero, R. Barba, A. Muriel, G. Meyer, R.D. Yusen, M. Monreal, RIETE Investigators, Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism, analysis from the RIETE registry, *J Am Coll Cardiol* 67 (2016) 162–170.
- [3] A.S. Witkin, S. Harshbarger, C. Kabrbel, Pulmonary embolism response teams, *Semin. Thromb. Hemost.* 42 (2016) 857–864.
- [4] S. Chatterjee, A. Chakraborty, I. Weinberg, M. Kadakia, R.L. Wilensky, P. Sardar, D.J. Kumbhani, D. Mukherjee, M.R. Jaff, J. Giri, Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis, *JAMA* 311 (2014) 2414–2421.
- [5] G. Meyer, E. Vicaut, T. Danays, G. Agnelli, C. Becattini, J. Beyer-Westendorf, E. Bluhmki, H. Bouvaist, B. Brenner, F. Couturaud, C. Dellas, K. Empen, A. Franca, N. Galie, A. Geibel, S.Z. Goldhaber, D. Jimenez, M. Kozak, C. Kupatt, N. Kucher, I.M. Lang, M. Lankeit, N. Meneveau, G. Pacouret, M. Palazzini, A. Petris, P. Pruszczyk, M. Rugolotto, A. Salvi, S. Schellong, M. Sebbane, B. Sobkowicz, B.S. Stefanovic, H. Thiele, A. Torbicki, F. Verschuren, S.V. Konstantinides, PEITHO Investigators, Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) 1402–1411.
- [6] M. Sharifi, C. Bay, L. Skrocki, F. Rahimi, M. Mehdipour, “MOPETT” Investigators, Moderate pulmonary embolism treated with thrombolytics (from the ‘MOPETT’ trial), *Am. J. Cardiol.* 111 (2013) 273–277.
- [7] E. Ozcinar, M. Cakici, N. Dikmen Yaman, C. Baran, A. Aliyev, B. Inan, S. Durdu, A.R. Akar, M. Sirlak, Thrombus resolution and right ventricular functional recovery using ultrasound-accelerated thrombolysis in acute massive and submassive pulmonary embolism, *Int. Angiol.* 36 (2017) 428–437.
- [8] N. Kucher, P. Boekstegers, O.J. Muller, C. Kupatt, J. Beyer-Westendorf, T. Heitzer, U. Tebbe, J. Horstkotte, R. Müller, E. Blessing, M. Greif, P. Lange, R.T. Hoffmann, S. Werth, A. Barmeyer, D. Härtel, H. Grünwald, K. Empen, I. Baumgartner, Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism, *Circulation* 129 (2014) 479–486.
- [9] W.T. Kuo, A.K. Sista, S. Faintuch, S.R. Dariushnia, M.O. Baerlocher, R.A. Lookstein, Z.J. Haskal, B. Nikolic, J.J. Gemmete, Society of Interventional Radiology position statement on catheter-directed therapy for acute pulmonary embolism, *J. Vasc. Interv. Radiol.* 29 (2018) 293–297.
- [10] A. Muriel, D. Jiménez, D. Aujesky, L. Bertoletti, H. Decousus, S. Laporte, P. Mismetti, F.J. Muñoz, R. Yusen, M. Monreal, RIETE Investigators, Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 1675–1683.
- [11] K. Fiumara, N. Kucher, J. Fanikos, S.Z. Goldhaber, Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism, *Am. J. Cardiol.* 97 (2006) 127–129.
- [12] S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa, Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), *Lancet* 353 (1999) 1386–1389.
- [13] E. von Elm, D.G. Altman, M. Egger, S.J. Pocock, P.C. Gøtzsche, J.P. Vandenbroucke, STROBE Initiative, Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies, *BMJ* 335 (2007) 806–808.
- [14] M. Remy-Jardin, J. Remy, L. Watinne, F. Giraud, Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography, *Radiology* 185 (1992) 381–387.
- [15] S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, N. Danchin, D. Fitzmaurice, N. Galie, J.S. Gibbs, M.V. Huisman, M. Humbert, N. Kucher, I. Lang, M. Lankeit, J. Lekakis, C. Maack, E. Mayer, N. Meneveau, A. Perrier, P. Pruszczyk, L.H. Rasmussen, T.H. Schindler, P. Svitil, A. Vonk Noordegraaf, J.L. Zamorano, M. Zompatori, Authors/Task Force Members, 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS), *Eur. Heart J.* 35 (2014) 3033–3073.
- [16] R.P. Engelberger, A. Moschovitis, J. Fahmi, T. Willenberg, F. Baumann, N. Diehm, D.D. Do, I. Baumgartner, N. Kucher, Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate and high-risk pulmonary embolism, *Eur. Heart J.* 36 (2015) 597–604.
- [17] I. Sadiq, S.Z. Goldhaber, P.Y. Liu, G. Piazza, Submassive and massive pulmonary embolism treatment with ultrasound accelerated thrombolysis therapy (SEATTLE II) Investigators. Risk factors for major bleeding in the SEATTLE II trial, *Vasc. Med.* 22 (2017) 44–50.
- [18] S. Schulman, U. Angerès, D. Bergqvist, B. Eriksson, M.R. Lassen, W. Fisher, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients, *J. Thromb. Haemost.* 8 (2010) 202–204.
- [19] GUSTO Investigators, An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 673–682.
- [20] W.T. Kuo, M.K. Gould, J.D. Louie, J.K. Rosenberg, D.Y. Sze, L.V. Hofmann, Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques, *J. Vasc. Interv. Radiol.* 20 (2009) 1431–1440.
- [21] D. Jimenez, B. Bikdeli, D. Barrios, A. Quezada, J. Del Toro, G. Vidal, I. Mahé, I. Quere, M. Loring, R.D. Yusen, M. Monreal, RIETE investigators, Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism, *Int. J. Cardiol.* 269 (2018) 327–333.
- [22] C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornelas, A. Blaivas, D. Jimenez, H. Bounameaux, M. Huisman, C.S. King, T.A. Morris, N. Sood, S.M. Stevens, J.R.E. Vintch, P. Wells, S.C. Woller, L. Moores, Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report, *Chest* 149 (2016) 315–352.
- [23] M.R. Jaff, M.S. McMurtry, S.L. Archer, M. Cushman, N. Goldenberg, S.Z. Goldhaber, J.S. Jenkins, J.A. Kline, A.D. Michaels, P. Thistlethwaite, S. Vedantham, R.J. White, B.K. Zierler, American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 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* 123 (2011) 1788–1830.



# ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original

## Éxito en la recuperación de filtro de vena cava inferior opcional: Análisis de 246 pacientes

Miguel A. de Gregorio<sup>a,b</sup>, José A. Guirola<sup>a,b</sup>, Carol Serrano<sup>a,b</sup>, Ana Figueredo<sup>a,b</sup>,  
William T. Kuo<sup>c</sup>, Carlos Andrés Quezada<sup>d</sup> y David Jimenez<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Técnicas Mínimamente Invasivas (GITMI), Universidad de Zaragoza, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Division of Vascular and Interventional Radiology, Department of Radiology, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, United States

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá (IRYCIS), Alcalá de Henares, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2017

Aceptado el 6 de febrero de 2018

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Tromboembolia de pulmón

Filtros de vena cava

Retirada

Complicaciones

### R E S U M E N

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue calcular el porcentaje de filtros de vena cava inferior (FVCI) opcionales finalmente recuperados y las variables asociadas a la imposibilidad para su recuperación en una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETE).

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo. La variable principal fue el porcentaje de FVCI recuperables finalmente extraídos. Se realizó regresión logística para identificar las variables asociadas al fracaso de la recuperación del FVCI.

**Resultados:** Durante el período de estudio se implantaron 246 FVCI, 151 (61%) en pacientes con contraindicación para la anticoagulación, 69 (28%) para la prevención de tromboembolia de pulmón en pacientes de alto riesgo y 26 (11%) en pacientes con recurrencia trombótica a pesar de anticoagulación correcta. De los 236 pacientes que sobrevivieron el primer mes, se intentó la retirada del FVCI en todos ellos y fue posible en 226 pacientes (96%). La tasa más baja de retirada se produjo en el grupo de pacientes con recurrencias trombóticas mientras estaban anticoagulados, comparados con los pacientes con contraindicación para anticoagular y con los pacientes de alto riesgo (79 vs. 97 vs. 100%, respectivamente;  $p < 0,01$ ). El tiempo de retraso hasta el intento de retirada fue significativamente mayor para los pacientes a los que no se les pudo retirar el FVCI ( $137,8 \pm 65,3$  días) comparados con los pacientes a los que se les pudo retirar el FVCI ( $46,3 \pm 123,1$  días;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** En este estudio de un único centro se consiguió la retirada del FVCI en el 96% de los casos. El retraso en el intento de retirada del FVCI se asoció de manera significativa al fracaso en su extracción.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Success in Optional Vena Cava Filter Retrieval. An Analysis of 246 Patients

#### A B S T R A C T

**Objective:** This study assessed vena cava filter (VCF) retrieval rates and factors associated with retrieval failure in a single center cohort.

**Methods:** We conducted an observational retrospective cohort study. The primary endpoint was the percentage of patients whose VCF was retrieved. We performed logistic regression to identify variables associated with retrieval failure.

**Results:** During the study period, 246 patients received a VCF and met the eligibility requirements to be included in the study; 151 (61%) patients received a VCF due to contraindication to anticoagulation, 69 (28%) patients had venous thromboembolism (VTE) and a high risk of recurrence, and 26 (11%) patients received a filter due to recurrent VTE while on anticoagulant therapy. Of 236 patients who survived the first month after diagnosis of VTE, VCF was retrieved in 96%. Retrieval rates were significantly lower

#### Keywords:

Pulmonary embolism

Inferior vena cava filter

Retrieval

Complications

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [djimenez.hrc@gmail.com](mailto:djimenez.hrc@gmail.com) (D. Jimenez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.008>

0300-2896/© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

for patients with recurrent VTE while on anticoagulation, compared with patients with contraindication to anticoagulation or patients with a high risk of recurrence (79% vs. 97% vs. 100%, respectively;  $P < 0.01$ ). Mean time to retrieval attempt was significantly associated with retrieval failure ( $137.8 \pm 65.3$  vs.  $46.3 \pm 123.1$  days,  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** In this single center study, VCF retrieval success was 96%. A delay in the attempt to retrieve the VCF correlated significantly with retrieval failure.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), esta sigue constituyendo una causa importante de morbimortalidad<sup>1,2</sup>. El tratamiento aceptado para los pacientes estables hemodinámicamente es la anticoagulación, mientras que los tratamientos de reperfusión (ej., fibrinólisis) se reservan para los pacientes inestables, si no hay contraindicación para su uso<sup>3,4</sup>. Estudios previos han demostrado que, si bien los filtros de vena cava inferior (FVCI) son eficaces en la prevención de la tromboembolia pulmonar (TEP), su inserción aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y no modifican la supervivencia de los pacientes con TEP<sup>5,6</sup>. Por este motivo, las guías de práctica clínica no recomiendan su uso como tratamiento de primera línea para la ETE<sup>4,7</sup>. La indicación indiscutible de los FVCI es la contraindicación para la anticoagulación (evidencia grado IB)<sup>3</sup>. Sin embargo, mientras su uso se ha estancado o incluso ha disminuido en Europa<sup>8</sup>, en los Estados Unidos se ha incrementado de manera progresiva<sup>9,10</sup>.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha corresponden a FVCI permanentes o a modelos antiguos. Existe limitada evidencia clínica sobre la eficacia y seguridad de los FVCI opcionales, así como sobre sus indicaciones, seguimiento y momento de retirada<sup>11</sup>. A pesar de su recuperabilidad, la tasa de extracciones de FVCI recuperables es inferior al 50%<sup>12</sup>, y suele estar inversamente relacionada con el tiempo de permanencia del filtro en la vena cava inferior<sup>11</sup>. Además, se han descrito numerosas complicaciones asociadas a la permanencia del filtro en la vena cava inferior<sup>13,14</sup>, lo que ha motivado que la Food and Drug Administration haya realizado varios avisos y recomendaciones para que estos FVCI sean retirados tan pronto como dejen de ser necesarios<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar las características basales de una cohorte de pacientes a los que se colocó un FVCI recuperable para la prevención o tratamiento de la ETE. Asimismo, calculamos el porcentaje de FVCI recuperados, las complicaciones asociadas a su colocación y retirada, y las variables asociadas a la imposibilidad para la recuperación del FVCI.

## Método

### Diseño

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se analizaron las características basales y la evolución de una cohorte de pacientes con diagnóstico de ETE a los que se les colocó un FVCI recuperable. Todos los pacientes o sus representantes legales firmaron el consentimiento informado de acuerdo con los requerimientos del Comité de Ética local.

### Pacientes y criterios de selección

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes diagnosticados consecutivamente de TEP o TVP aguda sintomática en la Unidad de Cirugía Mínimamente Invasiva Guiada por Imagen del Hospital Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (España), entre enero de 2006 y marzo de 2016.

El diagnóstico de TEP se confirmó mediante el hallazgo en la angiotomografía computarizada (TC) de un defecto intraluminal parcial rodeado de contraste o de una oclusión completa de una arteria pulmonar en 2 cortes consecutivos de TC<sup>15</sup>. El diagnóstico de TEP mediante gammagrafía de ventilación/perfusión se realizó en los casos de alta probabilidad definidos según criterios PLOPED<sup>16</sup> (al menos un defecto de perfusión segmentario o 2 subsegmentarios con ventilación normal) o, en los casos con sospecha clínica de TEP, gammagrafía no concluyente y ecografía positiva de miembros inferiores. El diagnóstico de TVP se realizó mediante ecografía de compresión que mostrase un defecto de compresibilidad de la luz venosa<sup>17</sup>.

### Procedimiento de implantación y retirada del filtro

Todos los FVCI utilizados (Günther® y Celect®) fueron recuperables y estaban fabricados por Cook Medical (Bloomington, Indiana, Estados Unidos) (fig. 1).

Ambos filtros se pueden insertar por vía femoral o yugular indistintamente a través de una vaina introductora de 7 french (FR). La recuperación se debe realizar por vía yugular y se requiere una vaina de 11 FR. Una vez indicada la retirada del FVCI, se realizó una cavografía para evaluar la existencia de complicaciones<sup>18</sup>. En nuestra experiencia no se retiró la anticoagulación para la recuperación del FVCI, se utilizó como primera opción el set recomendado por el fabricante y el abordaje de elección fue la vía yugular derecha (fig. 2).

En los casos de imposibilidad para la retirada del FVCI se repitió el intento con un nuevo dispositivo o una estrategia diferente (ej., usando acceso yugular y femoral simultáneos, balones, lazos, pinzas fórceps o láser de excimeros)<sup>19,20</sup>. Después de 3 intentos fallidos se dejó como FVCI permanente y se mantuvo anticoagulado al paciente.

### Episodios analizados

Definimos como parámetro de valoración principal el porcentaje de FVCI recuperables finalmente extraídos. Los parámetros secundarios fueron el porcentaje de complicaciones asociado a la colocación o retirada del FVCI y la muerte por todas las causas durante el primer año después de la inserción del FVCI.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o la mediana (intervalo intercuartílico) según procediera, y se compararon con el test de la t de Student (o la prueba de la U de Mann-Whitney para los datos asimétricos). Las variables categóricas se representaron como porcentajes y se compararon con el test de la chi cuadrado, o con el test exacto de Fisher en caso necesario.

Para identificar las características asociadas a la imposibilidad de retirada del FVCI, se hizo un análisis bivariable que incluyó variables demográficas y clínicas de los pacientes. Todas las variables asociadas con un nivel de significación  $p < 0,1$  se incluyeron en un

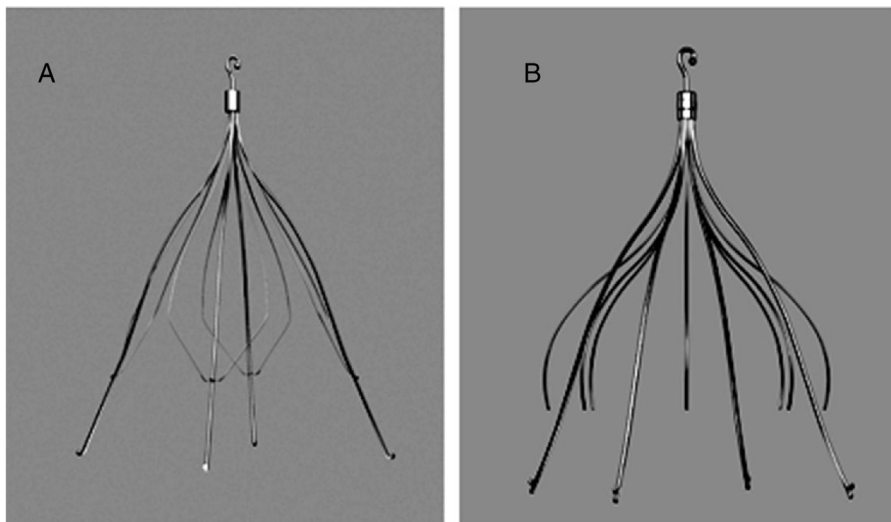


Figura 1. Filtros Günther® y Celect® utilizados en este estudio.

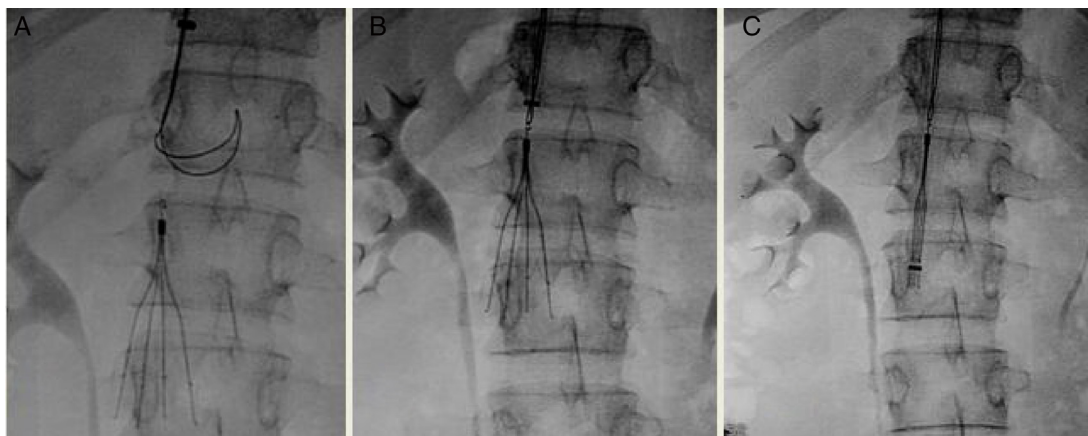


Figura 2. Retirada sin complicaciones de un FVCI tipo Günther® bien centrado con el set que propone la casa comercial. A) Lazo abierto descendiendo para atrapar el garfio del filtro; B) garfio atrapado; C) cierre del lazo y descenso de la vaina para recuperar protegido el filtro.

modelo multivariable de regresión logística. La significación estadística se definió como  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron usando el programa SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## Resultados

Durante el período de estudio se implantaron 246 FVCI en 246 pacientes. A 119 pacientes (48%; intervalo de confianza [IC] al 95%: 42-55%) se les colocó un FVCI por contraindicación para la anticoagulación; a 32 (13%; IC 95%: 9,1-18%) por una complicación hemorrágica mientras recibían tratamiento anticoagulante; en 39 pacientes (16%; IC 95%: 12-21%) con TEP inestable y TVP se insertó un FVCI para la prevención de TEP recurrente mientras eran tratados con trombectomía y fibrinólisis; se indicó un FVCI a 30 pacientes (12%; IC 95%: 8,4-17%) con TVP para la prevención de TEP (trombo iliocono, EPOC grave, pobre reserva respiratoria) y en 26 pacientes (11%; IC 95% 7,0-15%) la indicación del FVCI fue una recurrencia trombotica a pesar de anticoagulación correcta. La edad media de los pacientes fue de 57 años (desviación estándar [DE] 12) y un 40% eran hombres. Las características generales de los pacientes según las indicaciones para la inserción de un FVCI se recogen en la tabla 1. Recibieron tratamiento anticoagulante 95 pacientes a dosis terapéuticas durante el primer mes después del diagnóstico de la ETEV. Tras resolverse las contraindicaciones

para la anticoagulación, todos los pacientes permanecieron anticoagulados durante una media de  $8,0 \pm 3,7$  meses (rango 6-48 meses).

Los antecedentes de ETEV ( $p = 0,02$ ), cáncer activo o en tratamiento ( $p = 0,01$ ) y la inmovilización de causa médica ( $p < 0,01$ ) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió un FVCI por contraindicación para la anticoagulación. Los pacientes a los que se les colocó un FVCI para la prevención de TEP fatal presentaron más frecuentemente taquicardia (frecuencia cardíaca  $\geq 110/\text{min}$ ), desaturación (saturación  $< 90\%$ ) e hipotensión (tensión arterial sistólica  $< 90 \text{ mmHg}$ ), comparados con los pacientes a los que se les colocó un FVCI por otras indicaciones ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones).

Durante el primer mes de seguimiento fallecieron 10 pacientes (4,1%; IC 95%: 2,0-7,3%), todos ellos por la propia TEP. Siete pacientes fallecieron en el grupo de alto riesgo que recibió un FVCI para la prevención de la TEP, 2 en el grupo de pacientes que recibió un FVCI por recurrencia durante la anticoagulación y uno en el grupo con contraindicación para la anticoagulación. De los 236 pacientes que sobrevivieron, se intentó la retirada del FVCI en todos ellos y fue posible en 226 pacientes (96%; IC 95%: 92-98%) (fig. 3). Al finalizar el primer año de seguimiento, la tasa más baja de retirada se produjo en el grupo de pacientes con recurrencias tromboticas mientras estaban anticoagulados comparado con el grupo de pacientes de alto riesgo y el grupo de pacientes con recurrencia (79

**Tabla 1**  
Características clínicas y demográficas según la indicación de filtro

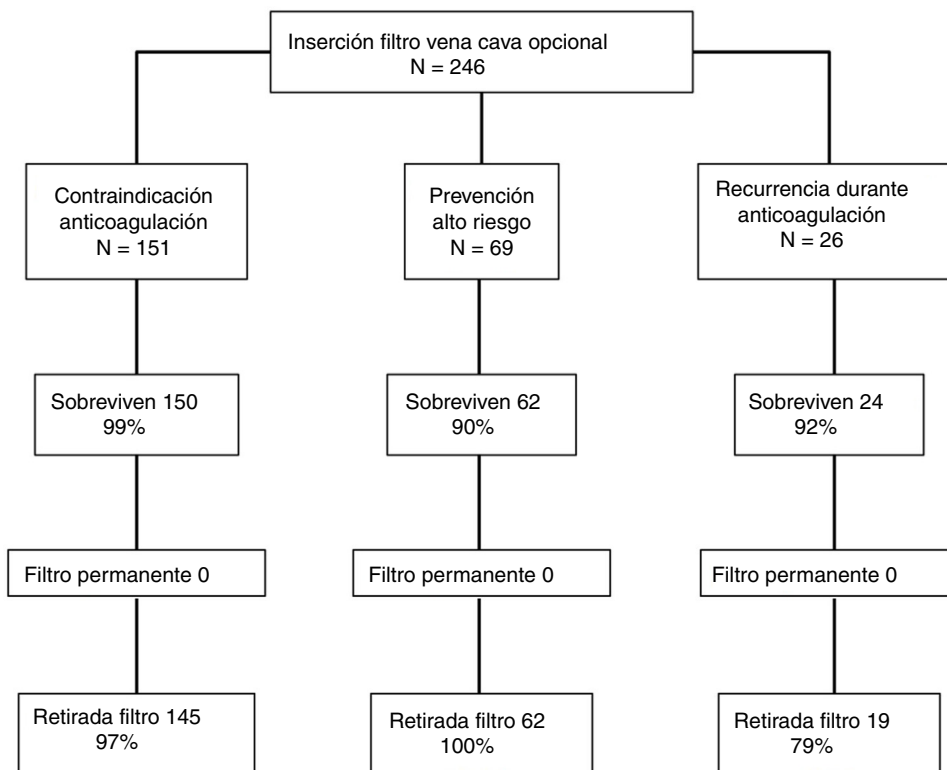
	Todos N = 246	Contraindicación para anticoagulación N = 151	Prevención en pacientes de alto riesgo N = 69	Recurrencia a pesar de anticoagulación N = 26
<i>Características clínicas</i>				
Edad, años (media ± DE)	57,4 ± 12,1	57,7 ± 11,6	55,7 ± 13,8	59,6 ± 9,1
Edad > 65 años n (%)	70 (28,5)	44 (62,9)	16 (22,9)	10 (14,3)
Sexo varón n (%)	98 (39,8)	67 (68,4)	25 (25,5)	6 (6,1)
Índice de masa corporal, kg m <sup>-2</sup> (media ± DE)	27,8 ± 3,1	27,6 ± 3,5	28,0 ± 2,2	28,0 ± 2,5
<i>Factores de riesgo para ETEV n (%)</i>				
Historia de ETEV	34 (13,8)	28 (82,4)	4 (11,8)	2 (5,9)
Cáncer <sup>a</sup>	59 (24,0)	42 (71,2)	8 (13,6)	9 (15,3)
Cirugía reciente <sup>b</sup>	44 (17,9)	26 (59,1)	13 (29,5)	5 (11,4)
Inmovilización <sup>c</sup>	80 (32,5)	38 (47,5)	35 (43,8)	7 (8,8)
<i>Comorbilidades n (%)</i>				
Sangrado mayor reciente <sup>‡</sup>	132 (53,7)	80 (60,6)	38 (28,8)	14 (10,6)
EPOC	10 (4,1)	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0)
ICC	11 (4,5)	8 (72,7)	2 (18,2)	1 (9,1)
<i>Presentación clínica n (%)</i>				
TEP ± TVP	228 (92,7)	140 (61,4)	65 (28,5)	23 (10,1)
TVP	246 (100)	151 (61,4)	69 (28,0)	26 (10,6)
Frecuencia cardíaca ≥ 110/minuto	51 (20,7)	17 (33)	33 (64,7)	1 (2,0)
Saturación < 90%	65 (26,4)	28 (43,1)	31 (47,7)	6 (9,2)
TAS < 90 mmHg	37 (15,0)	4 (10,8)	32 (86,5)	1 (2,7)
<i>Pruebas de laboratorio</i>				
Hemoglobina, g/dL (media ± DE)	12,5 ± 1,4	12,6 ± 1,6	12,3 ± 1,2	12,5 ± 1,1
Creatinina > 2 mg/dL n (%)	9 (3,7)	7 (77,8)	2 (22,2)	0 (0)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FVCI: filtro vena cava inferior; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TAS: tensión arterial sistólica; TEP: tromboembolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda.

<sup>a</sup> Activo o en tratamiento en el último año.

<sup>b</sup> En el mes previo.

<sup>c</sup> Pacientes no quirúrgicos encamados ≥4 días en el mes previo al diagnóstico de ETEV.



**Figura 3.** Porcentaje de retirada de FVCI según indicación. «Filtros permanentes» hacen referencia al número de pacientes en los que el médico responsable contraindicó un intento de retirada.



**Tabla 2**  
Información sobre los 10 pacientes a los que no se les pudo retirar un filtro

#	Edad	Sexo	Días implantado	Anticoagulación al momento de la retirada	Tipo de filtro	Inclinación > 15°	Penetración > 3 mm	Garfio incrustado	Intentos	Tiempo de fluoroscopia (min)	Materiales
1	73	H	123	Sí	Gunther®	1	1	1	2	23,5	Balones de doble guía
2	52	H	165	Sí	Gunther®	0	1	1	3	35,6	Balones de doble guía Fórceps
3	56	H	105	Sí	Gunther®	1	0	1	3	43,2	Balones de doble guía Fórceps
4	48	M	90	Sí	Gunther®	1	0	1	2	36,4	Doble guía, lazo
5	35	H	118	Sí	Gunther®	1	0	1	2	28,7	Doble guía, lazo
6	55	H	123	Sí	Gunther®	1	1	1	2	32,6	Fórceps, lazos, balón
7	52	H	94	Sí	Gunther®	0	1	1	1	56,8	Fórceps, lazos, balón
8	66	M	121	Sí	Celect®	0	1	1	2	36,7	Doble guía, lazo
9	48	M	122	Sí	Gunther®	0	1	1	2	48,9	Doble guía, lazo
1059		H									

Si mal estado general, se deja como permanente. No se realiza TC

H: hombre; M: mujer; TC: tomografía computarizada.

vs. 97 vs. 100%, respectivamente;  $p < 0,01$ ). El tiempo medio (DE) hasta el intento de retirada del FVCI fue de  $49,8 \pm 122,5$  días, con una mediana de 32 días y un rango de 24 a 1.865 días. El tiempo medio (DE) hasta el intento de retirada del FVCI fue de  $54,6 \pm 152,7$  días en los pacientes con contraindicación para la anticoagulación,  $35,0 \pm 13,1$  en los pacientes de alto riesgo, y de  $58,1 \pm 39,2$  en los pacientes con recurrencias tromboticas mientras permanecían anticoagulados ( $p = 0,37$ ).

De los 226 FVCI recuperados, 187 (83%; IC 95%: 77-87%) se extrajeron en un solo intento, 38 (17%) necesitaron 2 intentos y uno (0,4%) requirió 3 intentos. De ellos, 23 (10%) mostraban una inclinación > 15° sobre el eje de la VCI, 9 (4,0%) una penetración de las patas en la pared > 3 mm y 3 (1,3%) un trombo intrafiltro > 1 cm. Diez FVCI opcionales (4,4%) no se recuperaron, 9 por imposibilidad después de varios intentos y diversas maniobras y uno por el mal estado del paciente. Los 9 FVCI que no se pudieron extraer tras varios intentos mostraban, tanto en la TC como en la flebografía realizada previa al intento de recuperación, inclinación > 15° sobre el eje de la VCI (5 casos, 56%), penetración de las patas en la pared > 3 mm (6 casos, 67%) o incorporación del garfio de recuperación a la pared de la VCI (9 casos, 100%) (tabla 2). Los pacientes a los que no se les pudo retirar el FVCI fueron con más frecuencia mujeres y el tiempo de retraso hasta el intento de retirada fue significativamente mayor ( $137,8 \pm 65,3$  vs.  $46,3 \pm 123,1$  días;  $p < 0,001$ ) comparados con los pacientes a los que se les pudo retirar el FVCI (tabla 3).

Durante el período de seguimiento se produjo la migración de 2 FVCI (0,8%; IC 95%: 0,1-3,0%); 14 trombosis del FVCI (5,9%; IC 95%: 3,3-9,8%), la mayoría de ellas (9 de 14, 64%) en pacientes que no podían recibir anticoagulación, y 5 hematomas yugulares (2,1%; IC 95%: 0,7-4,9%). Fallecieron 21 pacientes (21 de 246, 8,5%; IC 95%: 5,4-13%) durante el primer año de seguimiento.

## Discusión

En este estudio de pacientes procedentes de un único centro experto en radiología intervencionista, se consiguió la retirada del FVCI recuperable en el 96% de los casos. El mayor éxito de retirada se obtuvo con los FVCI indicados para prevención en pacientes de alto riesgo y el menor con los FVCI indicados en pacientes con recurrencias tromboticas a pesar de anticoagulación. El retraso en el intento de retirada del FVCI se asoció de manera significativa con el fracaso en su extracción.

En nuestra serie se retiraron el 96% de los FVCI. Esta cifra es similar a la de un registro reciente que incluyó a 628 pacientes a los que se les colocó un FVCI opcional. En este estudio se retiraron 576 FVCI (92%), con una tasa baja de complicaciones<sup>21</sup>. Sin embargo, los resultados de una cohorte nacional de 54.766 pacientes a los que se les colocó un FVCI indican que las tasas de recuperación podrían

ser significativamente menores (18%)<sup>22</sup>. Una revisión sistemática que incluyó 37 estudios con 6.834 pacientes demostró una tasa de retirada del 34%<sup>12</sup>. Las discrepancias en estos resultados pueden estar relacionadas con el diseño de los estudios: las altas tasas de retirada en los registros se obtuvieron en los centros altamente experimentados y las tasas bajas en los estudios de cohortes no seleccionadas.

Un estudio señaló que el tiempo óptimo para la retirada del FVCI oscila entre los 29 y los 54 días después de su inserción<sup>23</sup>. En nuestro estudio, el tiempo medio hasta el intento de retirada fue de 46 días para aquellos pacientes a los que finalmente se les extrajo el FVCI y de 138 días para aquellos pacientes a los que no se les pudo extraer. Estos resultados subrayan la importancia de retirar el FVCI tan pronto como sea posible después de su inserción. Aunque se desconoce la incidencia real de complicaciones asociadas a los FVCI (rotura, migración, perforación de la vena cava u obstrucción por trombosis extensa), parece que es baja en los primeros 30 días después de su inserción y aumenta pasado ese tiempo<sup>10</sup>. Nuestra serie confirma estos hallazgos.

En nuestro estudio se les colocó un FVCI por contraindicación para la anticoagulación al 61% de los pacientes. Teniendo en cuenta las complicaciones potenciales asociadas al uso de los FVCI y la imposibilidad de retirada en un porcentaje variable de casos, las indicaciones para su inserción deben ser individualizadas. Hay consenso sobre el beneficio de los FVCI en pacientes con ETEV y contraindicación para la anticoagulación<sup>3,7</sup>. En un estudio que incluyó a 688 pacientes procedentes del registro RIETE con ETEV y riesgo alto de sangrado, la colocación de un FVCI redujo significativamente la mortalidad asociada a la propia TEP durante los primeros 30 días de seguimiento (1,7 vs. 4,9%;  $p = 0,03$ )<sup>24</sup>. Por el contrario, en los pacientes con TEP aguda y alto riesgo de recurrencia la evidencia no avala el uso de los FVCI. Mismetti et al. aleatorizaron a 399 pacientes con TEP aguda y alto riesgo de recurrencia (TVP concomitante y al menos uno de los siguientes criterios: edad > 75 años, cáncer, insuficiencia cardiorrespiratoria crónica, ictus isquémico con paresia de la extremidad en los últimos 6 meses, TVP iliocava o bilateral, o al menos un signo de disfunción de ventrículo derecho o de daño miocárdico) a anticoagulación más FVCI o a anticoagulación<sup>25</sup>. Durante los 3 meses de seguimiento se produjo una TEP recurrente en el 3% de los pacientes a los que se les colocó un FVCI y en el 1,5% de los pacientes a los que no se les colocó (riesgo relativo con FVCI: 2,00; IC 95%: 0,51-7,89;  $p = 0,50$ ). Para los pacientes con recurrencias tromboticas a pesar de anticoagulación adecuada, el American College of Chest Physicians propone el uso de heparina de bajo peso molecular<sup>3</sup>, mientras que la European Society of Cardiology propone la inserción de un FVCI<sup>7</sup>. En un estudio que usó datos del registro RIETE, la colocación de un FVCI en los pacientes con TEP recurrente a pesar de anticoagulación disminuyó un 94% el riesgo

**Tabla 3**  
Características clínicas y demográficas según se retirara o no el filtro

	Se retiró el filtro N = 226	No se retiró el filtro N = 10	p
<i>Características clínicas</i>			
Edad, años (media ± DE)	57,0 ± 12,1	60,7 ± 13,3	0,44
Edad > 65 años n (%)	62 (27)	4 (40)	0,47
Sexo varón n (%)	93 (41)	1 (10)	0,05
Tiempo hasta el intento de retirada	46,3 ± 123,1	137,8 ± 65,3	< 0,001
Índice de masa corporal, kg m <sup>-2</sup> (media ± DE)	27,65 ± 3,10	29,35 ± 3,14	0,06
<i>Factores de riesgo para ETEV n (%)</i>			
Historia de ETEV	33 (15)	1 (10)	1,00
Cáncer <sup>a</sup>	55 (24)	4 (40)	0,27
Cirugía reciente <sup>b</sup>	42 (19)	2 (20)	1,00
Inmovilización <sup>c</sup>	70 (31)	2 (20)	0,73
<i>Comorbilidades n (%)</i>			
Sangrado mayor reciente <sup>b</sup>	121 (54)	6 (60)	0,76
EPOC	10 (4,4)	0 (0)	1,00
ICC	11 (4,9)	0 (0,0)	1,00
<i>Presentación clínica n (%)</i>			
TEP ± TVP	208 (92)	10 (100)	1,00
TVP aislada	18 (8)	0 (0)	1,00
Frecuencia cardíaca ≥ 110/minuto	43 (19)	0 (0)	0,22
Saturación < 90%	56 (25)	1 (10)	0,46
TAS < 90 mmHg	29 (13)	0 (0)	0,62
<i>Pruebas de laboratorio</i>			
Hemoglobina, g/dL (media ± DE)	12,48 ± 1,45	12,71 ± 1,27	0,79
Creatinina > 2 mg/dL n (%)	8 (3,5)	0 (0)	1,00

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TAS: tensión arterial sistólica; TEP: tromboembolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda.

<sup>a</sup> Activo o en tratamiento en el último año.

<sup>b</sup> En el mes previo.

<sup>c</sup> Pacientes no quirúrgicos encamados ≥4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

de muerte por todas las causas a 30 días, mientras que no tuvo ningún efecto beneficioso en los pacientes con TVP recurrente<sup>26</sup>.

Este estudio tiene limitaciones. Se trata de un análisis retrospectivo de un único centro experto en intervencionismo, por lo que el porcentaje de éxito de retirada podría estar sobrestimado. Además, el número de pacientes a los que no se pudo retirar el FVCI fue pequeño, lo que ha impedido evaluar la asociación independiente entre las variables clínicas y el fracaso en la extracción.

En conclusión, en un centro experimentado la retirada precoz de los filtros opcionales de vena cava inferior es factible en una mayoría de pacientes con ETEV. Los médicos deberían seleccionar cuidadosamente a los pacientes que se beneficiarían de la inserción de un filtro opcional de vena cava inferior y proceder al intento de retirada tan pronto como la indicación que motivó su colocación desapareciera.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:14–8.
- Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2007;147:766–74.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315–52.
- 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.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al., Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338:409–15.
- PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416–22.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al., Authors/Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35:3033–73.
- De Gregorio MA. Inferior vena cava filter update. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:193–5.
- Duszak R Jr, Parker L, Levin DC, Rao VM. Placement and removal of inferior vena cava filters: National trends in the Medicare population. *J Am Coll Radiol*. 2011;8:483–9.
- Andreoli JM, Lewandowski RJ, Vogelzang RL, Ryu RK. Comparison of complication rates associated with permanent and retrievable inferior vena cava filters: A review of the MAUDE database. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:1181–5.
- Ryan E, Kok HK, Lee MJ. Retrievable IVC filters - Friend or foe. *Surgeon*. 2017;15:104–8.
- Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1522–30.
- Montgomery JP, Kaufman JA. Inferior vena cava filters: Indications, outcomes, and evidence. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17:401.
- US FDA. Removing retrievable inferior vena cava filters: FDA Safety Communication. 2014. [consultado 1 sep 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm396377.htm>
- Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: Diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992;185:381–7.
- PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753–9.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:1044–9.
- Mintz JD, Stavropoulos SW, Trerotola SO. Is a venacavogram necessary after inferior vena cava filter retrieval? *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27:1857–64.
- Iliescu B, Haskal ZJ. Advanced techniques for removal of retrievable inferior vena cava filters. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:741–50.

20. Kuo WT, Tong RT, Hwang GL, Louie JD, Lebowitz EA, Sze DY, et al. High-risk retrieval of adherent and chronically implanted IVC filters: Techniques for removal and management of thrombotic complications. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:1548–56.
21. Lee MJ, Valenti D, de Gregorio MA, Minocha J, Rimón U, Pellerin O. The CIRSE retrievable IVC filter registry: Retrieval success rates in practice. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:1502–7.
22. Brown JD, Raissi D, Han Q, Adams VR, Talbert JC. Vena cava filter retrieval rates and factors associated with retrieval in a large US cohort. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006708.
23. Morales JP, Li X, Irony TZ, Ibrahim NG, Moynahan M, Cavanaugh KJ. Decision analysis of retrievable inferior vena cava filters in patients without pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1:376–84.
24. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1675–83.
25. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al., PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs. anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1627–35.
26. Mellado M, Pijoan JI, Jimenez D, Muriel A, Aujesky D, Bertoletti L, et al. Outcomes associated with inferior vena cava filters among patients with thromboembolic recurrence during anticoagulant therapy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:2440–8.

## Interventional radiology treatment for pulmonary embolism

Miguel A De Gregorio, Jose A Guirola, Celia Lahuerta, Carolina Serrano, Ana L Figueredo, William T Kuo

Miguel A De Gregorio, CIBER BBN - Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine [CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Centro de Investigación Biomédica en Red] C/Monforte de Lemos 3-5, 28029 Madrid, Spain

Miguel A De Gregorio, Jose A Guirola, Celia Lahuerta, Carolina Serrano, Minimally Invasive Techniques Research Group (GITMI), Facultad de Medicina, 50009 Zaragoza, Spain

Ana L Figueredo, Department of Respiratory, Hospital Miguel Servet, 50009 Zaragoza, Spain

William T Kuo, Division of Vascular and Interventional Radiology, Department of Radiology, Stanford University Medical Center, Stanford, CA 94305, United States

**Author contributions:** All authors were involved in the planning the design and conduct of the review paper; each equally revises the manuscript and approve the final version; De Gregorio MA and Kuo WT conducted the initial research.

**Conflict-of-interest statement:** Miguel A De Gregorio, Jose A Guirola, Celia Lahuerta, Carolina Serrano, Ana L Figueredo and William T Kuo have no conflicts of interest or financial to disclose related to this review.

**Open-Access:** This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**Manuscript source:** Invited manuscript

**Correspondence to:** Miguel A De Gregorio, MD, PhD, EBIR, FCIRSE, FSIR, Full Professor and Chairman of Interventional Radiology, Minimally Invasive Techniques Research Group (GITMI), Facultad de Medicina, Calle Domingo Miral s/n, 50009 Zaragoza, Spain. [mgregori@unizar.es](mailto:mgregori@unizar.es)  
Telephone: +34-976-765768  
Fax: +34-976-765768

Received: January 19, 2017

Peer-review started: January 19, 2017

First decision: March 27, 2017

Revised: April 29, 2017

Accepted: May 18, 2017

Article in press: May 18, 2017

Published online: July 28, 2017

### Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is an illness that has a potentially life-threatening condition that affects a large percentage of the global population. VTE with pulmonary embolism (PE) is the third leading cause of death after myocardial infarction and stroke. In the first three months after an acute PE, there is an estimated 15% mortality among submassive PE, and 68% mortality in massive PE. Current guidelines suggest fibrinolytic therapy regarding the clinical severity, however some studies suggest a more aggressive treatment approach. This review will summarize the available endovascular treatments and the different techniques with its indications and outcomes.

**Key words:** Pulmonary embolism; Massive pulmonary embolism; Venous thromboembolism; Pulmonary embolism treatment; Submassive pulmonary embolism; Catheter directed therapy; Interventional radiology

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Core tip:** Venous thromboembolism (VTE) is an illness that is potentially life-threatening condition that affects a large percentage of the global population. VTE is the third leading cause of death related with cardiovascular pathology after myocardial infarction and stroke. This article summarizes the clinical management and emphasizes which interventional treatments that exist and the most effective ones to treat massive and submassive pulmonary embolism.

De Gregorio MA, Guirola JA, Lahuerta C, Serrano C, Figueredo

AL, Kuo WT. Interventional radiology treatment for pulmonary embolism. *World J Radiol* 2017; 9(7): 295-303 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v9/i7/295.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4329/wjrr.v9.i7.295>

## INTRODUCTION

Venous thromboembolism (VTE) is a life-threatening condition that affects a large percentage of the global population; VTE includes the deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The incidence rate of VTE is 100 cases per 100000 inhabitants in Europe<sup>[1]</sup> and 160 per 100000 inhabitants in the United States<sup>[2]</sup>. VTE is the third leading cause of death after myocardial infarction and stroke. In the first three months after an acute PE, there is an estimated of 15% mortality among submassive PE, and 68% mortality in massive PE<sup>[3]</sup>. Acute PE is also the leading cause of pulmonary hypertension and right ventricular failure<sup>[4]</sup>.

From the clinical point of view, two different situations need to be considered, prognosis and therapeutic management. For a massive PE there are three different treatments options: (1) systemic thrombolysis; (2) Surgical pulmonary embolectomy; and (3) Endovascular techniques<sup>[5]</sup>. Other authors also advocate to implant an inferior vena cava filter (IVCF) in massive PE to prevent further thrombus migration and avoid higher thrombotic load or avoid anticoagulation therapy. According to the clinical guidelines of the American College of Chest Physicians (ACCP) an interventional approach, in an acute massive PE, currently is only considered the treatment of choice when a systemic thrombolysis therapy fails or is contraindicated<sup>[6]</sup>; however other authors advocate the use of the following procedures: Catheter directed therapy (CDT), mechanical fragmentation, thrombectomy procedures as a more aggressive therapeutic management that can provide excellent results in a massive PE<sup>[7-10]</sup>. Since there are a variety of CDT and thrombectomy methods, more prospective studies are still needed to refine the interventional approach protocol and determine the safest techniques in larger cohorts. This review will outline the different clinical presentation of PE, and will summarize the available endovascular treatments and the different techniques with its indications and outcomes.

## TYPES AND DEFINITIONS OF PE

The two main subtypes of PE that are necessary to address are the submassive (intermediate risk) and massive PE (high risk). The most frequent clinical symptoms are dyspnea (82%) and chest pain (49%), but it can also present: Cough (20%), syncope(14%) and Hemoptysis (7%)<sup>[3]</sup>.

Massive PE is defined as an hemodynamically unstable condition which has clinical presentation with

low blood pressure (systolic pressure < 90 mmHg or a decrease of more than 40 mmHg in baseline systolic pressure) and may develop a cardiac arrest. Other clinical manifestations related to hypotension may be present, such as tissue hypoperfusion and hypoxemia<sup>[11]</sup>.

Submassive PE (intermediate risk) is defined as a hemodynamically stable condition (normal blood pressure) with a right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers which can develop a reduced workload and an increased strain on the heart<sup>[5]</sup>.

It should not be confused with the radiological definitions of "massive" PE in which the criteria are related to the quantity of thrombus within the pulmonary trunk or the arterial pulmonary branches instead of the clinical presentation of the PE. A "massive" PE, from the radiological point of view, is described as a reduction of lung perfusion in one lung (> 90%) or total occlusion of a main pulmonary artery diagnosed with a pulmonary CT angiography<sup>[12]</sup>.

Mortality in massive PE patients with hemodynamic shock can reach a 68% in the first hours after diagnosis<sup>[13]</sup>. However In submassive PE the mortality is lower compared to a massive PE.

The American College of Chest Physicians in their guidelines differentiates the considered treatment for both situations<sup>[6]</sup>. While in the massive PE, thrombolysis (Class II a, Level of Evidence B) is recommended as the first option, in a submassive PE the thrombolysis is controversial. Thrombolysis may be indicated in submassive PE with a poor prognosis (RV dysfunction, severe respiratory failure, myocardial necrosis) and low risk of bleeding (Class II b level of evidence C). In the rest, thrombolysis is not recommended (Class III, level of evidence B).

## PATHOPHYSIOLOGY OF MASSIVE PE

The severity of a massive PE is directly related to the amount of thrombus occluding the pulmonary arteries and the underlying cardiopulmonary status of the patient, which causes hemodynamic instability<sup>[14]</sup>. A significant obstruction of the pulmonary vascular bed produces hypoxemia and results in the release of potent vasoconstricting substances that further aggravate the systemic hypoxia, with an increase in pulmonary arterial resistance that can cause an elevated right ventricular afterload<sup>[15]</sup>. Right ventricular overload produces hypokinesia and ventricular dilatation with tricuspid regurgitation; in which can eventually lead to right ventricular failure. Increased pressure in the right ventricle (RV) may cause alteration in the cardiac wall with ischemia or myocardial infarction due to an increase in the demand for oxygen and a decrease in the supply. In addition, stress on the myocardial wall along with systemic arterial hypotension decreases the perfusion to the coronary arteries, which can also lead to RV ischemia with or without infarction<sup>[16]</sup>. All of

**Table 1 Predictive factors of severity and 30-d mortality**

Predictors of 30-d mortality
Cardiac failure
COPD
Systolic pressure < 100 mmHg
Age over 70 yr
Heart rate > 100 bpm
ECG signs of RV dysfunction
Elevated cardiac biomarkers (Troponins, BNP, H-FABP)
CT findings: RV enlargement
Echocardiography findings:
RV hypokinesis and dilatation
Deviation of the interventricular septum
Tricuspid regurgitation > 2.6 m/s
Loss of inspiratory collapse of the inferior vena cava
Patent foramen ovale

Modified from Pizza *et al*<sup>[16]</sup>. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; bpm: Beat per minute; ECG: Electrocardiogram; BNP: Brain-type natriuretic peptide; H-FABP: Heart-type fatty acid-binding protein; RV: Right ventricle; CT: Computed tomography.

these changes may lead to RV failure, diminished left ventricular output and life-threatening hemodynamic shock<sup>[13]</sup>.

## MASSIVE PE DIAGNOSIS

Clinical manifestations play an important role in the differential diagnosis between massive PE and non-massive PE. Hemodynamic instability with suspected PE (blood pressure < 90 mmHg) establishes the diagnosis of massive PE, while to diagnose a submassive PE it is essential to rule out right ventricular dysfunction by echocardiography and/or elevated cardiac biomarkers. Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) should report the size of the thrombus and percentage of occlusion of the pulmonary arteries. The amount and size of the thrombus should not be used to differentiate between clinical massive and submassive PE. If the patient has a good pulmonary reserve, a massive embolism (high thrombotic load) does not always have an hemodynamic repercussion. CTPA also provides information on pulmonary vascular perfusion as well as other chest findings such as pleural effusion, pneumonic foci, neoplasia, *etc.* Finally CTPA can also describe RV failure by comparison of the diameter of the RV with the left ventricle (LV) and determine RV dilatation (RV/LV ratio > 1)<sup>[17]</sup>. The main echocardiographic signs of submassive PE are RV dilation and septum deviation to the LV<sup>[16,18]</sup>. Clinical history and physical examination are the key to establish the prognostic signs of severity. The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) identifies many clinical factors that can predict an increased mortality at 30 d (Table 1)<sup>[3]</sup>. Ventilation/perfusion (V/Q) scanning is reserve as a diagnostic tool only in patients in whom CTPA is contraindicated or inconclusive and V/Q scanning should only be performed in patients with normal chest radiograph<sup>[19]</sup>.

Other supportive diagnostic tools include elevated

d-dimer, cardiac biomarkers, DVT diagnosed with lower limb duplex, and RV dysfunction and elevated pulmonary pressure with echocardiography<sup>[20]</sup>.

## MEDICAL TREATMENT AND SUPPORT IN MASSIVE AND SUBMASSIVE PE

It is important from the outset to establish if the PE has hemodynamic stability, and to choose the appropriate therapeutic guideline. The ACCP<sup>[6]</sup> in its guidelines for the treatment and management of pulmonary PE recommends systemic fibrinolytic agent for massive PE with hemodynamic instability and low bleeding risk (Grade 1B). While a patient with a low risk PE it is only recommended anticoagulation therapy. However, the treatment of submassive PE is controversial. For submassive PE, the ACCP currently recommends, in selected patients with acute PE who deteriorate after starting anticoagulant therapy but have yet not develop a hypotension and who have a low bleeding risk, they suggest systemically administered fibrinolytic therapy. In patients who have a higher risk of bleeding with systemic fibrinolytic therapy, the physicians with access to CDT are likely to choose this treatment over systemic fibrinolytic therapy<sup>[6]</sup>.

Massive and submassive PE has an important mortality in the first few hours, therefore urgent diagnosis and therapeutic approach is required<sup>[13]</sup>. It has been established that more than 25% of patients diagnosed with massive PE with hemodynamic instability die within the first two weeks<sup>[3,7]</sup>. The first therapeutic measures with fluid therapy and vasoactive drugs (dopamine, noradrenaline, *etc.*) should be directed to correct the hypotension and the RV failure. It is important to maintain patent airway with good oxygen supply, if necessary with tracheal intubation and mechanical ventilation, to improve oxygenation and prevent respiratory failure.

Anticoagulation treatment, if there is no contraindication, should be administered immediately. Low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin can be used in therapeutic range. ACCP recommends systemic thrombolysis in the case of massive PE with haemodynamic instability, and low bleeding risk. Urokinase (UK) and recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA) are used as fibrinolytic substances. For massive PE, standard doses are: UK 4400 IU/kg per hour in 12-24 h, streptokinase 250000 IU bolus and then 100000 U/h for 12-24 h, or 1500000 U over 2 h, and 100 mg r-TPA over 2 h. The UKEP study did not demonstrate significant differences between 12 and 24-h therapeutic regimens in terms of safety and efficacy<sup>[21]</sup>. Other studies have used higher doses of UK (3 million IU) and streptokinase (1.5 million IU) in two hours with similar efficacy and safety results (Table 2)<sup>[22,23]</sup>.

Currently the ACCP guidelines<sup>[6]</sup> recommend short treatments of 2 h of fibrinolytic agents for massive PE

**Table 2** Fibrinolytic treatments used in massive pulmonary embolism

Fibrinolytic agent	Infusion treatment 12-24 h	Short infusion treatment
Urokinase	4400 IU/kg (bolus/30 min) +	3 million IU/2 h
Streptokinase	4400 IU/kg per hour 12-24 h 250000 IU (bolus/15 min) +	1.5 million IU/2 h
r-tPA	100000 IU/h 12-24 h N/A	100 mg/2 h

N/A: Not applicable.

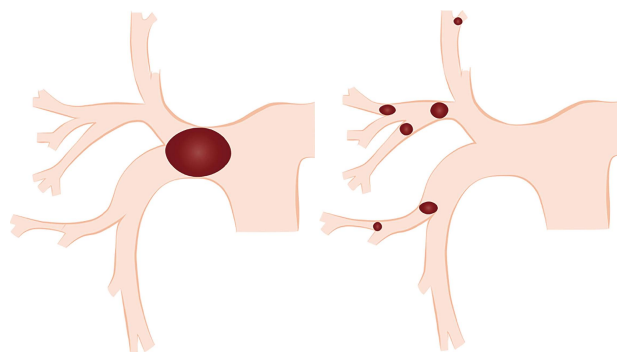
(Recommendation Grade 2C). In submassive PE, the ACCP<sup>[6]</sup> recommends the use of fibrinolytics only in cases of clinical deterioration despite anticoagulation. In this case the doses to be used will be the same as for the massive PE, however some advocate for half-dose of r-TPA to decrease the bleeding risk.

Regarding the route of administration, the systemic effect is recommended in severe PE. However, when the patient has a high risk of bleeding or the systemic therapy hasn't been effective, a lower-dose fibrinolytic therapy can be administered *via* catheter placed within the pulmonary artery or directly in the thrombus; this procedure may be performed with or without thrombectomy and/or clot fragmentation. Regarding massive PE, Kuo *et al.*<sup>[9]</sup> in their recent multicenter study, showed that a catheter-directed therapy (CDT) improves pulmonary hypertension and RV function effectively without more complications.

When pharmacological treatment (anticoagulant or thrombolysis) fails or is contraindicated, an IVCf can be implanted to prevent the migration of thrombi to the lung from a previous DVT (Recommendation Grade 1B). There are many types of filters on the market with similar efficacy and safety, although there are few comparative studies<sup>[7]</sup>. The development of the retrievable filters has expanded its use since it is possible to recover the IVCf once as filtration is no longer necessary or the risk of embolism has been resolved<sup>[24,25]</sup>. In the long term, The IVCf may become a thrombogenic device as and therefore may require long-term anticoagulant treatment to mitigate the risk of filter-related thrombosis<sup>[26]</sup>. The FDA in 2010 issued a recommendation advising the recovery of every IVCf as soon as possible, once they had fulfilled their clinical mission<sup>[27]</sup>. Only temporary IVCf should be implanted based on the available evidence and routinely removed within 25-54 d according to the guidelines of the USFDA<sup>[28]</sup>.

## ENDOVASCULAR TECHNIQUES FOR THE TREATMENT OF MASSIVE PE

The first objective in a massive PE is to remove the artery obstruction in order to reduce pulmonary hy-



**Figure 1** Schematic representation of thrombus fragmentation by a mechanical thrombolysis resulting a distal embolization of smaller thrombi, creating a larger surface area of the clot improving the efficacy of the thrombolytic agent therapy.

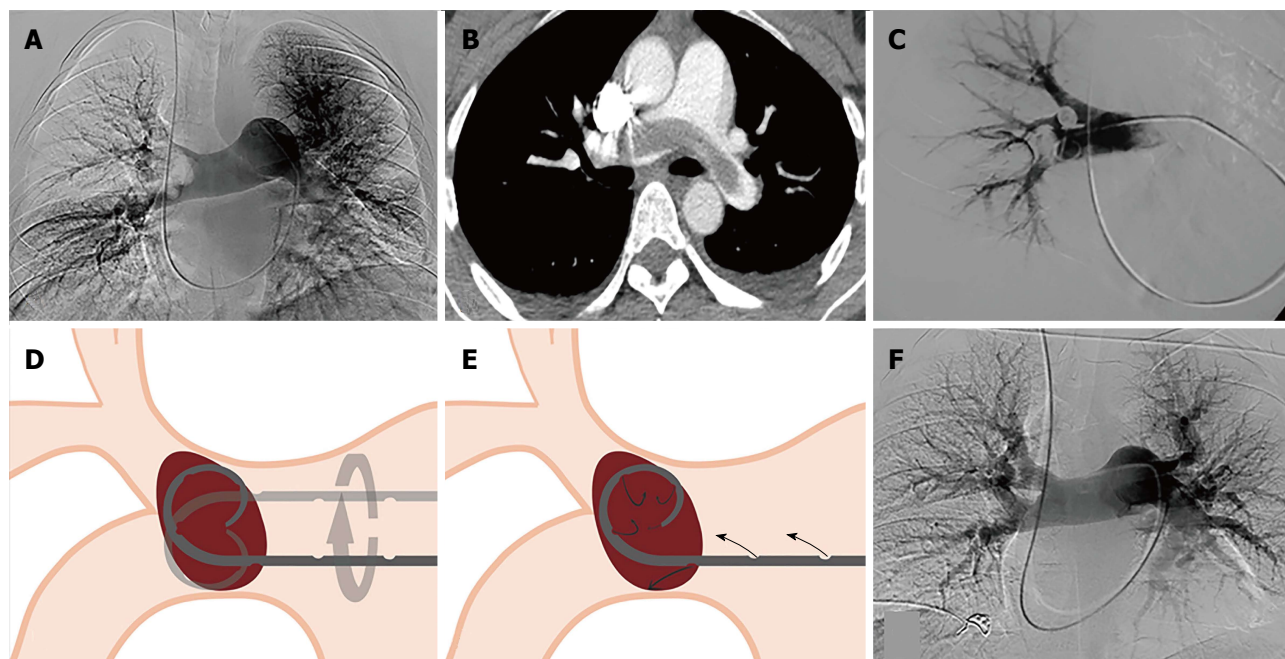
perfusion and RV failure. Endovascular treatment by different devices of fragmentation or thrombectomy can help reduce the thrombotic load and improve the reperfusion of the vascular system. At the same time, thrombus fragmentation exposes a larger surface area of clot, producing a superior efficacy of the fibrinolytic therapy (Figure 1)<sup>[29]</sup>.

Systemic fibrinolytic therapy has demonstrated to flow in other continuous patent vessels without acting directly into the clogged vessel. Some studies have shown a more precise action of these drugs when it was administered directly within the thrombus with excellent results<sup>[30]</sup>. Several devices have been used to perform a CDT with different levels of efficacy<sup>[12,29,31-41]</sup>.

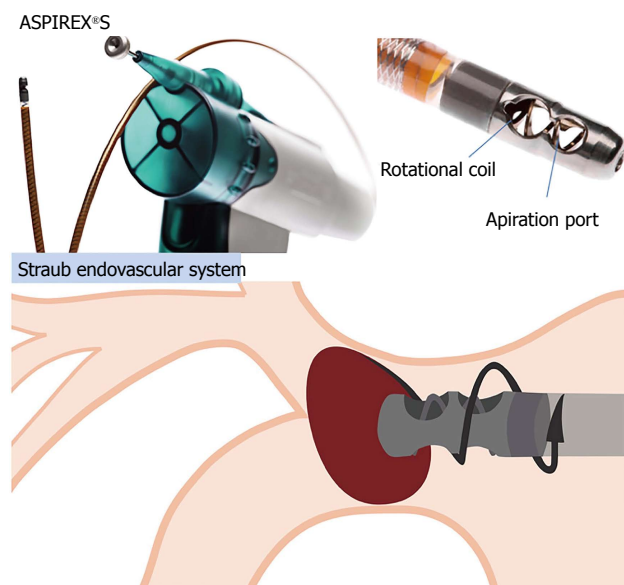
The simplest and most widespread technique is the use of pigtail catheters to fragment the thrombus by continuous rotation of the catheter<sup>[42]</sup>. The proximal fragmentation of the thrombus leads to distal embolization of smaller thrombi (Figure 1), however some authors have reported pulmonary hypertension with the use of this technique<sup>[43]</sup>; other authors or many years had shown the contrary<sup>[8,34,44,45]</sup>. Other devices like balloon catheters of different sizes are inflated and deflated successively for the fragmentation of the thrombi. The aspiration of thrombi located in the pulmonary arteries can also be attempted with aspiration of large caliber catheters (8 French or more)<sup>[14]</sup>. All of them are used in combination with locally administered fibrinolytic agents through an intra-thrombus catheter. The great advantage of these devices although of dubious effectiveness, is that they are simple to use and available at a low price (Figure 2).

The mechanical devices of thrombectomy or endovascular aspiration can be classified by their mechanism of action in: Rheolytic, rotational, aspiration and fragmentation (Table 3)<sup>[39]</sup>.

The AngioJet (Boston Scientific Voisins-le-Bretonneux, France) rheolytic system is a thrombectomy designed to aspirate the thrombus using the Venturi-Bernoulli effect. With high-pressure jets and velocity in the distal holes of the system, it creates a zone of low pressure and a suction effect. The system



**Figure 2** The great advantage of these devices although of dubious effectiveness, is that they are simple to use and available at a low price. A, B: Pulmonary angiography and CT angiography, of a 37-year-old male patient diagnosed with a massive pulmonary embolism; C: Catheter drug therapy, and mechanical thrombolysis; D, E: Schematic representation of mechanical thrombolysis and the infusion of fibrinolytic agents through the pigtail catheter; F: Pulmonary angiography after 24 h of perfusion with 100000.00 UI/h of urokinase, showing no residual occlusion.



**Figure 3** Aspirex<sup>®</sup>S by Straub Endovascular System. Mechanism of thrombectomy in which has a screw that rotates inside the catheter lumen, and this spiral movement is generated by an active motor that produces a thrombus aspiration.

has been associated with multiple complications including bradycardia, blockage, hemoglobinuria, renal insufficiency, severe hemoptysis, even procedural death<sup>[29]</sup>, which the FDA advises against its use as the first therapeutic option in PE<sup>[32,46]</sup>.

The Helix Clot Buster (Medtronic Minneapolis, United States), formerly known as the Amplatz thrombectomy

device, is an FDA-approved device for the endovascular treatment to treat dialysis grafts and AV fistulas, but hasn't been used for thrombectomy in PE. It is a reinforced polyurethane catheter of 7 Fr with lengths from 75 to 120 cm. At its distal end it has a metal impeller that is connected to a motor that rotates more than 140000 rpm, which generates a pressure of 30-35 psi that allows the suction of the thrombus<sup>[33]</sup>.

Two relatively new devices are Aspirex and Rotarex (Straub, Wangs, Switzerland). The Aspirex catheter acts as the archimedean screw, that rotates inside the catheter lumen; this spiral mechanism is connected to an active motor producing a thrombus aspiration. A catheter system transports the aspirated material to a manifold. Its clinical results are promising but there are no controlled studies that can support it (Figure 3)<sup>[18]</sup>.

The Indigo mechanical aspiration system (Penumbra Alameda, United States) is an aspiration thrombectomy catheter system. A large caliber (8 Fr) catheter with dirigible and soft tip, allows easy aspiration of the thrombi housed in the pulmonary arteries due to the great suction power of the suction pump. Several studies are being performed to evaluate safety and efficacy of this device (Figure 4).

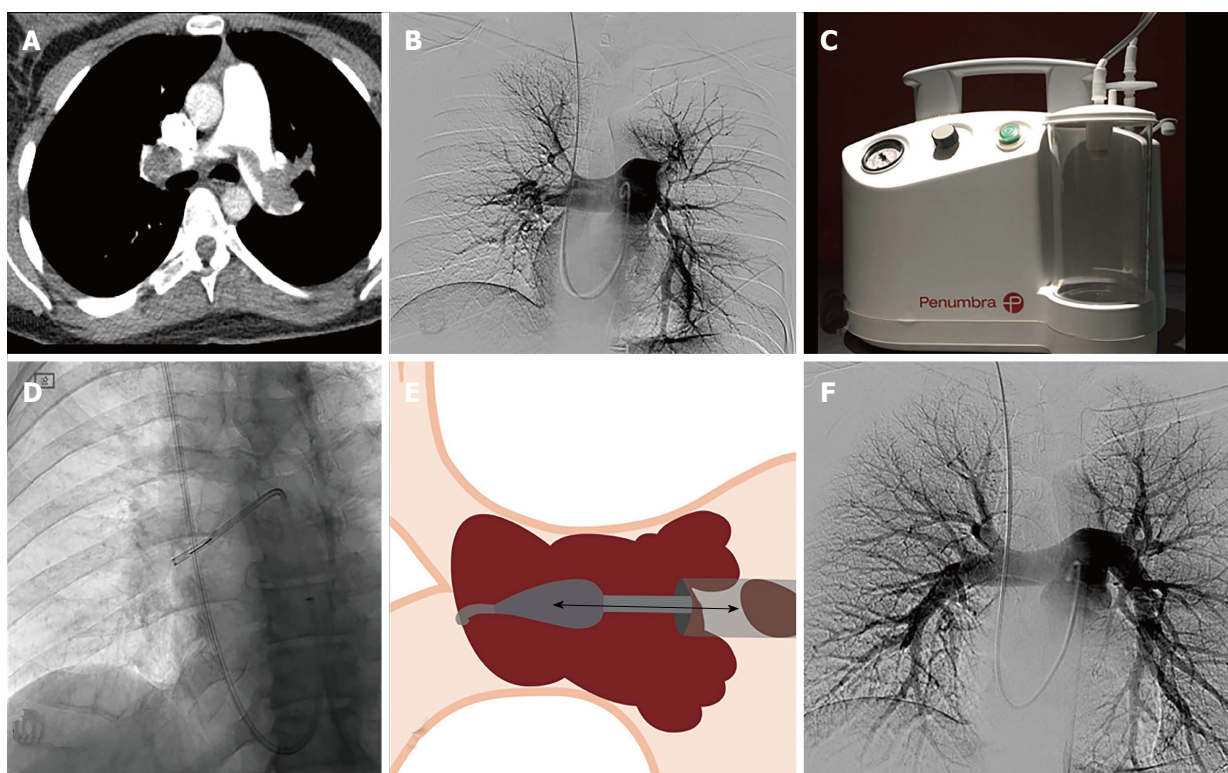
The EKOSonic system (Ekosonic endovascular System BTG Riverside Way, Watchmoor Park, United Kingdom) is the only device approved by the FDA to treat PE. This system generates an acoustic pulse fibrinolytic agent, which have shown satisfactory results to treat massive and submassive PE. The catheter lodges in its interior a sophisticated catheter with an



**Table 3** Fragmentation and aspiration devices used in the endovascular treatment of pulmonary embolism

Endovascular mechanisms of thrombectomy and thrombolysis	Rheolytic	Rotational	Aspiration	Fragmentation	Ultrasound
Devices	Angio Jet	Rotarex	Indigo	Fogarty arterial balloon embolectomy catheter	Ekos Sonic
	Boston Scientific	Aspirex Straub Medical	Penumbra	Edwards	BTG
	Hydrolyzer Cordis			Pig-tail Catheter Cook Medical	
Mechanism	Pressurized saline or fibrinolytic agent injection through the catheter in the distal tip, and the remaining fragmented thrombus is aspirated	High-speed rotation coil within the catheter, creating a negative pressure and aspiration of the thrombus	Aspiration pump that provides a high negative pressure of suction with a guide-wire (separator) to create fragmentation of the thrombus	Performing balloon sweeps or manually rotation of the standard Pig-tail to fragment the thrombus	Ultrasound emitting catheter localized within the thrombus to generate an acoustic field creating a more lytic dispersion of the drug infused

Modified from Barjaktarevic *et al*<sup>[39]</sup>.

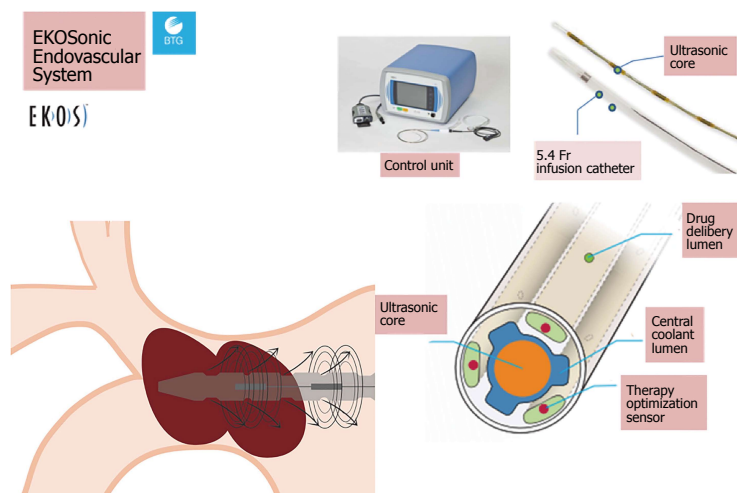


**Figure 4** The Indigo mechanical aspiration system (Penumbra Alameda, United States) is an aspiration thrombectomy catheter system. A, B: Pulmonary angiography and CT angiography, of a 37-year-old male patient diagnosed with a massive pulmonary embolism, 24-year-old female patient diagnosed with massive pulmonary embolism; C-F: Treated with CAT8 and SEP8 Indigo System® by PENUMBRA and catheter directed therapy with Pig-tail catheter with an infusion of 1200000.00 UI urokinase administered in 12 h. CT: Computed tomography.

ultrasonic core to effectively target an entire clot. This catheter uses two systems, the ultrasound and the infusion of the fibrinolytic agent. It consists of a 5.4 Fr catheter and has a functional distal tip ranging from 6 to 50 cm in length<sup>[41]</sup>. However, acoustic field catheters may accelerate dispersion, clinical advantage vs standard infusion catheters is unclear and unproven (Figure 5).

## RESULTS OF ENDOVASCULAR TECHNIQUES FOR THE TREATMENT OF PE

There are few randomized studies comparing both types of fibrinolytic administration (systemic vs CDT)<sup>[47]</sup>. The first study on which the ACCP recommendations



**Figure 5** EKOSonic Endovascular System by BTG. Specialized catheter that lodges in its interior a sophisticated mechanism that has an ultrasonic core to effectively target an entire clot producing thrombolysis effect, and also helps the infusion of the fibrinolytic agent work faster and more efficient.

are based, was published by Verstraete *et al.*<sup>[48]</sup>. In this study, 34 patients were treated with local or systemic thrombolysis and did not observe significant differences between the two groups in terms of efficacy and complications. It should be noted that in the CDT group, the fibrinolytic agent was administered from the catheter located in a non intra-thrombus approach within the pulmonary artery. The meta-analysis published in 2008 about 35 studies, indicates that 594 patients with PE were treated with CDT and of them 67% received intra-thrombotic thrombolysis during CDT<sup>[31]</sup>. Treatment with CDT with or without thrombolysis produced a clinical success of 86.5% (356/535). Similar results have now been obtained by combining local fibrinolytic agent with thrombus fragmentation or aspiration<sup>[8,49]</sup>. PERFECT, a multicenter trial with a total of 101 patients were treated with CDT and achieved a clinical success of 85.7% of the patients diagnosed with massive PE and 97.3% in submassive PE<sup>[9]</sup>. The use of new devices for fragmentation and/or aspiration of the thrombi can improve these results. The use of ultrasound through a 5.4 Fr catheter with infusion of fibrinolytic leads to rapid lysis of the thrombi located in the pulmonary artery<sup>[40,50,51]</sup>. Seattle II, a prospective study of 150 patients diagnosed with massive or submassive PE using EKO-sonic and a low dose of r-TPA through CDT, reduced the RV/LV ratio measured with CT by 25% in 48 h, showed a 30% improvement of the systolic pressure and another 30% in the pulmonary artery obstruction<sup>[41]</sup>. These results, however, according to several authors, do not represent significant differences with those obtained by the standard CDT<sup>[49,52]</sup>.

## COMPLICATION

In a randomized study of 1006 patients with submassive PE the risk of intracranial hemorrhage also with systemic thrombolysis is 3%-5% in the various studies<sup>[3,53]</sup>. Other complications have been described such as: Bradyarrhythmia, cardiac tamponade, rupture or dissection of the pulmonary arteries, severe

hemoptysis, renal failure and hemoglobinuria. Major complications (major bleeding and death) ranged from 0%-3%<sup>[9,45,49]</sup>. A meta-analysis of PE treated with CDT had a 2.4% of major complications and 7.9% of minor complications<sup>[29]</sup>.

## CONCLUSION

CDT is an accepted therapeutic technique for the treatment of acute massive PE and cases of submassive PE with RV dysfunction or failure. However it requires a well-trained medical and interventional team to achieve best results. Further clinical studies are needed to analyze the CDT protocol for massive and submassive PE, define which submassive PE patients should be treated with early CDT, and determine if early CDT treatment can decrease the long-term risk of developing chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

## REFERENCES

- 1 **Cushman M**, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; **117**: 19-25 [PMID: 15210384]
- 2 **Cohen AT**, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; **98**: 756-764 [PMID: 17938798]
- 3 **Goldhaber SZ**, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet* 1999; **353**: 1386-1389 [PMID: 10227218]
- 4 **Piazza G**, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest* 2005; **128**: 1836-1852 [PMID: 16162794]
- 5 **Dudzinski DM**, Giri J, Rosenfield K. Interventional Treatment of Pulmonary Embolism. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; **10**: e004345 [PMID: 28213377 DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004345]
- 6 **Keaton C**, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; **149**: 315-352 [PMID: 26867832 DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026]

- 7 **Emmerich J**, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; **96**: 251-257 [PMID: 16953264]
- 8 **de Gregorio MA**, Laborda A, de Blas I, Medrano J, Mainar A, Oribe M. Endovascular treatment of a haemodynamically unstable massive pulmonary embolism using fibrinolysis and fragmentation. Experience with 111 patients in a single centre. Why don't we follow ACCP recommendations? *Arch Bronconeumol* 2011; **47**: 17-24 [PMID: 21208705 DOI: 10.1016/j.arbres.2010.08.004]
- 9 **Kuo WT**, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest* 2015; **148**: 667-673 [PMID: 25856269 DOI: 10.1378/chest.15-0119]
- 10 **Zuin M**, Kuo WT, Rigatelli G, Daggubati R, Vassiliev D, Roncon L. Catheter-directed therapy as a first-line treatment strategy in hemodynamically unstable patients with acute pulmonary embolism: Yes or no? *Int J Cardiol* 2016; **225**: 14-15 [PMID: 27694031 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.104]
- 11 **Pelliccia F**, Schiariti M, Terzano C, Keyhani AM, D'Agostino DC, Speziale G, Greco C, Gaudio C. Treatment of acute pulmonary embolism: update on newer pharmacologic and interventional strategies. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 410341 [PMID: 25025049 DOI: 10.1155/2014/410341]
- 12 **Reekers JA**, Baarslag HJ, Koolen MG, Van Delden O, van Beek EJ. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; **26**: 246-250 [PMID: 14562972]
- 13 **Wood KE**. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; **121**: 877-905 [PMID: 11888976]
- 14 **Kuo WT**. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**: 167-179.e4; quiz 179 [PMID: 22192633 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.10.012]
- 15 **ten Wolde M**, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 1685-1689 [PMID: 15302640]
- 16 **Piazza G**, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Vasc Med* 2010; **15**: 419-428 [PMID: 20926501 DOI: 10.1177/1358863X10380304]
- 17 **Furlan A**, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, Fetzer DT, Saul M, Roberts MS, Bae KT. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology* 2012; **265**: 283-293 [PMID: 22993221]
- 18 **Kucher N**, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1777-1781 [PMID: 16087827]
- 19 **PIOPED Investigators**. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; **263**: 2753-2759 [PMID: 2332918]
- 20 **Jarrett H**, Bashir R. Interventional Management of Venous Thromboembolism: State of the Art. *AJR Am J Roentgenol* 2017; **208**: 891-906 [PMID: 28225642 DOI: 10.2214/AJR.16.17064]
- 21 The UKEP study: multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. The UKEP Study Research Group. *Eur Heart J* 1987; **8**: 2-10 [PMID: 3545842]
- 22 **Meneveau N**, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1057-1063 [PMID: 9562007]
- 23 **Meneveau N**, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997; **18**: 1141-1148 [PMID: 9243149]
- 24 **De Gregorio MA**, Gamboa P, Bonilla DL, Sanchez M, Higuera MT, Medrano J, Mainar A, Lostalé F, Laborda A. Retrieval of Gunther Tulip optional vena cava filters 30 days after implantation: a prospective clinical study. *J Vasc Interv Radiol* 2006; **17**: 1781-1789 [PMID: 17142708]
- 25 **Lee MJ**, Valenti D, de Gregorio MA, Minocha J, Rimon U, Pellerin O. The CIRSE Retrievable IVC Filter Registry: Retrieval Success Rates in Practice. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; **38**: 1502-1507 [PMID: 25933644 DOI: 10.1007/s00270-015-1112-5]
- 26 **PREPIC Study Group**. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; **112**: 416-422 [PMID: 16009794]
- 27 Inferior Vena Cava (IVC) Filters: Initial Communication: Risk of Adverse Events with Long Term Use [Internet]. [accessed 2017 May 27]. Available from: URL: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023081037/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm221707.htm>
- 28 **Arous EJ**, Messina LM. Temporary Inferior Vena Cava Filters: How Do We Move Forward? *Chest* 2016; **149**: 1143-1145 [PMID: 27012891 DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.015]
- 29 **Kuo WT**, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; **20**: 1431-1440 [PMID: 19875060 DOI: 10.1016/j.jvir.2009.08.002]
- 30 **Schmitz-Rode T**, Kilbinger M, Günther RW. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; **21**: 199-204 [PMID: 9626434]
- 31 **Kuo WT**, van den Bosch MA, Hofmann LV, Louie JD, Kothary N, Sze DY. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest* 2008; **134**: 250-254 [PMID: 18682455 DOI: 10.1378/chest.07-2846]
- 32 **Kuo WT**, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed intervention for acute pulmonary embolism: a shining saber. *Chest* 2008; **133**: 317-318; author reply 318 [PMID: 18187767 DOI: 10.1378/chest.07-2278]
- 33 **Uflacker R**, Strange C, Vujic I. Massive pulmonary embolism: preliminary results of treatment with the Amplatz thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol* 1996; **7**: 519-528 [PMID: 8855528]
- 34 **Fava M**, Loyola S, Huete I. Massive pulmonary embolism: treatment with the hydrolyser thrombectomy catheter. *J Vasc Interv Radiol* 2000; **11**: 1159-1164 [PMID: 11041472]
- 35 **Siablis D**, Karnabatidis D, Katsanos K, Kagadis GC, Zabakis P, Hahalis G. AngioJet rheolytic thrombectomy versus local intrapulmonary thrombolysis in massive pulmonary embolism: a retrospective data analysis. *J Endovasc Ther* 2005; **12**: 206-214 [PMID: 15823068 DOI: 10.1583/04-1378.1]
- 36 **Yoshida M**, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Kurisu S, Kusano KF, Ohe T. Novel percutaneous catheter thrombectomy in acute massive pulmonary embolism: rotational bidirectional thrombectomy (ROBOT). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; **68**: 112-117 [PMID: 16755594 DOI: 10.1002/ccd.20747]
- 37 **Chamsuddin A**, Nazzal L, Kang B, Best I, Peters G, Panah S, Martin L, Lewis C, Zeinati C, Ho JW, Venbrux AC. Catheter-directed thrombolysis with the Endowave system in the treatment of acute massive pulmonary embolism: a retrospective multicenter case series. *J Vasc Interv Radiol* 2008; **19**: 372-376 [PMID: 18295696 DOI: 10.1016/j.jvir.2007.10.019]
- 38 **Liu S**, Shi HB, Gu JP, Yang ZQ, Chen L, Lou WS, He X, Zhou WZ, Zhou CG, Zhao LB, Xia JG, Li LS. Massive pulmonary embolism: treatment with the rotarex thrombectomy system. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; **34**: 106-113 [PMID: 20454793 DOI: 10.1007/s00270-010-9878-y]
- 39 **Barjaktarevic I**, Friedman O, Ishak C, Sista AK. Catheter-directed clot fragmentation using the Cleaner™ device in a patient presenting

- with massive pulmonary embolism. *J Radiol Case Rep* 2014; **8**: 30-36 [PMID: 24967017 DOI: 10.3941/jrcr.v8i2.1455]
- 40 **Garcia MJ.** Endovascular Management of Acute Pulmonary Embolism Using the Ultrasound-Enhanced EkoSonic System. *Semin Intervent Radiol* 2015; **32**: 384-387 [PMID: 26622102 DOI: 10.1055/s-0035-1564707]
- 41 **Piazza G,** Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ; SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; **8**: 1382-1392 [PMID: 26315743 DOI: 10.1016/j.jcin.2015.04.020]
- 42 **Schmitz-Rode T,** Janssens U, Duda SH, Erley CM, Günther RW. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 375-380 [PMID: 10933345]
- 43 **Nakazawa K,** Tajima H, Murata S, Kumita SI, Yamamoto T, Tanaka K. Catheter fragmentation of acute massive pulmonary thromboembolism: distal embolisation and pulmonary arterial pressure elevation. *Br J Radiol* 2008; **81**: 848-854 [PMID: 18941044 DOI: 10.1259/bjr/93840362]
- 44 **de Gregorio MA,** Fava M. [Fragmentation and fibrinolysis in pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol* 2001; **37**: 513 [PMID: 11734143]
- 45 **De Gregorio MA,** Gimeno MJ, Mainar A, Herrera M, Tobio R, Alfonso R, Medrano J, Fava M. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2002; **13**: 163-169 [PMID: 11830622]
- 46 **Kuo WT,** Hofmann LV. Drs. Kuo and Hofmann respond. *J Vasc Interv Radiol* 2010; **21**: 1776-1777 [DOI: 10.1016/j.jvir.2010.08.001]
- 47 **Macovei L,** Presura RM, Arsenescu Georgescu C. Systemic or local thrombolysis in high-risk pulmonary embolism. *Cardiol J* 2015; **22**: 467-474 [PMID: 25563712 DOI: 10.5603/CJ.a2014.0103]
- 48 **Verstraete M,** Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, Marbet GA, Mombaerts P, Olsson CG. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; **77**: 353-360 [PMID: 3123091]
- 49 **Liang NL,** Chaer RA, Marone LK, Singh MJ, Makaroun MS, Avgerinos ED. Midterm outcomes of catheter-directed interventions for the treatment of acute pulmonary embolism. *Vascular* 2017; **25**: 130-136 [PMID: 27271537 DOI: 10.1177/1708538116654638]
- 50 **Ozmen C,** Deniz A, Akilli RE, Deveci OS, Cagliyan CE, Aktas H, Celik AI, Akpınar AA, Disel NR, Balli HT, Hanta İ, Demir M, Usal A, Kanadasi M. Ultrasound Accelerated Thrombolysis May Be an Effective and Safe Treatment Modality for Intermediate Risk/Submassive Pulmonary Embolism. *Int Heart J* 2016; **57**: 91-95 [PMID: 26673444 DOI: 10.1536/ihj.15-271]
- 51 **Teleb M,** Porres-Aguilar M, Rivera-Lebron B, Ngamdu KS, Botrus G, Anaya-Ayala JE, Mukherjee D. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis: A Novel and Promising Endovascular Therapeutic Modality for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Angiology* 2016; **68**: 494-501 [PMID: 27609936]
- 52 **Tafur AJ,** Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; Epub ahead of print [PMID: 27481877 DOI: 10.1177/1076029616661414]
- 53 **Fiumara K,** Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 127-129 [PMID: 16377297]

**P- Reviewer:** Gao BL, Pereira-Vega A, Schoenhagen P, Tawfik MM  
**S- Editor:** Song XX **L- Editor:** A **E- Editor:** Lu YJ





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Telephone: +1-925-223-8242  
Fax: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
Help Desk: <http://www.f6publishing.com/helpdesk>  
<http://www.wjgnet.com>

