



UAI

Universidad Abierta Interamericana

TEMA:

EVOLUCIONINTRAHOSPITALARIA Y A 12 MESES DE PACIENTES
INTERNADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
CARDIOLOGICOS DEL HOSPITAL UAI CON DIAGNOSTICO DE EMBOLIA
PULMONAR

AUTOR

MD. Isaac José Parada Buenaventura

TUTOR

Dr. Gabriel P. Baztarrica

Trabajo final para optar por el título de Especialista en Cardiología

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Octubre 2019

**UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA FACULTAD DE MEDICINA
Y CIENCIAS DE LA SALUDESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA**

Este Trabajo de Graduación cuya autoría corresponde al MEDICO ISAAC JOSE PARADA BUENAVENTURA, ha sido aprobado, luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado Nominado por la Escuela de Medicina como requisito parcial para optar por el título de Especialista en Cardiología

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

SECRETARIO

CERTIFICADO DEL TUTOR

EN MI CALIDAD DE TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

CERTIFICO QUE:

HE DIRIGIDO Y REVISADO EL TRABAJO DE TITULACIÓN DE POSGRADO PRESENTADO POR EL MEDICO ISAAC JOSE PARADA BUENAVENTURA CON DNI 94689101 CUYO TEMA DE TRABAJO DE TITULACIÓN ES ‘EVOLUCION INTRAHOSPITALARIA Y A 12 MESES DE PACIENTES INTERNADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOLOGICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO UAI CON DIAGNOSTICO DE EMBOLIA PULMONAR’.

REVISADA Y CORREGIDA QUE FUE EL TRABAJO DE TITULACIÓN, SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD, LO CERTIFICO:

DR. GABRIEL PEREZ BAZTARRICA
CARDIOLOGO
TUTOR

AGRADECIMIENTO

De todo corazón y lleno de sinceridad expreso gratitud en primer lugar a Dios por encaminarme a estos rumbos y mantenerme siempre con Fé de lograr el objetivo por el que vine; expreso gratitud a papá, mamá, hermanos, hija y otros familiares...eternamente agradecido con ustedes: ***Evolet, Uberto y Mariana, Paul, Paola, Jocelyn, Gonzalo y Paula***, porque fueron un apoyo en todo momento incluso en los más difíciles estando lejos me hicieron sentirlos a mi lado, gracias porque directamente conmigo y con mi hija o indirectamente de algún modo cualquiera estuvieron allí sin darse cuenta inclusive,

a ustedes muchas gracias!!

Expreso también gratitud a quienes me formaron, a todos los que contribuyeron en dirigir de la mejor manera mi andar en los caminos de la especialidad y de la vida.

Hago sobresaliente mi gratitudal Dr. Gabriel P. Baztarrica quien dedicó paciencia y tiempo importante de sí en el desarrollo del presente trabajo.

A ti Argentina por la oportunidad brindada, de corazón Muchas Gracias.

DEDICATORIA

Solo a ti *Evolet*, sin saberlo, sin darte cuenta, significas siempre mi aliento, mi esperanza, mi vida...

...a ti mi amor este trabajo te lo dedico.

INTRODUCCION

En los últimos 10 años, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han establecido como la primera causa de muerte alrededor del mundo, en el año 2013 las ECV de manera estimativa causaron 17.3 millones de muertes y 330 millones de personas con discapacidad funcional ajustada a los años de vida(1).

La enfermedad tromboembólica venosa más conocida como Tromboembolia venosa (TEV) engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), misma que se define como la obstrucción completa o parcial de la arteria pulmonar o sus ramas por material originado en otro lugar(2).

La EP aguda es la presentación clínica más grave de la TEV. Dado que la EP es en la mayoría de los casos, consecuencia de la TVP, la mayor parte de los datos existentes sobre sus factores de riesgo y su historia natural derivan de estudios que han examinado la TEV en conjunto.

La epidemiología de la EP es difícil de determinar, ya que puede permanecer asintomática o ser un hallazgo casual(3) y en algunos casos, la primera manifestación de la EP puede ser la muerte súbita(4,5); es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia anual global de 100-200/100.000 habitantes. La TEV puede ser mortal en la fase aguda o conducir a enfermedad crónica y discapacidad pero a menudo también es prevenible(6).

En general, la EP es una causa importante de mortalidad, morbilidad y hospitalización en Europa. Según se estima con base en un modelo epidemiológico, más de 317.000 muertes estuvieron relacionadas con la TEV en seis países de la Unión Europea (con una población total de 454,4 millones) en 2004. De estos casos, un 34% se presentó con muerte súbita, y un 59% fue resultado de una EP que permaneció sin diagnosticar durante la vida; Solo un 7% de los pacientes que murieron fueron correctamente diagnosticados de EP(6). Se espera que en el futuro un número cada vez mayor de pacientes sean diagnosticados de EP.

La TEV podría aparecer en cualquier sujeto, sin embargo, algunos factores aumentan el riesgo de presentar esta afección. Las posibilidades son mayores en el caso de quienes tienen más de un factor de riesgo simultáneamente.

Se considera que la EP es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente y con el entorno. “Se produce” en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible en las últimas seis semanas a tres meses antes del diagnóstico(7) tales como cirugía, traumatismo, inmovilización, gestación, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal. También puede aparecer TEV en ausencia de cualquier factor de riesgo conocido.

El cáncer es un reconocido factor predisponente a TEV, el riesgo varía con los diferentes tipos de cáncer(8)(9); las neoplasias hemáticas, el cáncer de pulmón, gastrointestinal, pancreático y cerebral conllevan el riesgo más alto(tabla 1). Además, el cáncer es un potente factor de riesgo de muerte por cualquier causa después de un episodio agudo de TEV(10).

En mujeres fértiles, los anticonceptivos orales son el más frecuente factor que predispone a TEV(11). Cuando ocurre durante la gestación la EP es una causa importante de muerte materna(12). El riesgo es mayor en el tercer trimestre de la gestación y en las primeras 6 semanas a 3 meses después del parto, y es hasta 60 veces mayor que el de las mujeres no gestantes(12). La fertilización *in vitro* aumenta aún más el riesgo de TEV.

Para las mujeres posmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal, el riesgo de TEV varía ampliamente dependiendo de la formulación utilizada(13).

Se considera que la infección es motivo habitual de la hospitalización por TEV(14)(15)(16). La transfusión de sangre y los agentes estimuladores de la eritropoyesis también se asocian a mayor riesgo(15).

La EP es parte importante de la enfermedad cardiovascular, y factores de riesgo tales como tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus y especialmente la aterosclerosis aumentan su incidencia(17)(18). Mientras que el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca aumentan el riesgo de EP los pacientes con TEV tienen mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular(19).

El lecho pulmonar microvascular tiene la propiedad de filtrar cualquier tejido o material de aproximadamente 10 μ o mayor inclusive proveniente de la circulación venosa sistémica, incluyendo entre ellos grasa, aire, tumor, material séptico, fragmentos de órganos y material extraño. Esto puede resultar en la obstrucción del flujo de sangre, lesiones en el parénquima pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso(20).

Evidentemente se considera entonces que la EP es una patología de enfoque multidisciplinar entre las especialidades de neumología, cardiología, medicina interna, cuidados intensivos, radiología, hematología y cirugía cardiotorácica(21);según su ámbito clínico de procedencia, los médicos que se enfrentan a un paciente con EP pueden utilizar lenguajes diferentes y estrategias terapéuticas distintas.

Actualmente los cardiólogos y los especialistas en cuidados intensivos cardiovasculares se interesan cada vez más en conocer y combatir esta enfermedad, en el año 2014 la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) fue la primera en elaborar una guía de práctica clínica detallada sobre la tromboembolia pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica(21), mientras que, se cuenta con escaso material bibliográfico y evidencias respecto a la EP de material embolizante no trombótico.

El presente trabajo pretende describir las características clínicas y la evolución intrahospitalaria y a 12 meses de los pacientes internados con el diagnóstico de embolia pulmonar de tipo trombótico y no trombótico, además brindar una visión general de la patología, con la finalidad de mejorar el tratamiento, la expectativa y la calidad de vida de estos pacientes. Se tomará en consideración las directrices establecidas por la Sociedad Europea de Cardiología, guías y consensos de las Sociedad Argentina de Cardiología e incorpora diferentes artículos y publicaciones disponibles en la actualidad.

JUSTIFICACION

La EP es una causa importante de muerte a nivel mundial, sobrepasada solo por el accidente cerebrovascular (ACV) y el infarto agudo de miocardio (IAM)(22).

Es también frecuente causa de internación en unidades de cuidados intensivos cardiológicos; generalmente su etiología está dada por émbolos que se originan a partir de trombos venosos, y en menor frecuencia por otro tipo de material embolizante.

La EP no diagnosticada o no tratada puede ser mortal, en su forma aguda puede asociarse con disfunción del ventrículo derecho (VD), pudiendo generar arritmias, colapso hemodinámico, shock y muerte. Las personas que sobreviven a la EP tipo trombótica pueden sufrir el llamado síndrome post EP, caracterizado por restos trombóticos crónicos en las arterias pulmonares, disfunción persistente del VD, disminución de la calidad de vida y/o limitaciones funcionales crónicas de severidad variable.

Si bien hubo importantes mejoras en el diagnóstico y el tratamiento de la TEP aguda en los últimos años, se cuenta con poca evidencia en el tratamiento de embolia pulmonar producto de material embolizante no trombótico, así mismo, no se cuenta con datos respecto a la evolución a largo plazo de estos pacientes.

Se considera que las investigaciones a futuro deben estudiar nuevas opciones terapéuticas y mejores métodos para pronosticar las complicaciones alejadas y definir los parámetros a tomarse en cuenta para cada tipo de tratamiento.

En la EP aguda, arritmias o insuficiencia masiva del VD, o la combinación de ambas, puede causar un colapso hemodinámico agudo que conduzca a insuficiente flujo sanguíneo arterial a los órganos y, por último, muerte. Incluso tras el tratamiento exitoso, hasta el 10% de los sobrevivientes de episodios agudos de EP morirá en el curso de un año(22).

Dada la prevalencia de esta enfermedad, es notable que en contraste con el IAM y el ACV, haya poca evidencia de TEP, y respecto a la EP de tipo no trombótica se documentan escasas revisiones y reporte de casos.

El presente trabajo pretende describir la evolución intrahospitalaria y a 12 meses de pacientes con embolia pulmonar trombótica y no trombótica, a fines de determinar la mejor estrategia de manejo de estos casos en su etapa aguda para disminuir las complicaciones y limitantes funcionales inmediatas y a largo plazo.

OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL:

Describir la evolución intrahospitalaria y a 12 meses de pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar internados en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos del Hospital Universitario UAI durante el periodo comprendido entre los años 2004 y 2018.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar mortalidad total intrahospitalaria y a 12 meses de pacientes con EP tipo trombótico y no trombótico del hospital universitario UAI.
- Identificar los factores de riesgo de mayor prevalencia y peorevolución de los pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar.
- Identificar las complicaciones más prevalentes de los pacientes internados con diagnóstico de Embolia de Pulmón
- Definir patrones radiológicos más frecuentes en Angio Tomografía Computarizada de pacientes con Embolia Pulmonar no trombótica de UCIC del hospital UAI.
- Establecer el tiempo de estancia hospitalaria de pacientes internados con diagnóstico de embolia pulmonar

METODOLOGIA

TIPO DE INVESTIGACION

El presente se trata de un estudio de diseño observacional, descriptivo y analítico, de corte transversal con recuento retrospectivo de datos, basado en la evaluación de parámetros clínicos y de imagen realizados en pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar hospitalizados en área de cuidados intensivos cardiológicos del hospital universitario UAI almacenados en las historias clínicas y archivos digitales de esta institución.

POBLACION

Se estudió una cohorte de pacientes internados con diagnóstico de embolia pulmonar en unidad de cuidados intensivos cardiológicos de hospital UAI durante el periodo comprendido entre los años 2000 – 2018.

METODOS

Evaluación clínica

Se llevará a cabo la búsqueda en las historias clínicas de los pacientes de donde se obtendrán datos considerados relevantes, tales como: factores de riesgo, edad, sexo, tipo de material embolizante, tiempo de internación, complicaciones y comorbilidades.

Evaluación de Imagen

Se obtendrán datos de informes de Ecocardiografía, Angiotomografía y Doppler color de miembros inferiores de carpetas físicas y archivos digitales de historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio.

ANALISIS ESTADISTICO DE DATOS

Para el análisis de las variables se aplicó contraste de diferencia de proporciones en los grupos de estudio, trombóticos y no trombóticos. Esto debido a que la mayor parte de las variables son variables binarias.

Se calcularán las proporciones correspondientes y se hallaron estadísticas para la diferencia con contraste bilateral; se hallaron valores de p con las tablas de distribución normal.

MARCO TEORICO

EMBOLIA PULMONAR

La embolia pulmonar aguda (EP) es una enfermedad común y, en ocasiones, mortal. El enfoque de la evaluación debe ser eficiente y, al mismo tiempo evitar los riesgos de pruebas innecesarias para que la terapia pueda iniciarse rápidamente y evitar la posible morbilidad y mortalidad(23).

DEFINICION

Embolia Pulmonar se define como la obstrucción total o parcial de la arteria pulmonar principal o una de sus ramas por material (Trombo, tumor, aire, grasa o líquido amniótico) que originado en otras partes del cuerpo(2).

CLASIFICACION

La EP se puede clasificar de diferentes formas:

- **El patrón temporal de presentación:** Aguda, subaguda o crónica:
 - **Agudo:** Pacientes con EP aguda son los que desarrollan síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares.
 - **Subagudo:** Los signos y síntomas se presentan en los días o semanas posteriores al evento inicial.
 - **Crónico:** Cuando se desarrollan lentamente síntomas de hipertensión pulmonar durante muchos años, por ejemplo, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, (HTP-TEC).
- **La presencia o ausencia de estabilidad hemodinámica:** Hemodinámicamente inestable o estable.

Estas entidades se definen a continuación:

- **EP hemodinámicamente inestable**, también llamada "**masiva**" o "**de alto riesgo**" es aquella que produce hipotensión arterial, definiendo

esta hipotensión como una presión arterial sistólica <90 mmHg o una caída de la presión arterial sistólica de ≥ 40 mmHg desde el inicio durante un período mayor a 15 minutos o, estado de hipotensión que requiere vasopresores o apoyo inotrópico que no se explica por otras causas. Generalmente es causada por émbolos grandes que ocluyen arterias pulmonares principales o por numerosos émbolos pequeños que comprometen distintos territorios vasculares pulmonares(masiva). Por lo tanto, el término EP "masiva" no necesariamente describe el tamaño del embolo sino del efecto hemodinámico que este produce.

- **La EP hemodinámicamente estable** llamada "**submasiva**" o "**de riesgo intermedio**" si hay un aumento de presión del ventrículo derecho asociada o de "**bajo riesgo**" si no hay evidencia de aumento de presión del ventrículo derecho(2), se define como aquella que no cumple con la definición de EP hemodinámicamente inestable. Existe un espectro de severidad dentro de esta población que va desde pacientes que presentan EP con síntomas leves o son asintomáticos inclusive ("de bajo riesgo") hasta aquellos que presentan hipotensión leve o limítrofe que se estabiliza en respuesta a la terapia de fluidos.

La distinción entre EP masiva o submasiva es importante porque los pacientes hemodinámicamente inestables son más propensos a sufrir insuficiencia grave del ventrículo derecho, con alta mortalidad por shock obstructivo(2).

Es importante destacar que la muerte por EP masiva a menudo ocurre dentro de las primeras dos horas, y el riesgo permanece elevado hasta 72 horas después de su presentación clínica(2).

- **La ubicación anatómica:** Pudiendo estas ser: En silla de montar, lobar, segmentaria, subsegmentaria
 - La EP en silla de montar se aloja en la bifurcación de la arteria pulmonar principal, que se extiende hacia las arterias pulmonares principales derecha e izquierda, esta localización corresponde del 3 al 6 por ciento de los casos de EP(24):(25). Inicialmente se pensó que esta ubicación asociaba inestabilidad hemodinámica y muerte, sin embargo, estudios retrospectivos posteriores muestran que solo el 22% de estos pacientes presentaron inestabilidad hemodinámica, con una mortalidad alrededor del 5%(2).

La mayoría de los émbolos se mueven más allá de la bifurcación de la arteria pulmonar principal para alojarse distalmente en las ramas lobares, segmentarias o subsegmentarias de la arteria pulmonar, pudiendo haber afectación unilateral o bilateral.

- **La presencia o ausencia de síntomas:** Puede ser paciente sintomáticos o asintomáticos.
 - EP sintomática es la que causa síntomas que generalmente conducen a la confirmación radiológica.
 - EP asintomática se refiere al hallazgo incidental en estudios de imágenes (TC contrastadas realizadas por otro motivo) en un paciente sin síntomas.
- **El tipo de material embolizante:** Trombótico y no trombótico(20), los tipos de EP no trombótica descritos son:
 - **Embolia tumoral**, no es poco común, en las autopsias se presenta del 3 al 26% en tumores sólidos, en particular tienden a invadir las venas sistémicas los tumores hepatocelulares, de células renales, de mama, carcinoma de pulmón o condrosarcoma(Tabla 1). Suelen permanecer infradiagnosticados en la rutina clínica, incluso en estudios de imagen como la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La mayoría de los émbolos tumorales son microscópicos e implican arterias pulmonares subsegmentarias (PAs) y arteriolas, excepto el mixoma auricular derecho, carcinoma de células renales o condrosarcoma que pueden embolizar a las arterias pulmonares principales y segmentarias(26).

Los síntomas incluyen disnea progresiva e hipertensión pulmonar subaguda o presentación aguda clásica de EP. El diagnóstico, se presume por los micronódulos o los infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax (Imagen 1), puede confirmarse con biopsia o, en ocasiones, por aspiración citológica y estudio histológico de la sangre capilar pulmonar. En la TC, pueden presentar expansiones multifocales a veces mostrando un patrón de árbol en gemación, áreas de perfusión en mosaico, infarto pulmonar o incluso un patrón de pseudo-consolidación del parénquima pulmonar(imagen2)(20).

- **Embolia gaseosa**, causada por la introducción de cantidades de aire en las venas sistémicas o en las cavidades derechas del corazón que después se desplaza al sistema arterial pulmonar, la causa más común de embolia gaseosa es el cateterismo venoso central, especialmente en condiciones que disminuyen la presión intravenosa por debajo presión del aire ambiente, como por ejemplo la respiración forzada. El embolismo gaseoso también se puede asociar directamente con trauma de cabeza, cuello, tórax, abdomen o cirugía. En el trauma de cabeza y cuello, el aire entra en el sistema venoso debido a la presión inferior a la atmosférica frecuente en venas situadas por encima del corazón. Neumotórax, neumomediastino o fístula broncopulmonar-venosa pueden favorecer la entrada de aire en las venas sistémicas o arterias pulmonares. Su presentación puede ir desde ser asintomático hasta el colapso cardiovascular, dependiendo de la cantidad y la velocidad de entrada de aire según la posición del cuerpo. En personas sanas el volumen fatal se estima que es entre 100 y 500 ml de aire a 100 ml/segundo(20). La radiografía de tórax suele ser normal o muestra infiltrados pulmonares que reflejan edema pulmonar (imagen 3). La mayoría de los pacientes se recuperan con la administración de oxígeno suplementario al 100% y / o la terapia de oxígeno hiperbárico(20).
- **Embolia de líquido amniótico**: Esta ocurre cuando parte del líquido amniótico que contiene células o tejido del feto, penetra en el torrente sanguíneo de la madre y alcanza el árbol arterial pulmonar, los síntomas clínicos pueden aparecer de inmediato o hasta 48 horas posteriores al evento(20). Los signos cardinales son cianosis asociada a colapso cardiovascular, la aparición repentina de disnea, trastornos de la coagulación principalmente coagulación intravascular diseminada (CID) hasta en un 40% de los pacientes, y signos de irritabilidad del sistema nervioso central en 20%. La TC pulmonar puede mostrar signos de edema, la opacificación en vidrio esmerilado y nódulos centrolobulillares. La mortalidad materna es alta, 80 a 100%, de los cuales 25 - 50% mueren dentro de una hora de inicio de los síntomas. El diagnóstico se realiza generalmente por la aspiración de sangre con

escombros de líquido amniótico de la circulación pulmonar posmortem(20), el tratamiento corresponde a la compensación de fallos hematológico, hemodinámico y respiratorio.

- **Embolia grasa**, esta es causada por la introducción de partículas grasas o de médula ósea en el sistema venoso sistémico y después en las arterias pulmonares. Las causas incluyen fracturas de huesos largos, procedimientos ortopédicos, oclusión microvascular o necrosis de la médula ósea en pacientes con crisis drepanocíticas y, rara vez, modificación tóxica de lípidos séricos nativos o parenterales(26). La embolia grasa causa un síndrome pulmonar similar al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)(26), con hipoxemia grave de comienzo rápido a menudo acompañado por alteraciones neurológicas y exantema petequial. Se considera que la inmovilización temprana de las fracturas de los huesos largos y la cirugía, en lugar de la fijación externa disminuyen su incidencia(20)(26).
- **Embolia séptica**: Aparece cuando material infectado emboliza hacia el árbol arterial pulmonar(26). Puede ser secundaria a una endocarditis infecciosa derecha, vía venosa central infectada y/o un marcapasos infectado, flebitis séptica, síndrome de Lemierre, hidatidosis, osteomielitis, y el uso de drogas IV. El riesgo es particularmente alto en pacientes inmunocomprometidos(20).

En las imágenes inicialmente, aparecen opacidades nodulares en la radiografía de tórax, que pueden progresar a infiltrados periféricos y a émbolos (sobre todo los émbolos causados por *Staphylococcus aureus*)(26)(20)(imagen 4), pueden aparecer además nódulos pulmonares que muestran una distribución vascular y, a menudo necrosis central o cavitación. El “signo del Halo” puede estar asociado y sugiere hemorragia o un infarto pulmonar. El pseudoaneurisma micótico en ocasiones puede verse en la pared de nódulos cavitarios y será responsable de la hemoptisis(20).

Es causa cuadro clínico similar a la neumonía (fiebre, tos, producción de esputo, dolor torácico pleurítico, disnea, taquipnea y taquicardia) o sepsis (fiebre, hipotensión, oliguria, taquipnea, taquicardia y confusión)(26). El tratamiento consiste tratar la infección de base.

- **Embolia por cuerpo extraño**, causada por la introducción de material extraño en el sistema arterial pulmonar, en general por la inyección intravenosa de sustancias inorgánicas, como talco en los usuarios consumidores de heroína o mercurio elemental en pacientes con trastornos mentales, se han reportado casos de EP por polimetilmetacrilato posterior a cirugías ortopédicas. El manejo inmediato se basa en la presencia de síntomas y la localización del émbolo, recomendándose observación en los casos asintomáticos, anticoagulación de 3 a 6 meses en los sintomáticos o con émbolos centrales, y cirugía en los casos más graves(26).

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de la EP es difícil de determinar ya que puede permanecer asintomática o ser un hallazgo casual(3); en algunos casos la primera manifestación puede ser la muerte súbita(4,5).

Se estima que en la población general la incidencia de EP ha aumentado después de la introducción de la prueba del dímero D y la Angio TC en la década de 1990 (27):(28). Un análisis de datos estadísticos informó una duplicación en la incidencia de EP de 62 casos por 100,000 habitantes los cinco años previos a 1998 a 112 casos por 100,000 habitantes en los siete años posteriores a 1998(27). Otros estudios confirmaron tasas similares en el tiempo(29), sin embargo una base de datos canadiense informó una incidencia de 0,38 por 1000 personas por año, una tasa que parecía mantenerse estable entre 2002 y 2012 (28).

La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (56 frente a 48 por 100,000 respectivamente)(30):(31), esta aumenta con la edad, especialmente en mujeres (27). El uso de estatinas puede reducir la incidencia(32).

En los Estados Unidos, la EP representa aproximadamente 100.000 muertes anuales(30). En Europa alrededor de 300,000 muertes al año(33). En un análisis basado en datos de cinco países europeos, la mayoría de las muertes relacionadas con el TEV se debieron a la EP adquirida en el hospital y a la mayoría se les diagnosticó antemortem(3). Sin embargo, se piensa que muchas causas de muerte súbita

cardiovascular son secundarias a la EP, por lo que la mortalidad real atribuible a la EP es difícil de estimar.

La mortalidad global por EP es alta, se ha informado una mortalidad a 30 días y a 1 año del 4% y 13% respectivamente, con una tasa de letalidad que aumentó con la edad (28).

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad para los adultos afroamericanos son 50% más altas que las de los blancos, y a su vez las tasas de mortalidad de los blancos son 50% más altas que las de otras razas (asiática, india americana, etc.) (30).

FISIOPATOLOGIA

El principal trastorno desarrollado por la obstrucción parcial o completa de una o varias ramas del árbol arterial pulmonar es el aumento de la presión arterial pulmonar, lo que produce elevación de la presión de ventrículo derecho y en algunos casos asociando dilatación del mismo según la severidad de esta elevación de presión. El VD es una cavidad distensible y de pared delgada con buena tolerancia de sobrecarga de volúmenes, pero de poca capacidad a las sobrecargas de presión, y así, la HTAP dada por el aumento de resistencias vasculares pulmonares producto de obstrucción completa o parcial impone sobrecarga de presión al VD causando disfunción del mismo en grados de intensidad variable.

La patogenia de la tromboembolia pulmonar es similar a la que subyace a la generación de trombo (es decir, la tríada de Virchow). La tríada de Virchow consiste en estasis venosa, lesión endotelial y un estado de hipercoagulabilidad(2).

Se cree que la mayoría de los émbolos surgen de las venas proximales de las extremidades inferiores (ilíaca, femoral y poplíteas) y más del 50% de los pacientes con TVP tienen EP concurrente en la presentación. La TVP en venas de la pantorrilla rara vez emboliza al pulmón y dos tercios de los trombos de la vena de la pantorrilla se resuelven espontáneamente después de la detección(34)(35). Sin embargo, si no se trata, un tercio de la TVP puede extenderse hacia las venas proximales, donde tienen mayor

potencial de embolizar. La EP también puede surgir de la TVP en venas que no son de extremidades inferiores, incluidas las venas renales y de las extremidades superiores, aunque la embolización de estas venas es menos común(2).

La mayoría de los trombos se desarrollan en sitios de flujo disminuido en las venas de las extremidades inferiores, como las cúspides de las válvulas o las bifurcaciones. Sin embargo, también pueden originarse en venas con un flujo venoso más alto, incluida la vena cava inferior o las venas pélvicas.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica representa la base diagnóstica de EP, los síntomas incluyen dolor torácico, disnea (más frecuente), palpitaciones, síncope (lipotimia) y hemoptisis, y según su etiología es frecuente encontrar edema de las piernas, con dolor y rubefacción. Los signos clínicos son taquicardia, taquipnea (más frecuente), aumento de la presión venosa yugular y, en los casos más graves, signos de shock con cianosis e hipotensión.

La signo-sintomatología de EP no es lo suficientemente sensible ni específica como para diagnosticar o descartar la enfermedad en la mayoría de los casos. El empleo de una combinación de factores de riesgo, signos y síntomas podría ser mejor.

La EP comparte síntomas y signos con otras enfermedades, entre ellas el síndrome coronario agudo, la disección de la aorta torácica, el neumotórax y la neumonía, por esto en contexto y sospecha clínica de EP se utilizan scores de probabilidad diagnóstica, de estos los más utilizados son los modelos Wells, PISA y Ginebra (*tabla 3*).

Existen estudios complementarios utilizados en el diagnóstico de embolia pulmonar, sin embargo, su gran mayoría muestran sensibilidad y especificidad variable, siendo el Gold Standard la Angiografía Pulmonar, reservada para pacientes en los cuales el diagnóstico no puede ser establecido por métodos menos invasivos, y la sospecha diagnóstica persiste. Los métodos diagnósticos más utilizados son la evaluación clínica, electrocardiograma, gasometría arterial, pulsioximetría, ecocardiografía, biomarcadores cardíacos y Angiotomografía computarizada de tórax, estos pueden permitir la identificación de un gran porcentaje de pacientes con EP.

En la actualidad la Angiotomografía de tórax es la prueba más importante y que con más frecuencia se utiliza para el diagnóstico, esta permite una adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta el nivel segmentario (constituyen entre el 10% y el 30% de las embolias pulmonares), brinda información pronóstica, permite diferenciar otros procesos que podrían confundirse con esta entidad. Posee una Sensibilidad TC detector simple del 70% y una especificidad 80%. Mientras que TC multislice sensibilidad del 83% y una especificidad del 96%.

ESTRATIFICACION DE RIESGO

La estratificación adecuada del riesgo de los pacientes con EP aguda confirmada es importante para personalizar su tratamiento inicial. Las características de las manifestaciones iniciales, entre ellas la anamnesis del paciente y sus enfermedades concomitantes, la presencia y gravedad de la disfunción del VD son los principales determinantes pronósticos.

Según las recomendaciones de la *European Society of Cardiology* (ESC), los pacientes con disfunción del VD que produce reducción del gasto cardíaco, hipotensión arterial persistente y signos de hipoperfusión, se clasifican dentro de la categoría de alto riesgo de mortalidad (<5% de todos los pacientes con EP). Estos son los pacientes que más se beneficiarán con el tratamiento de reperfusión inmediata.

La mayoría de los pacientes llegan a la consulta sin inestabilidad hemodinámica y se los debe estratificar con dos clases de herramientas: criterios clínicos y detección de la disfunción del VD por estudios por imágenes y/o análisis de laboratorio.

Para los pacientes restantes de riesgo intermedio, se recomienda tratamiento intrahospitalario. Más aún, los pacientes con disfunción del VD y aumento de los biomarcadores de lesión miocárdica se pueden clasificar como de riesgo intermedio-alto y podrían necesitar monitoreo hemodinámico precoz y posiblemente tratamiento de reperfusión de rescate en caso de colapso hemodinámico.

Actualmente existen scores e índices de severidad de esta patología, siendo el más utilizados el “Índice de Severidad de Embolismo Pulmonar” (PESI) por sus siglas en inglés, este fue concebido como un instrumento de evaluación rápida para Servicios de Urgencias y Emergencias, con el fin principal de poder seleccionar aquellos pacientes que inicialmente podrían tener un bajo riesgo. Este instrumento calcula la mortalidad prevista a los 30 días basándose en hallazgos clínicos fácilmente determinables (*tabla4*).

TRATAMIENTO

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento anticoagulante es esencial para prevenir las complicaciones agudas y crónicas tras una EP aguda de tipo trombótica, entre ellas la EP recurrente, la TVP recurrente de las piernas (a menudo el origen de la EP) y el síndrome post EP.

Antes de la llegada de los anticoagulantes directos (ACOD) el tratamiento se iniciaba generalmente con heparina de bajo peso molecular, como tratamiento conjunto con inhibidores de la vitamina K, el inconveniente es la necesidad de controles frecuentes del índice normalizado internacional y múltiples ajustes de la dosis para asegurar que el fármaco esté dentro de los márgenes terapéuticos seguros.

Desde 2012 la introducción de los ACOD simplificó el tratamiento anticoagulante de la ETV, ya que estos se pueden administrar en dosis fijas sin necesitar monitoreo y tienen menos interacciones con otros medicamentos.

Los ACOD disponibles para el tratamiento de la EP son: Dabigatran, inhibidor específico de la trombina, y tres bloqueantes del factor Xa, apixaban, rivaroxaban and endoxaban. Los ACOD son tan eficaces como el tratamiento tradicional, pero se asocian con menos hemorragias importantes.

En relación con los pacientes tratados con AOVK, los tratados con ACOD tuvieron una reducción del 62% de hemorragias importantes en sitios críticos, como el cerebro o el pericardio y una reducción del 64% de hemorragias mortales.

Se deben excluir del tratamiento los pacientes con deterioro renal o hepático grave. Los ACOD están contraindicados en las embarazadas o las que están amamantando, ya que atraviesan la placenta y pasan a la leche materna. También están contraindicados en pacientes con síndrome antifosfolípídico y trombosis arterial.

Tratamiento de reperfusión

Este comprende la inducción de trombólisis sistémica mediante fibrinolíticos intravenosos, como el activador del plasminógeno tisular, para restablecer el flujo sanguíneo.

Las modalidades mecánicas y farmacomecánicas se pueden emplear para los pacientes con EP de alto riesgo, hemodinámicamente inestable, en quienes se considera que el riesgo de hemorragia es demasiado grande para recibir tratamiento fibrinolítico con dosis total.

Las recomendaciones actuales aconsejan el tratamiento de reperfusión inmediato en pacientes con EP de alto riesgo, siempre y cuando no haya contraindicaciones absolutas, como ACV reciente, hemorragia o cirugía importantes.

No se conocen bien los posibles efectos de la trombólisis sistémica sobre los resultados alejados de los pacientes tras una EP aguda. Se planteó que este tratamiento puede proteger a los pacientes del síndrome post EP. En un estudio prospectivo con 121 pacientes la trombólisis se asoció con tasas reducidas de hipertensión pulmonar a 28 meses.

Según las guías de ESC de 2019 y las de ACCP de 2016, la embolectomía quirúrgica o las intervenciones con catéter para extraer o disolver el trombo se deben considerar como opciones alternativas a la trombólisis sistémica en pacientes de alto riesgo que

necesitan tratamiento de reperfusión, pero tienen alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Puede ser necesario el apoyo circulatorio mecánico del ventrículo derecho en algunos pacientes con EP de alto riesgo. La oxigenación por membrana extracorpórea, que reemplaza temporariamente a la función cardíaca y pulmonar, se puede considerar para obtener la estabilización hemodinámica inicial, como puente para estabilizar al paciente antes de las intervenciones con catéter o mecánicas o en el posoperatorio.

La HPTEC se asocia especialmente con mala calidad de vida. En estos pacientes la calidad de vida se relaciona con el grado de capacidad funcional pulmonar. Cuando el tratamiento de la HPTEC es exitoso, la calidad de vida mejora, especialmente tras la endarterectomía pulmonar.

El diagnóstico de EP durante el embarazo es especialmente difícil. La prueba del dímero D no se ha evaluado para descartar EP y no hay guías para el diagnóstico de EP en la embarazada, por lo tanto, los médicos deben emplear una arteriografía por TC o una gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, que a menudo son de difícil interpretación. Ninguno de estos estudios por imágenes es ideal para la embarazada debido a la exposición a la radiación.

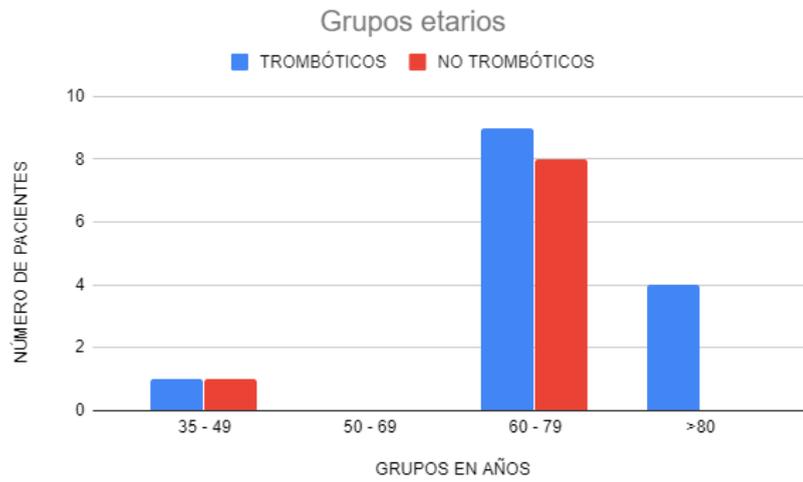
Pronóstico alejado

Pacientes y médicos deben tener conciencia de las complicaciones alejadas de la EP aguda. Se necesitan con urgencia investigaciones de calidad a fin de definir mejor la duración y la intensidad óptimas del seguimiento médico después de la EP y también para estrategias terapéuticas en todas las etapas del síndrome post-EP.

RESULTADOS

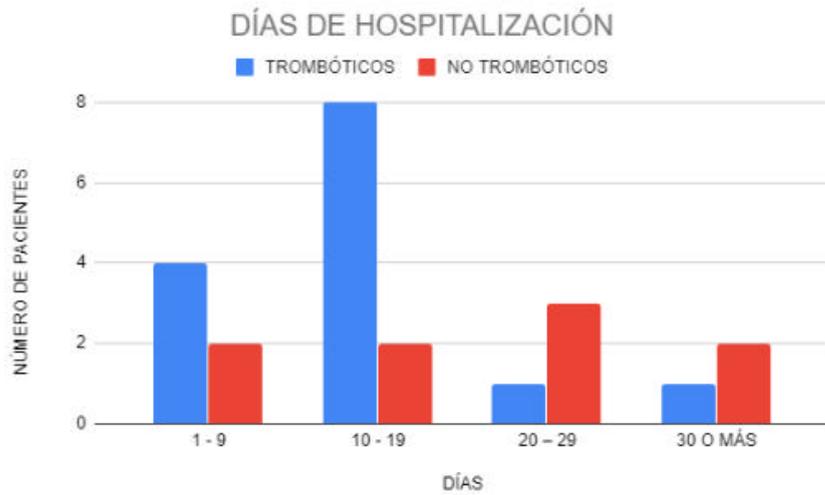
GRUPOS ETARIOS

GRUPOS EN AÑOS	TROMBÓTICOS	NO TROMBÓTICOS	SUBTOTALES
35 - 49	1	1	2
50 - 69			
60 - 79	9	8	17
>80	4	0	4
TOTAL	14	9	23



DIAS DE HOSPITALIZACION

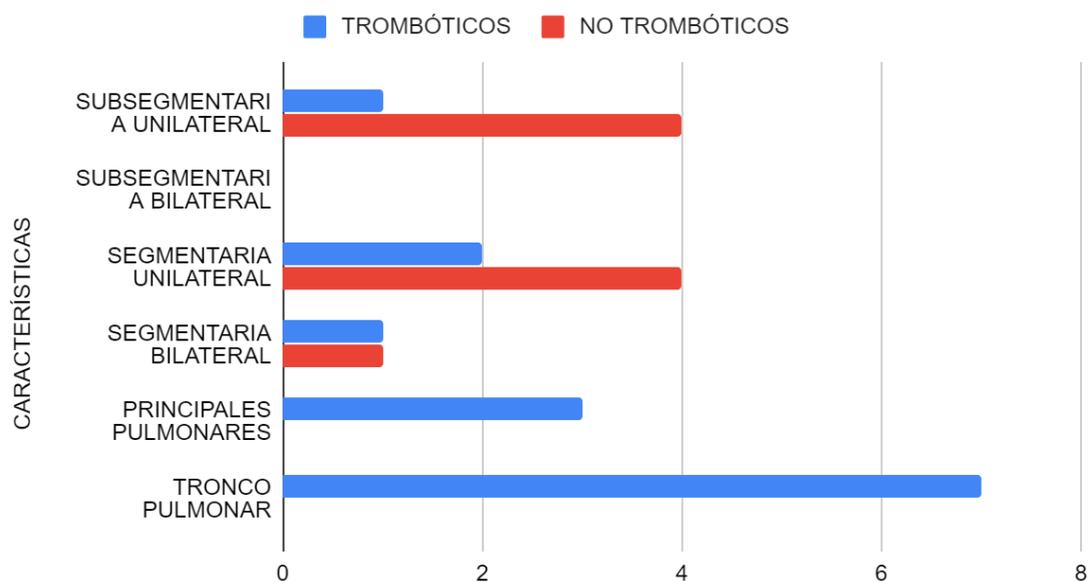
DÍAS	TROMBÓTICOS	NO TROMBÓTICOS	SUBTOTALES
1 - 9	4	2	6
10 - 19	8	2	10
20 - 29	1	3	4
30 O MÁS	1	2	3
TOTAL	14	9	23



CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS

CARACTERÍSTICAS	TROMBÓTICOS	NO TROMBÓTICOS	SUBTOTALES
SUBSEGMENTARIA UNILATERAL	1	4	5
SUBSEGMENTARIA BILATERAL	0	0	0
SEGMENTARIA UNILATERAL	2	4	6
SEGMENTARIA BILATERAL	1	1	2
PRINCIPALES PULMONARES	3	0	3
TRONCO PULMONAR	7	0	7
TOTALES	14	9	23

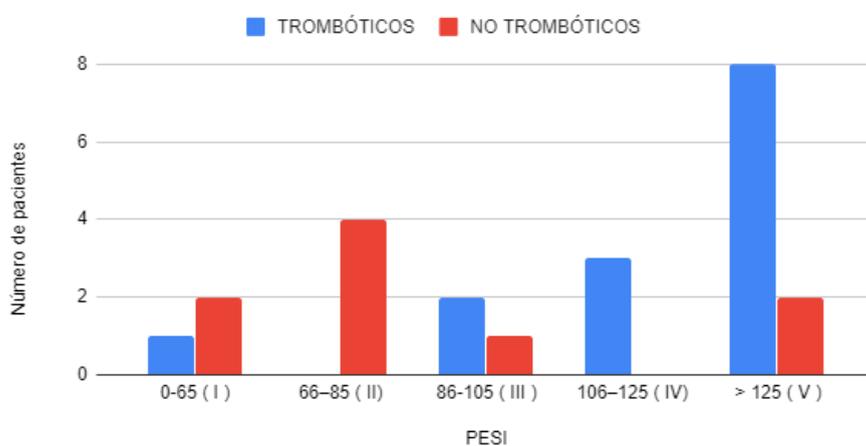
CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS



ÍNDICE DE SEVERIDAD DE EMBOLISMO PULMONAR (PESI)

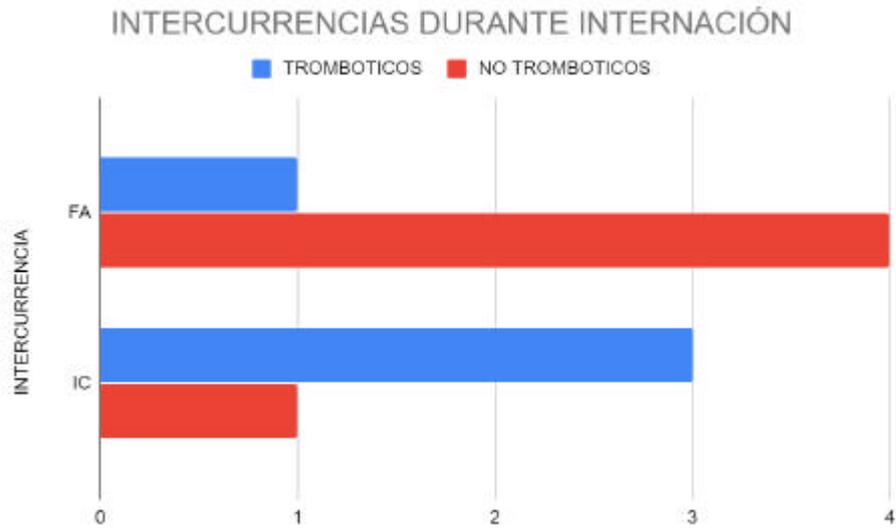
	TROMBÓTICOS	NO TROMBÓTICOS	SUBTOTALES
0-65 (I)	1	2	3
66-85 (II)	0	4	4
86-105 (III)	2	1	3
106-125 (IV)	3	0	3
> 125 (V)	8	2	10
TOTAL	14	9	23

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE EMBOLISMO PULMONAR (PESI)



COMPLICACIONES DURANTE INTERNACIÓN

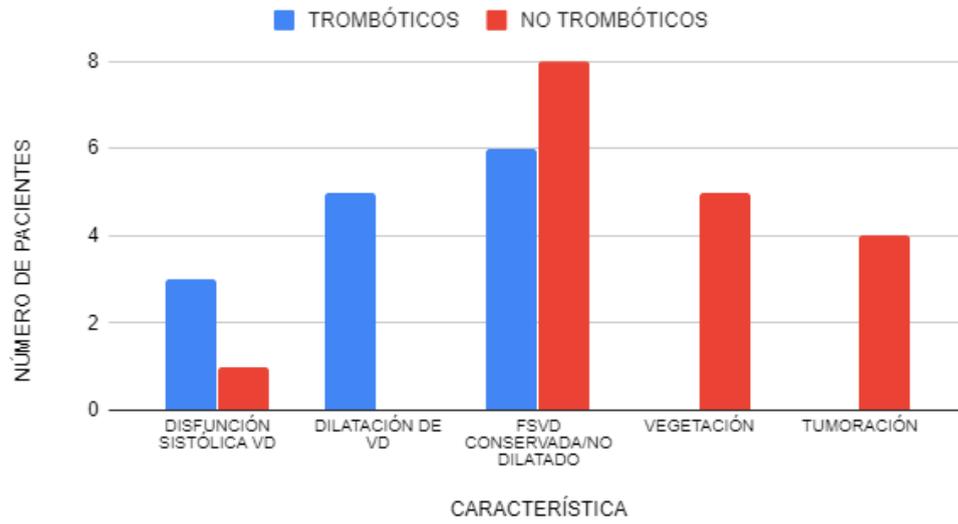
INTERCURRENCIA	TROMBOTICOS	NO TROMBOTICOS	TOTAL
FA	1	4	5
IC	3	1	4



CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS

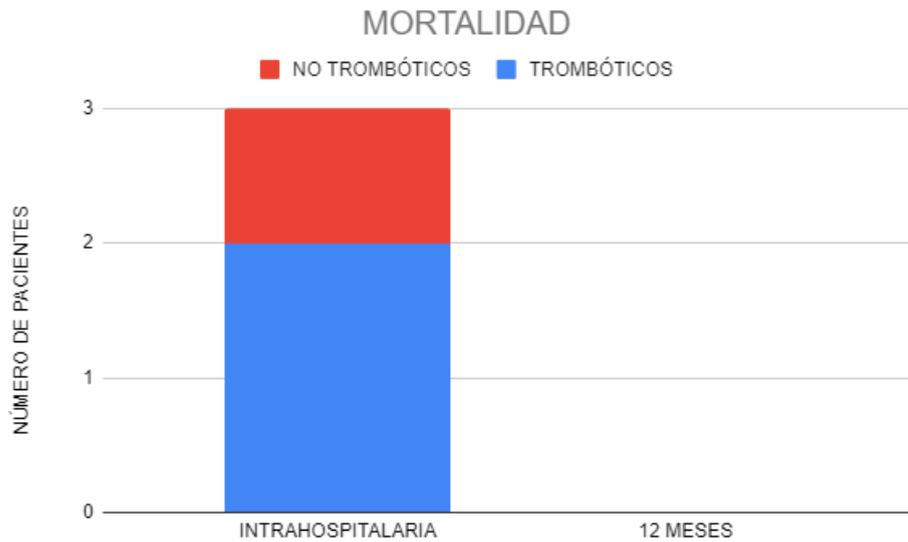
VARIABLES	TROMBÓTICOS	NO TROMBÓTICOS	SUBTOTALES
DISFUNCIÓN SISTÓLICA VD	3	1	4
DILATACIÓN DE VD	5	0	5
FSVD CONSERVADA/NO DILATADO	6	8	14
VEGETACIÓN	0	5	5
TUMORACIÓN	0	4	4

CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS



MORTALIDAD

	TROMBÓTICOS	NO TROMBÓTICOS	SUBTOTALES
INTRAHOSPITALARIA	2	1	3
12 MESES	0	0	0
TOTAL	2	1	3



CONCLUSIONES

- La mortalidad de los pacientes en ambos grupos de presento en su estancia intrahospitalaria, no existieron eventos mortales en el seguimiento a 12 meses.
- La incidencia de EP tanto Trombótica como No Trombótica presenta un marcado aumento en el grupo etario comprendido entre 60-79 años y el tiempo de internación más frecuente estuvo entre 10-19 días.
- Las características Angio-tomográficas presentes en los pacientes con EP trombótica en su gran mayoría se encontró compromiso de tronco arterial pulmonar, mientras que en el grupo No trombótico fue más frecuente el compromiso segmentario y subsegmentario unilateral.

- La severidad de la EP calculada por el score PESI discrimino a la mayoría de los pacientes con evento trombótico dentro del grupo de Alto-Riesgo, mientras que los pacientes no trombóticos se ubicaron en grupos de riesgo intermedio.
- Las complicaciones más frecuentes fueron, la fibrilación auricular en los pacientes con evento no trombótico, mientras que del grupo trombótico presentaron principalmente Insuficiencia Cardíaca aguda.
- Las características ecocardiográficas más relevantes fueron la presencia de tumor y vegetación en los pacientes no trombóticos, y el predominio de dilatación y disfunción del VD en los trombóticos.

Interrogantes hacia el futuro

Con el tiempo, el diagnóstico y el tratamiento de la EP aguda han progresado mucho. No obstante, aún quedan varios interrogantes para investigar. Por ejemplo:

Paciente asintomático, con ANGIOTC diagnóstica de EP.....¿Anticoagulados?

Pacientes con EP confirmada y riesgo bajo o intermedio-bajo.....¿Trombolisamos ?

Responder estos interrogantes permitirá progresar en el tratamiento personalizado que mejore el pronóstico de los pacientes a corto y a largo plazo.

ANEXOS

Tabla 1. Tumores malignos asociados con embolismo tumoral pulmonar

Mixoma auricular
Mama
Coriocarcinoma
Colon
Vesícula
Tumores ginecológicos
Hepatoma
Pulmón
Melanoma
Mesotelioma
Pancreas
Parotida
Próstata
Riñón
Estómago
Tiroides
Vejiga

Tabla 2. Signos y síntomas más frecuentes en TEP.

	%
Síntomas	
• Disnea	80
• Dolor torácico pleurítico	12
• Dolor torácico subesternal	20
• Tos	11
• Hemoptisis	19
Signos	
• Taquipnea	70
• Taquicardia	26
• Signos de TVP	15
• Fiebre	7
• Cianosis	11

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda
Tomado de European Heart Journal 2008;29:2276-2315.

Tabla 3.

MODELOS CLÍNICOS DE PREDICCIÓN DE PROBABILIDAD DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR					
<i>Modelo Wells</i>		<i>Modelo Pisa</i>		<i>Modelo Ginebra</i>	
<i>Factores</i>	<i>Puntos</i>	<i>Factores</i>	<i>Puntos</i>	<i>Factores</i>	<i>Puntos</i>
ETEV previa	1,5	Sexo varón	0,81	ETEV previa	2
Pulso >100	1,5	Edad (años)		Pulso >100	1
Cirugía reciente o inmovilización	1,5	63-72	0,5	Cirugía reciente	3
Signos clínicos de TVP	3	≥ 73	0,92	Edad en años	
Dx alternativo menos probable que TEP	3	Enf. cardiovasc. previa	-0,56	60-79	1
Hemoptisis	1	Enf. pulmonar previa	-0,97	≥ 80	2
Cáncer	1	Historia de TVP	0,69	Gases arteriales	
		Disnea comienzo súbito	1,29	PaCO ₂ mm Hg	
		Hemoptisis	0,89	< 36	2
		Fiebre > 38°C	-1,17	36-38,9	1
		Signos ECG de sobrecarga ventricular dcha	1,53	PaO ₂ mm Hg	
		Rx de tórax		< 48,7	4
		Oligohemia	3,86	48,7-59,9	3
		Arteria hiliar amputada	3,92	60-71,2	2
		Condensación (infarto)	3,55	71,3-82,4	1
		Condensación (no infarto)	-1,23	Rx de tórax	
		Edema pulmonar	-3,26	Atelectasia laminar	1
				Diafragma elevado	1
Probabilidad clínica		Probabilidad clínica (Fig. 1)		Probabilidad clínica	
Alta	6	Alta	> 90%	Alta	9-16
Intermedia	2-6	Intermedia	10-90%	Intermedia	5-8
Baja	< 2	Baja	<10%	Baja	0-4

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; Dx: diagnóstico.

Tabla 4. Estratificación de riesgo de TEP. Escala PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)

Escala PESI	
Variable	Puntos
Edad	1 punto por año de edad
Género masculino	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
FC ≥ 110 lpm	20
Presión arterial < 100 mm Hg	30

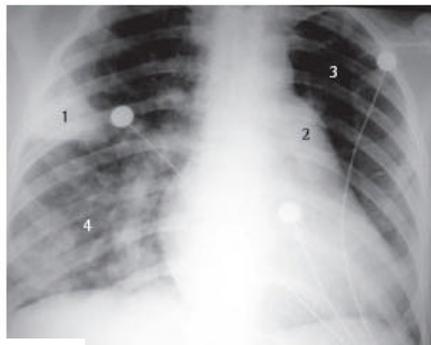


Imagen 1 - Radiografía de tórax en incidencia anteroposterior de una paciente de 41 años. Notar opacidad en cunha subsegmentar no lobo superior direito (1), sugestiva de infarto pulmonar; abaulamento do 2º arco (2), sugestivo de hipertensão pulmonar; oligemia no pulmão esquerdo (3); e opacidades nodulares de limites imprecisos (4). A paciente apresentava coriocarcinoma metastático com embolia tumoral.



Imagen 2 - Paciente de 46 años con embolismo tumoral secundario a tumor primario de células en anillo. TC torácico tras administración de CIV se observa afectación pulmonar bilateral consistente en múltiples nódulos centrilobulilares pequeños de atenuación partes blandas, conectados a estructuras lineales ramificadas dando la típica apariencia de árbol en brote.
Referencias: Hospital clínico universitario de valencia - Valencia,ES



Imagen 3 Paciente de 37 años. TC torácico tras administración de CIV. se observa pequeña cantidad de aire en arteria pulmonar principal como hallazgo incidental
References: hospital clinico universitario de valencia - Valencia/ES



Fig. 5: Misma paciente que en fig. 4, 48 horas después. Radiografía de tórax anteroposterior: áreas difusas de opacidad en vidrio deslustrado en ambos hemitórax.

© hospital clínico universitario de valencia - Valencia/ES



Fig. 3: Paciente de 41 años inmunodeprimido. TC tórax tras administración de Laxyl se identifican nódulos bilaterales con diferentes grados de cavilación, también se puede observar derrame pleural bilateral de predominio derecho. Hallazgos en relación a *W. pneumoniae*.

© Imagen 4

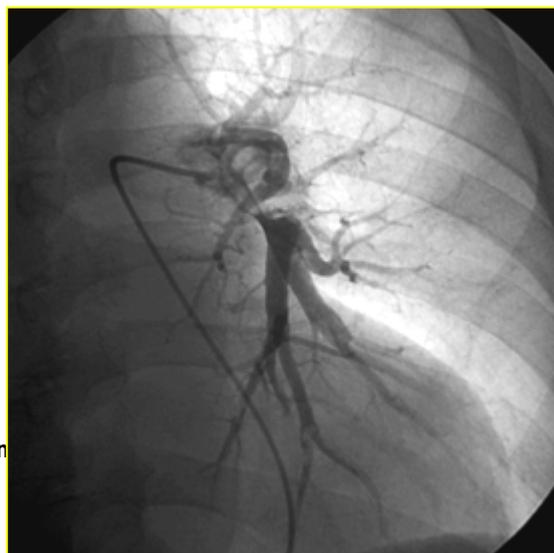


Imagen 6. Angiografía Pulmonar que muestra defecto de llenado (agudo) en rama lobar inferior izquierda en OAI

BIBLIOGRAFIA

1. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Cause-Specific Mortality 1980-2016. 2016;6(Gbd 2016):5–9.
2. Hales CA. Overview of acute pulmonary embolism. UpToDate. 2013;1–8.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe The number of VTE events and associated morbidity and mortality. 2007;
4. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* [Internet]. 1995;108(4):978–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.4.978>
5. Petterson TM, O’Fallon WM, Heit JA, Melton LJ, Mohr DN, Silverstein MD. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 2003;160(6):809.
6. Miembros A, Stavros DT, Presidente K, Grecia A, Torbicki A, Polonia C, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda Grupo de Trabajo para el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda de la Sociedad Avalado por la European Respiratory Society (ERS. *Rev Española Cardiol*. 2015;68(1):1–45.
7. Kearon C, Akl EA. Perspectives Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. 2019;123(12):1794–802.
8. Wun T, Chew HK, Alcalay A, White RH, Zhou H, Khatri V, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Colorectal Cancer: Incidence and Effect on Survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1112–8.
9. Harvey D, Zhou H, Chew HK, Wun T, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Arch Intern Med*. 2012;166(4):458.
10. Blom, Jeanet W; Doggen, Carine J M; Osanto, Susanne; Rosendaal F. and the Risk of Venous Thrombosis. *Jama*. 2005;293(6):715–22.
11. Blanco-Molina Á, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):306–11.
12. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632–7.
13. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277–86.
14. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092–9.
15. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. VTE post acute illness np.pdf. :1075–9.
16. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: Case-control study through a general practice database. *Int J*

- Epidemiol. 2011;40(3):819–27.
17. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism and Atherothrombosis An Integrated Approach. *Circulation* [Internet]. 2010;121(19):2146–50. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951236>
 18. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93–102.
 19. Srensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370(9601):1773–9.
 20. Ghaye B. Non-Thrombotic Pulmonary Embolism. 2016;100(1):1–3.
 21. Torbicki A. Enfermedad tromboembólica pulmonar . Manejo. 2019;1–23.
 22. Mv H, Sc C, Reviews N, Primers D. Embolia pulmonar? : una puesta al día en profundidad. 2019;1–20.
 23. Thompson TB. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the adult with suspected acute pulmonary embolism. *UpToDate*. 2016;1–36.
 24. Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M. Saddle pulmonary embolism: Is it as bad as it looks? A community hospital experience. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2413–8.
 25. Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, Peters SG, Aughenbaugh GL. Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: Frequency, clinical features and outcome. *Respir Med*. 2007;101(7):1537–42.
 26. MSDmanual [Internet]. Los Angeles, California; 2015. p. 2. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-pulmonares/embolia-pulmonar-ep/embolia-pulmonar-no-trombótica>
 27. Anderson J. Time Trends in Pulmonary Embolism in the United States. *J Emerg Med*. 2011;41(4):451.
 28. Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. *Am J Med* [Internet]. 2016;129(8):879.e19-879.e25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.041>
 29. Konstantinides S V. Trends in incidence versus case fatality rates of pulmonary embolism: Good news or bad news? *Thromb Haemost*. 2016;115(2):233–5.
 30. Horlander KT, Mannino DM, Leeper K V. Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711.
 31. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692–9.
 32. Lassila R, Jula A, Pitkaniemi J, Haukka J. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: A population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):1–8.
 33. Roberts L, Morrison H, Abbott T, Healey F, Durkin M, Arya R. Outcomes from the national venous thromboembolism prevention programme in England. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015;13:121. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71944753%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1111/jth.12993>

34. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Rodorigo G, Guazzaloca G, Brusi C, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: The blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost.* 2010;104(11):1063–70.
35. Colwell CW, Hardwick ME. Natural history of venous thromboembolism. *Tech Orthop.* 2004;19(4):236–9.