

Manejo diagnóstico de tromboembolismo pulmonar – Revisión bibliográfica

Diagnostic management of pulmonary thromboembolism – Literature review

Fabían Darío Arias Rodríguez

fabiandariomed@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9420-4738>
Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Ecuador

Wendy Lucero Yerovi Abad

wenyerovi17@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7967-5104>
Universidad Central del Ecuador

Ana Estefanía López Andrango

stefiann.uce1994@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3502-6425>
Universidad Central del Ecuador

Fausto Andrés Risueño Vásquez

andresrisuevas.95@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2519-5169>
Humana S.A, Ecuador

Vanessa Estefanía Arcos Valle

av_vanessa@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0009-7411-5883>
Hospital Metropolitano, Ecuador

Samantha Michelle Ortiz Pazmiño

md.samantha.ortiz@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-9665-2339>
Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

RESUMEN

La tromboembolia venosa (TEV) incluye el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda. La EP es la tercera causa más común de muerte cardiovascular en todo el mundo después del accidente cerebrovascular y el ataque al corazón. El diagnóstico, la evaluación del riesgo y el manejo de la embolia pulmonar han evolucionado con una mejor comprensión del uso eficiente de las opciones diagnósticas y terapéuticas. Esta revisión busca detallar la epidemiología, fisiopatología y el diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar. Se utilizaron diferentes fuentes bibliográficas obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus y Google Scholar, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: "Tromboembolismo pulmonar, disnea, PERC, dímero D". Se tomaron en consideración revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y meta-análisis desde el año 2012. Se escogieron 25 fuentes bibliográficas para la realización de este artículo de revisión, se destaca que El uso de la interpretación del dímero D ajustada por probabilidad clínica o ajustada por edad ha llevado a una reducción en el diagnóstico por imagen para excluir la embolia pulmonar. Esta revisión describe la fisiopatología, epidemiología y la estrategia diagnóstica actual del TEP.

Palabras clave: tromboembolismo pulmonar, disnea, PERC, dímero D.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) includes pulmonary thromboembolism (PTE) and deep vein thrombosis. PE is the third most common cause of cardiovascular death worldwide after stroke and heart attack. The diagnosis, risk assessment, and management of pulmonary embolism have evolved with a better understanding of the efficient use of diagnostic and therapeutic options. This review seeks to detail the epidemiology, pathophysiology and diagnosis of Pulmonary Thromboembolism. Different bibliographic sources obtained from search engines such as PubMed®, Trip®, Scopus and Google Scholar were used, through the following keywords and MeSH terms: "Pulmonary thromboembolism, dyspnea, PERC, D-dimer". Literature reviews, systematic reviews, clinical trials and meta-analyses since 2012 were taken into consideration. 25 bibliographic sources were chosen to carry out this review article, it is highlighted that. The use of D-dimer interpretation adjusted by clinical probability or adjusted by age has led to a reduction in imaging diagnosis to exclude pulmonary embolism. This review describes the pathophysiology, epidemiology and current diagnostic strategy of PE.

Keywords: pulmonary embolism, dyspnea, PERC, D-dimer.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso, el cual incluye la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, es la tercera alteración cardiovascular más común afectando a un 5% de la población a lo largo de su vida¹. El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una enfermedad aguda y potencialmente mortal en la que el material embólico, por lo general un trombo procedente de una de las venas profundas de los miembros inferiores, bloquea una o más arterias pulmonares, causando un flujo sanguíneo deteriorado y un aumento de la presión para el ventrículo cardíaco derecho.^{1,2}

El TEP es difícil de diagnosticar porque los síntomas no son específicos y la presentación clínica de los pacientes con sospecha de TEP varía ampliamente desde pacientes asintomáticos hasta aquellos en shock cardiogénico, cuya manifestación clínica más frecuente es la disnea seguida del dolor torácico, hemoptisis, entre otras.^{1,2} El diagnóstico y el tratamiento del cuadro clínico oportuno representan el pilar para la sobrevivencia de los pacientes. Los pacientes deben ser monitoreados por las complicaciones tempranas y tardías del TEP (trombosis recurrente, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y muerte) así como por las complicaciones por la terapia anticoagulante y otras terapias definitivas.²

METODOLOGÍA

Para la realización de la presente revisión se utilizaron diferentes fuentes bibliográficas obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus y Google Scholar, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: "Pulmonary embolism, dyspnea, PERC, D-dimer", adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a epidemiología y diagnóstico concerniente a Tromboembolismo Pulmonar utilizando el motor de búsqueda Trip®. La búsqueda arrojó 8.762 resultados y se los discriminó de acuerdo a la pertinencia y relevancia del título de los artículos así como el resumen y las conclusiones de cada uno de ellos.

Se tomaron en consideración revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y meta-análisis desde el año 2012 hasta la actualidad donde el número total se redujo a 4.589. Luego de este proceso, se descartaron 4.112 trabajos debido a la poca relevancia que representaban por su título o por la escasa evidencia que presentaban y 477 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen, metodología y conclusiones de cada uno de ellos. Finalmente, se descartaron 452 trabajos debido a que los resultados obtenidos en ellos no eran concluyentes y 25 fueron seleccionados para la realización de este artículo de revisión. De cada estudio se tomó en consideración los resultados y conclusiones para la extracción de información para la elaboración de esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una forma de tromboembolismo venoso (TEV) que es común y, a veces, mortal, se debe a la obstrucción de la arteria pulmonar o una de sus ramas por material (trombo, tumor, aire o grasa) que se originó en otra parte del cuerpo.³ Se puede clasificar de la siguiente manera:

El patrón temporal de presentación:

- Aguda: Los pacientes con TEP aguda suelen desarrollar síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares².

- Subaguda: Algunos pacientes con TEP también pueden presentar una presentación subaguda dentro de los días o semanas posteriores al evento inicial.

- Crónica: Los pacientes con TEP crónica desarrollan lentamente síntomas de hipertensión pulmonar durante muchos años (es decir, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HPTEC)².

La presencia o ausencia de estabilidad hemodinámica (inestable o hemodinámicamente estable): El TEP hemodinámicamente inestable también se denomina TEP "masivo" o "de alto riesgo". El TEP hemodinámicamente estable se denomina TEP "submasivo" o de "riesgo intermedio" si hay tensión ventricular derecha asociada, o TEP de "riesgo bajo" si no hay evidencia de tensión ventricular derecha. El TEP hemodinámicamente estable e inestable se define de la siguiente manera:

TEP hemodinámicamente inestable es el que resulta en hipotensión. La hipotensión se define como una presión arterial sistólica <90 mmHg o una caída de la presión arterial sistólica de ≥ 40 mmHg desde el inicio durante un período >15 minutos o hipotensión que requiere vasopresores o soporte inotrópico y no se explica por otras causas como sepsis, arritmia, disfunción ventricular izquierda por isquemia o infarto agudo de miocardio, o hipovolemia.^{2,3} Aunque el TEP hemodinámicamente inestable a menudo es causado por un émbolo pulmonar grande (es decir, masivo), a veces puede deberse a un émbolo pequeño en pacientes con enfermedad cardiopulmonar subyacente. Por lo tanto, el término TEP "masivo" no describe necesariamente el tamaño del émbolo pulmonar tanto como su efecto hemodinámico (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de inestabilidad hemodinámica que delimita la embolia pulmonar aguda de alto riesgo

Paro cardíaco	Shock obstructivo	Hipotensión persistente
Necesidad de resucitación cardiopulmonar	PA sistólica < 90 mmHg o que requiere vasopresores para alcanzar PA sistólica >90 mmHg a pesar de un estado adecuado de llenado	PA sistólica < 90 mmHg o caída de PA sistólica >40 mmHg, con una duración superior a 15 min y no causada por arritmia, hipopotasemia o sepsis de nueva aparición
	Hipoperfusión de órgano blanco (alteración del estado mental; frío, piel fría y húmeda; oliguria/anuria; aumento de lactato sérico)	

Fuente: Piazza, 2020.

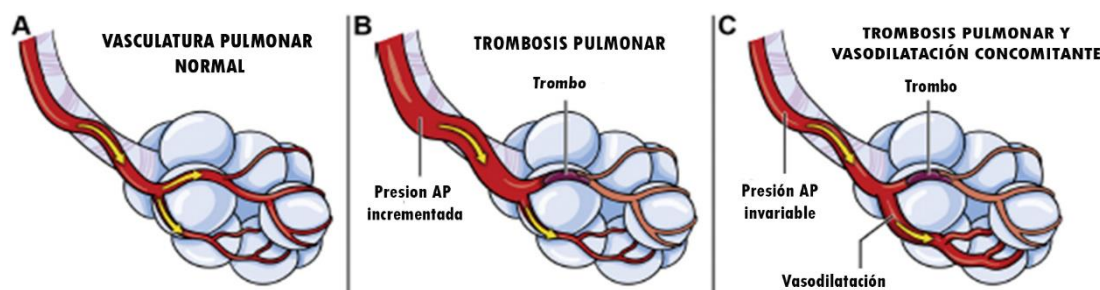
TEP hemodinámicamente estable se define como TEP que no cumple con la definición de TEP hemodinámicamente inestable. Hay un espectro de gravedad dentro de esta población que va desde pacientes que presentan un émbolo pulmonar pequeño, levemente sintomática o asintomática (también conocido como "TEP de bajo riesgo" hasta aquellos que presentan hipotensión leve o límite que se estabiliza en respuesta a la fluidoterapia, o aquellos que presentan disfunción del ventrículo derecho.^{2,3}

La distinción entre TEP hemodinámicamente estable e inestable es importante porque los pacientes con TEP hemodinámicamente inestable tienen más probabilidades de morir por shock obstructivo (es decir, insuficiencia ventricular derecha grave). Es importante destacar que la muerte por TEP hemodinámicamente inestable a menudo ocurre dentro de las primeras dos horas, y el riesgo permanece elevado hasta 72 horas después de la presentación².

Fisiopatología e historia natural

El TEP agudo frecuentemente se debe a un desprendimiento de un trombo localizado en las extremidades inferiores, también puede resultar de material no trombótico (grasa, tumor, aire). Este interfiere con la circulación pulmonar normal y con el intercambio de gases.^{3,4} Debido a la obstrucción de la arteria pulmonar o sus ramas se produce una insuficiencia ventricular derecha por aumento de presión aguda lo que conlleva a ser la principal causa de muerte del TEP agudo. La obstrucción da lugar a un aumento de la presión de la arteria pulmonar si se ocluye más del 30 – 50% del área transversal del lecho arterial pulmonar, además ocurre un aumento de la Resistencia Vasculat Pulmonar (RVP) por la liberación de Tromboxano A2 y serotonina^{2,4,5}(Figura 1).

Figura 1. Cómo la vasodilatación concomitante puede mitigar los efectos hemodinámicos de la trombosis pulmonar



Fuente: Tomado de Homan, 2021.

Ilustración que muestra cómo la vasodilatación concomitante puede mitigar los efectos hemodinámicos de la trombosis pulmonar. A. Vasculatura pulmonar normal. B. Trombosis pulmonar, que aumenta la resistencia vascular pulmonar y conduce a un aumento de la presión de la PA. C. La vasodilatación pulmonar concomitante puede "anular" potencialmente los aumentos de la resistencia vascular pulmonar y la presión de la PA causados por la trombosis pulmonar.

El aumento brusco de la RVP da lugar a la dilatación del VD, lo que altera las propiedades contráctiles del miocardio del VD por el mecanismo de Frank Starling (cuanto mayor es la precarga ventricular, mayor es el volumen sistólico).^{5,6} El aumento de la presión y el volumen del VD lleva a un aumento de la tensión parietal y al estiramiento de los miocitos.^{4,5} El tiempo de contracción del VD se alarga y la activación neurohumoral conduce a estimulación inotrópica y cronotrópica. Junto con la vasoconstricción sistémica, estos mecanismos aumentan la presión arterial pulmonar (PAP), mejorando el flujo vascular pulmonar obstruido y estabilizando temporalmente la presión arterial sistémica. Pero, el grado de adaptación inmediata es limitado, ya que un VD de paredes delgadas no pre acondicionado no puede generar una PAP media >40 mmHg.^{5,6}

La prolongación del tiempo de contracción del VD en la diástole temprana en el ventrículo izquierdo (VI) conduce a una desincronización de los ventrículos la cual puede verse exacerbada por el desarrollo de un bloqueo de rama derecha. Como resultado, se impide el llenado del VI en la diástole temprana, lo que lleva a una reducción del gasto cardíaco (GC) y contribuir a la hipotensión sistémica y la inestabilidad hemodinámica.^{6,7} Se ha encontrado infiltrados de células inflamatorias en el miocardio del VD en pacientes fallecidos dentro de las 48 h posteriores al TEP agudo lo cual puede explicarse por los altos niveles de epinefrina liberados como resultado de la "miocarditis" inducida por TEP. ⁷ En virtud de esto, la insuficiencia aguda del VD, definida como un síndrome rápido, caracterizado por congestión vascular sistémica debido a una reducción del gasto del VD, representa un factor crítico de la gravedad clínica y evolución a la mortalidad de TEP.^{2,7} En la figura 2 se observan los factores que contribuyen al colapso hemodinámico en pacientes con TEP.

Figura 2. Factores que contribuyen al colapso hemodinámico y la muerte en TEP



Fuente: ESC, 2019.

Epidemiología

No se conoce la prevalencia exacta de TEP. La mayoría se origina debido a una TVP de las extremidades inferiores, y aproximadamente el 50 % de las TVP pueden provocar un TEP silencioso. En EE.UU, la incidencia estimada es de 100 a 200 casos por cada 100.000 personas, similar a la incidencia en partes de Europa. Cuando no se trata, puede tener una mortalidad de hasta el 25%, pero disminuye al 3% con tratamiento.⁷

A pesar del tratamiento de la TEP, la mortalidad a los 3 meses oscila entre el 15% al 30%.^{7,8} Esta mortalidad, se atribuye a comorbilidades del paciente (malignidad subyacente, insuficiencia cardíaca, EPOC y edad avanzada). La incidencia varía de acuerdo con el género y la raza, siendo más habitual en hombres que en mujeres (56 vs 48 por cada 100.000 personas) y la tasa de recurrencia también es mayor en los hombres.^{7,8} Los hombres de raza negra tienen una mayor probabilidad de desarrollar TEV que los hombres blancos. El uso de estatinas, el ejercicio regular y un índice de masa corporal bajo pueden reducir la incidencia de TEP.

Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar TEV (Tabla 2). Los factores de riesgo se dividen en 2 categorías principales: heredados y adquiridos. Los factores de riesgo adquiridos se pueden subdividir en provocadores o no provocadores. ⁸ La naturaleza de los factores de riesgo provocadores es que, mientras están presentes, aumentan el riesgo de TEP durante un período de tiempo finito, después del cual el riesgo vuelve a la línea de base. Por el contrario, con factores de riesgo no provocadores, el riesgo de TEV permanece elevado con el tiempo. La

distinción entre factores provocadores y no provocadores es importante, ya que esto puede informar la estrategia de manejo a largo plazo.^{8,9}

Tabla 2. Factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de Tromboembolismo Venoso

Factores de riesgo fuertes (OR > 10)
Fractura de miembro inferior Hospitalización por IC o fibrilación/aleteo auricular (dentro de los 3 meses anteriores) Reemplazo de cadera o rodilla Trauma mayor Infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores) TEV anterior Lesión de la médula espinal
Factores de riesgo moderados (OR 2 – 9)
Cirugía artroscópica de rodilla Enfermedades autoinmunes Transfusión de sangre Líneas venosas centrales Catéteres y cables intravenosos Quimioterapia Insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria Agentes estimulantes de la eritropoyesis Terapia de reemplazo hormonal (depende de la formulación) Fertilización in vitro Terapia anticonceptiva oral Período posparto Infección (específicamente neumonía, tracto urinario infeccioso y VIH) Enfermedad inflamatoria intestinal Cáncer (mayor riesgo en la enfermedad metastásica) Accidente cerebrovascular parálitico Trombosis venosa superficial Trombofilia
Factores de riesgo débiles (OR < 2)
Reposo en cama >3 días Diabetes mellitus Hipertensión arterial Inmovilidad por estar sentado (por ejemplo, viajes prolongados en automóvil o avión) Edad creciente Cirugía laparoscópica (por ejemplo, colecistectomía) Obesidad El embarazo Venas varicosas

Fuente: ESC, 2019.

OR: Odds Ratio, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, TEV: Tromboembolismo venoso.

Factores de riesgo heredados

Varios factores de riesgo genéticos incrementan el riesgo de TEV, frecuentemente alteraciones en la producción o actividad de factores de coagulación, estos incluyen: Factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina, deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S e hiperhomocisteinemia, entre otros, pero aun así solo explican una pequeña proporción de los casos de TEP.^{9,10}

Factores de riesgo adquiridos

Se incluyen factores de estilo de vida, comorbilidades y procedimientos médicos. Algunos de estos provocan TEV de manera aguda (factores provocadores) mientras que otros incrementan el riesgo de por vida de un individuo de desarrollar TEV (factores no provocadores).^{10,11} Comúnmente, factores provocadores incluyen cirugía, cáncer activo, inmovilización, embarazo, terapia de sustitución hormonal, catéteres vasculares permanentes. Por otro lado, los factores no provocadores incluyen: edad avanzada, insuficiencia venosa, obesidad, condiciones reumatológicas, síndrome antifosfolipídico, enfermedad cardiovascular, consumo de cigarrillo y TEV previo. Además, la combinación de factores de riesgo no provocadores y provocadores resulta de un incremento sustancial de desarrollar TEV en comparación a un factor en solitario.^{8,11}

Manifestaciones clínicas

El espectro de presentación de TEP es variado, desde casos asintomáticos o levemente sintomáticos hasta casos en los que se presentan con inestabilidad hemodinámica con shock cardiogénico.¹² Cuando se presentan síntomas, estos son

inespecíficos; en la mayoría de los casos, se sospecha de TEP en pacientes que presentan disnea, dolor torácico, presíncope/síncope o hemoptisis. La disnea puede ser aguda y grave en TEP masiva mientras que en la TEP sub-masiva o periférica, suele ser leve y transitoria. (Tabla 3).^{12,13}

Tabla 3. Síntomas y signos de TEP

Síntomas	%	Signos clínicos	%
Disnea	80	Taquipnea	62
Disnea de reposo	60	Taquicardia	45
Disnea de esfuerzo	23	Diaforesis	9
Ortopnea	36	Fiebre	6
Dolor pleurítico	45	Incremento del 2do tono cardíaco	15
Dolor torácico no pleurítico	27	Ingurgitación yugular	13
Tos	31	Cianosis	6
Hemoptisis	12	Crepitantes	14
Síncope	12	Sibilancias	18
Mareo	12	Roncus	5
Dolor o edema en pantorrilla	39	Disminución del murmullo vesicular	21
Dolor o edema en muslo	22	Signos de TVP	31

Fuente: García, 2012.

La inestabilidad hemodinámica, aunque rara, es importante ya que indica TEP masivo con reserva hemodinámica reducida. El síncope se asocia con una prevalencia alta de ésta y disfunción del VD.¹¹ En pacientes con patologías pre-existentes como insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar, el empeoramiento de la disnea puede ser el único síntoma dentro de un TEP.¹³ Además, el dolor torácico es un síntoma frecuente causado por irritación pleural por émbolos distales que causan infarto pulmonar. En TEP central, el dolor torácico es más característico de angina y refleja probablemente un proceso isquémico del VD.^{13,14}

Las presentaciones menos comunes incluyen arritmias transitorias o persistentes (ej., fibrilación auricular), presíncope, síncope y colapso hemodinámico (<10% cada uno). La ronquera por una arteria pulmonar dilatada es una presentación rara (síndrome de Ortner).^{8,13,14}

El inicio de la disnea es con frecuencia (pero no siempre) rápido, por lo general en cuestión de segundos o minutos. La disnea puede ser menos frecuente en pacientes mayores sin enfermedad cardiopulmonar previa. La disnea es más probable que esté presente en pacientes que presentan TEP en los vasos principales o lobares. El dolor pleurítico es típico en esta población debido a la inflamación de la pleura. También se cree que la hemorragia del pulmón infartado es responsable de la hemoptisis.^{8,13,14}

Por otro lado, los signos de presentación comunes en el examen físico incluyen:

- Taquipnea (54 por ciento)
- Hinchazón de pantorrilla o muslo, eritema, edema, sensibilidad, cordones palpables (47 por ciento)
- Taquicardia (24 por ciento)
- Estertores (18 por ciento)
- Disminución de los sonidos respiratorios (17 por ciento)
- Un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco (15 por ciento)
- Distensión venosa yugular (14 por ciento)

Es importante mencionar que se debe sospechar un TEP siempre que haya hipotensión acompañada de una presión venosa central elevada que no se explique de otro modo por un infarto agudo de miocardio, neumotórax a tensión, taponamiento pericárdico o una nueva arritmia.¹⁵

Por otro lado, las pruebas de laboratorio no son diagnósticas, pero alteran la sospecha clínica de TEP, confirman la presencia de diagnósticos alternativos y brindan información pronóstica en caso de que se diagnostique TEP.^{15,16:}

- Hemograma completo y química sérica: Los hallazgos de laboratorio de rutina incluyen leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), lactato sérico elevado, lactato deshidrogenasa sérica elevada (LDH) y aspartato aminotransferasa (AST). La creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ayudan a determinar la

seguridad de administrar contraste para angiografía.^{8,15,16}

- **Gasometría arterial (GA) y oximetría de pulso:** La hipoxemia inexplicable en el contexto de una radiografía de tórax normal debe generar la sospecha clínica de TEP y solicitar una evaluación adicional. Las GA a menudo son anormales entre los pacientes con sospecha de TEP; sin embargo, pueden ser normales hasta en el 18 % de los pacientes con TEP. El intercambio gaseoso anómalo puede deberse a una enfermedad cardiopulmonar subyacente o empeorar por ella. Las anomalías comunes que se observan en las GA incluyen: hipoxemia, gradiente alveolo-arterial ampliado para oxígeno y alcalosis respiratoria e hipocapnia.

La hipercapnia, la acidosis respiratoria y/o láctica son poco frecuentes, pero se pueden observar en pacientes con TEP masiva asociada con shock obstructivo y paro respiratorio.

La oxigenación anormal puede tener valor pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con hipoxemia o lecturas de oximetría de pulso con aire ambiente < 95% en el momento del diagnóstico tienen un mayor riesgo de complicaciones, como insuficiencia respiratoria, shock obstructivo y muerte.

- **Péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés):** el BNP elevado tiene un valor diagnóstico limitado en pacientes con sospecha de TEP. Sin embargo, el BNP elevado o su precursor, N-terminal (NT)-proBNP, puede ser útil desde el punto de vista pronóstico para la estratificación del riesgo de pacientes diagnosticados con TEP agudo.^{8,10}

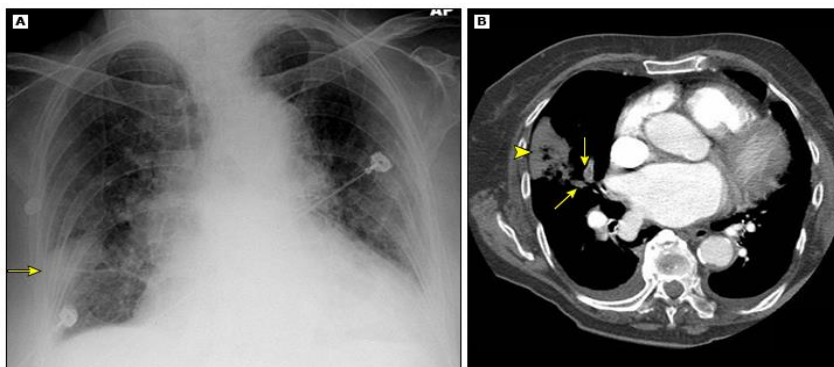
- **Troponina:** Los niveles séricos de troponina I y T son útiles para el pronóstico, pero no para el diagnóstico. Como marcadores de disfunción del ventrículo derecho, los niveles de troponina están elevados en el 30 al 50 % de los pacientes que tienen un TEP de moderada a grande y se asocian con deterioro clínico y muerte después del TEP8.

- **Dímero D:** Un dímero D elevado solo es insuficiente para hacer un diagnóstico de TEP, pero un dímero D normal puede usarse para descartar TEP en pacientes con una probabilidad baja o intermedia de TEP8.

- **La radiografía de tórax** frecuentemente es anormal, y aunque los hallazgos suelen ser inespecíficos en TEP (p. ej., atelectasia, derrame), su utilidad radica para excluir otras causas de disnea o dolor torácico. Por lo general, se realiza una radiografía de tórax en la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP para buscar una causa alternativa de los síntomas del paciente. También se realiza para determinar la elegibilidad para la exploración de perfusión de ventilación (V/Q). Sin embargo, no es necesario si se planea una APTC.^{8,12}

La joroba de Hampton y el signo de Westermark son raros, pero cuando están presentes, deben despertar la sospecha de TEP. La joroba de Hampton es una opacidad poco profunda en forma de joroba en la periferia del pulmón, con su base contra la superficie pleural y la joroba hacia el hilio¹³ (figura 3).

Figura 3. Joroba de Hamptons



Fuente: Joroba de Hamptons.

Una radiografía de tórax anteroposterior (A) muestra una opacidad en forma de cuña en el segmento lateral del lóbulo medio (flecha). (B) La imagen de tomografía computarizada a través de la parte media del tórax muestra la opacidad en forma de cuña correspondiente (punta de flecha) y el trombo en las arterias pulmonares (flechas).

Finalmente, los cambios electrocardiográficos serán indicativos de sobrecarga ventricular derecha, como son inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, un patrón S1Q3T3 y bloqueo completo o incompleto de rama derecha, se encuentran normalmente en los casos más graves de TEP. En casos leves la única alteración suele ser la taquicardia sinusal. Por último, las arritmias auriculares (fibrilación auricular) suelen estar asociadas con TEP agudo.¹⁴ (Figura 4).

Figura 4. Electrocardiograma



Fuente: Tomado de Kline, 2017.
 Electrocardiograma de 12 derivaciones obtenido en un paciente con signos de hipertensión pulmonar que incluyen una frecuencia cardíaca superior a 100, un patrón S1, Q3, T3 en las derivaciones I y III y las derivaciones precordiales V1-V4 muestran inversión de la onda T.

Diagnóstico

Ante la sospecha de un paciente con TEP se lleva a cabo una estrategia diagnóstica basada en la combinación de escalas de probabilidad clínica, exámenes paraclínicos (Dímero-D) y exámenes de imagen (Angiografía pulmonar por TC, V/Q planar o SPECT, Ecocardiograma transtorácico, US de compresión), cada una se describe a continuación⁸:

Escalas de Probabilidad Clínica pre-test

Siempre que se sospeche TEP, la probabilidad pre-test para TEP debe estimarse mediante una evaluación clínica de Gestalt o calcularse utilizando una puntuación de escala de probabilidad pre-test validada (p. ej., puntuación de Wells, puntuación de Wells modificada o puntuación de Ginebra modificada). Aunque las estimaciones de Gestalt y el cálculo de las puntuaciones de probabilidad tienen una sensibilidad comparable cuando se combinan con la prueba del dímero D, los metanálisis sugieren que las puntuaciones de probabilidad pueden tener una mayor especificidad y aumentar el rendimiento diagnóstico de la Angiografía Pulmonar por Tomografía Computarizada^{2,8,13}.

Aunque el uso de Wells, Wells modificado o puntaje de Ginebra modificado es aceptable (Tabla 4), en base a una extensa validación se prefiere que se apliquen los criterios de Wells y la puntuación calculada para determinar la probabilidad de TEP en un sistema de tres niveles de:

- Baja (puntuación <2)
- Intermedio (puntuación de 2 a 6)
- Alta (puntuación >6)

Tabla 4. Escala de probabilidad clínica de Wells y de Ginebra

Escala de Wells	Puntos	Escala de Ginebra	Puntos
TEP como primera posibilidad diagnóstica	3	Cirugía reciente	3
Signos de TVP	3	TEP o TVP previas	2
TEP o TVP previas	1,5	Pa O ₂ (mmHg)	
		< 48,7	4
		48,7 – 59,9	3
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	1,5	60 – 71,2	2
		71,3 – 82,4	1
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5	Pa CO ₂ (mmHg)	
		< 36	2
		36 – 38,9	1
Cáncer tratado en los 6 meses previos o en tto. paliativo	1	Edad (años):	
		60 – 79	1
		≥ 80	2
Hemoptisis	1	Frecuencia cardíaca > 100 lpm	1
Probabilidad Clínica	Puntos	Atelectasias	1
Baja	0-1	Elevación del hemidiafragma	1
Intermedia	2-6	Probabilidad Clínica	Puntos
Alta	≥7	Baja	0-4
Improbable	≤4	Intermedia	5-8
Probable	>4	Alta	≥9

Fuente: Righini, 2018

Los criterios de Wells también se pueden utilizar para clasificar a los pacientes en un sistema de dos niveles: es probable (puntuación >4) o improbable (puntuación ≤ 4) que los pacientes tengan TEP. Aunque se ha validado y es igualmente útil, se prefiere utilizar la clasificación de tres niveles de probabilidad baja, intermedia y alta, ya que esta clasificación permite aplicar la prueba del dímero D a pacientes de riesgo bajo e intermedio (puntuación ≤ 6), reduciendo aún más la necesidad de pruebas innecesarias. También se puede utilizar para interpretar los resultados de las exploraciones V/Q con mayor precisión^{8,13,14}.

Exámenes Diagnósticos

Dímero D

Es un producto de degradación de la fibrina, investigado en el diagnóstico de TEV. Los niveles de este aumentan en presencia de un coágulo agudo, pero también lo hace en una variedad de afecciones, como cáncer, inflamación, infección, insuficiencia renal crónica, embarazo, tromboembolismo venoso previo y edad avanzada.¹⁵

Un nivel normal de dímero D hace que el TEP agudo sea poco probable. Dado que este se utiliza como prueba de exclusión, la sensibilidad de la prueba utilizada en un paciente es un tema crucial. Los ensayos ELISA cuantitativos tienen la mayor sensibilidad ($>95\%$) y una especificidad del 40%. En el servicio de urgencias, un dímero D de ELISA negativo puede excluir TEP sin más pruebas en combinación con una probabilidad clínica poco probable.^{16,17,18} Por lo tanto, la probabilidad clínica y el dímero D se utilizan en la mayoría de las estrategias diagnósticas como primer filtro, para evitar las imágenes torácicas. Por otro lado, la especificidad del dímero D para TEV es pobre. Por lo tanto, el dímero D no es útil para confirmar TEP.^{16,18}

Angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC)

La APTC se ha convertido en el método de elección cuando se necesitan imágenes por sospecha de TEP. Permite la visualización directa de las arterias pulmonares hasta al menos el nivel segmentario tras la inyección intravenosa de medio de contraste yodado.^{16,17} Muchos estudios prospectivos recientes proporcionan evidencia de que es seguro descartar TEP después de una APTC negativa. Aún es controvertido si los pacientes con una APTC negativa y una alta probabilidad clínica deben ser investigados más a fondo mediante USC venoso y/o gammagrafía de ventilación-perfusión o angiografía pulmonar.^{17,18}

Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (exploración V/Q)

Técnica no invasiva que permite un diagnóstico indirecto de TEP. Los resultados de la exploración V/Q se clasifican en tres categorías: normal, alta probabilidad y no diagnóstico. El alto valor predictivo negativo de una exploración V/Q normal ha sido confirmado por varios estudios y se reconoce como un criterio válido para excluir TEP.¹⁸

La exploración V/Q ha sido reemplazada por la APTC y sigue utilizándose en pacientes con una contraindicación para la APTC, con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal. También es importante señalar que la exploración V/Q es la prueba diagnóstica inicial de elección para descartar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) en un paciente con síntomas persistentes y una ecografía cardíaca sospechosa después de un TEP inicial.^{2,18}

Ultrasonografía de compresión (USC)

La ecografía de compresión de las venas de las extremidades inferiores es la principal herramienta diagnóstica de la TVP. Puede usarse en pacientes con sospecha de TEP. De hecho, la presencia de una TVP proximal es altamente predictiva de TEP, lo que permite descartar el diagnóstico de TEP sin imágenes torácicas adicionales (S: 41 % y E: 96 %).^{18,19}

Puede usarse en pacientes en los que la APTC está contraindicada o no es deseable, como en pacientes con insuficiencia renal, alergia a los medios de contraste yodados o mujeres embarazadas. Sin embargo, incluso si un USC positivo permite confirmar el diagnóstico de TEP y, por lo tanto, la necesidad de anticoagulación, la estratificación del riesgo de TEP con puntuaciones clínicas, eco y/o biomarcadores sigue siendo necesaria.^{18,19}

Otras pruebas de imagen para TEP

Angiografía por resonancia magnética (ARM)

A pesar de que el uso de la ARM podría superar algunos de los inconvenientes de la APTC, especialmente la exposición a la radiación y a los medios de contraste yodados, los datos sobre resultados no concluyentes y la falta de sensibilidad disminuyen el uso de la ARM como prueba de rutina para descartar TEP en la práctica clínica diaria. Además, la ARM no está tan ampliamente disponible como la APTC y los tiempos de adquisición son mucho más largos.^{2,18,19}

Tomografía por emisión de fotón único de ventilación/perfusión (SPECT V/Q)

V/Q SPECT proporciona imágenes tomográficas tridimensionales en lugar de imágenes planas. Estas permiten una mejor resolución de contraste y limitan la superposición de pequeños defectos de perfusión por parte del tejido normal. Estas ventajas deberían hacer que la SPECT V/Q sea superior a la V/Q planar para el diagnóstico de TEP.¹⁶ Esta es tan precisa como la APTC, ya que ambas modalidades son más precisas que la V/Q planar.^{8,19,20}

Venografía por tomografía computarizada

Mediante una Angio-TC se puede visualizar las venas profundas de las piernas durante la toma de imágenes. Sin embargo, esta técnica no se ha validado lo suficiente y el valor adicional de la imagen venosa es escaso. Además, su uso se asocia con un aumento de la dosis de radiación.^{19,20}

Estrategia Diagnóstica de acuerdo con la probabilidad de Tromboembolismo Pulmonar

Baja Probabilidad de Tromboembolismo Pulmonar

Para pacientes con baja probabilidad de TEP (ej., probabilidad pre-test <15 por ciento, puntuación de Wells <2), se debe aplicar el PERC (Pulmonary Embolism Rule Out Criteria) para determinar si está indicada o no la evaluación diagnóstica con dímero D. Si bien algunos expertos miden el dímero D en todos los pacientes de bajo riesgo, la preferencia de usar PERC se basa en la validez de este enfoque en esta población y la probable reducción de pruebas innecesarias. Cuando se elige la regla PERC, se aplica lo siguiente a los pacientes para los que el médico ha determinado que está indicada una evaluación diagnóstica de TEP^{8,20,21}:

- Para los pacientes que cumplen con los ocho criterios PERC, no se requieren más pruebas.
- Para los pacientes que no cumplen con los ocho criterios, se indican pruebas adicionales con medición sensible del dímero D.

En pacientes de bajo riesgo en los que no se puede aplicar PERC (ej., pacientes hospitalizados, pacientes en estado crítico) o PERC es positivo, está indicada la prueba de dímero D y se aplica lo siguiente^{20,21}:

- Cuando el nivel de dímero D es <500 ng/mL no se requieren más pruebas.
- Cuando el nivel de dímero D es ≥500 ng/mL, se debe realizar un diagnóstico por imagen, preferiblemente con APTC.

Regla PERC: La regla PERC (criterios de exclusión de TEP) se diseñó para identificar a los pacientes con una probabilidad clínica baja de TEP en los que el riesgo de pruebas innecesarias supera el riesgo de TEP. La regla PERC tiene ocho criterios²¹:

- Edad <50 años
- Frecuencia cardíaca <100 latidos/minuto
- Saturación de oxihemoglobina ≥95 por ciento
- Sin hemoptisis
- Sin uso de estrógenos

- Sin TVP o EP anteriores
- Sin hinchazón unilateral de la pierna
- Ninguna cirugía/trauma que requiera hospitalización dentro de las cuatro semanas anteriores.

PERC solo es válido en entornos clínicos (típicamente, el servicio de urgencias) con una baja prevalencia de TEP (< 15 %). En entornos clínicos con una mayor prevalencia de TEP (> 15 %), se ha demostrado que el enfoque basado en PERC tiene un valor predictivo sustancialmente más bajo. Por lo tanto, no debe usarse en pacientes con sospecha intermedia o alta de TEP o en pacientes hospitalizados con sospecha de TEP^{20,21}.

Con respecto a la prueba del dímero D, se utiliza mejor junto con la evaluación de la probabilidad clínica^{21,22}:

- Para los pacientes en los que se cree que el riesgo de TEP es bajo, un dímero D normal (<500 ng/mL) excluye efectivamente el TEP y, por lo general, no se requieren más pruebas. Esto incluye pacientes que han tenido un TEP previo y aquellos con presentación tardía y pacientes hospitalizados. Por el contrario, un dímero D elevado (>500 ng/mL) debe impulsar más pruebas con imágenes de diagnóstico^{21,22}.

- Para la mayoría de los pacientes en los que se cree que el riesgo de TEP es intermedio, un dímero D normal (<500 ng/mL) también excluye efectivamente el TEP y, por lo general, no se requieren más pruebas. Sin embargo, algunos expertos creen que un subconjunto de pacientes en la categoría de riesgo intermedio (ej., puntaje de Wells de 4 a 6 o dolor de Ginebra modificado de 8 a 10 o pacientes con reserva cardiopulmonar limitada) deben someterse a estudios de imagen debido a la mayor probabilidad de TEP en estos pacientes, ya que la sensibilidad del dímero D no es tan buena^{22,23}.

- Para los pacientes en los que se cree que el riesgo de TEP es alto, un dímero D normal no es tan útil para excluir el diagnóstico y no es necesario realizarlo. Si bien un resultado negativo de dímero D reduce la probabilidad de embolismo pulmonar en esta población, no la reduce lo suficiente como para descartar el diagnóstico, y algunos datos sugieren una prevalencia de embolismo pulmonar del 5 por ciento o más en aquellos con una alta probabilidad previa a la prueba y un dímero D negativo. A estos pacientes se les debe realizar un diagnóstico por imagen, preferentemente con APTC²².

Si bien los ensayos de dímero D son muy sensibles, su especificidad es baja, generalmente entre el 40 y el 60 %. Los resultados del dímero D a menudo son falsos positivos, y la proporción de resultados falsos positivos aumenta con ciertas condiciones clínicas y cualquier proceso agudo o inflamatorio (ej., edad > 50 años, cirugía o trauma reciente, enfermedad aguda, embarazo o posparto, enfermedad reumatológica, disfunción renal [tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min/1,73 m²] y enfermedad de células falciformes)^{21,22}.

Probabilidad intermedia de tromboembolismo pulmonar

Para la mayoría de los pacientes en quienes la sospecha de TEP es intermedia, se debe medir un nivel de dímero D sensible:

- Cuando el nivel de dímero D es <500 ng/mL, normalmente no se requieren más pruebas. Sin embargo, algunos expertos procederán con el diagnóstico por imágenes en pacientes seleccionados. Por ejemplo, se pueden considerar estudios por imágenes en pacientes que tienen una reserva cardiopulmonar limitada (es decir, pacientes en los que la EP no sería bien tolerada) o en aquellos en quienes la probabilidad clínica de EP estaba en la zona superior del rango intermedio (ej., un Wells puntuación de 4 a 6 o una puntuación de Ginebra de 8 a 10).^{2,21,22}

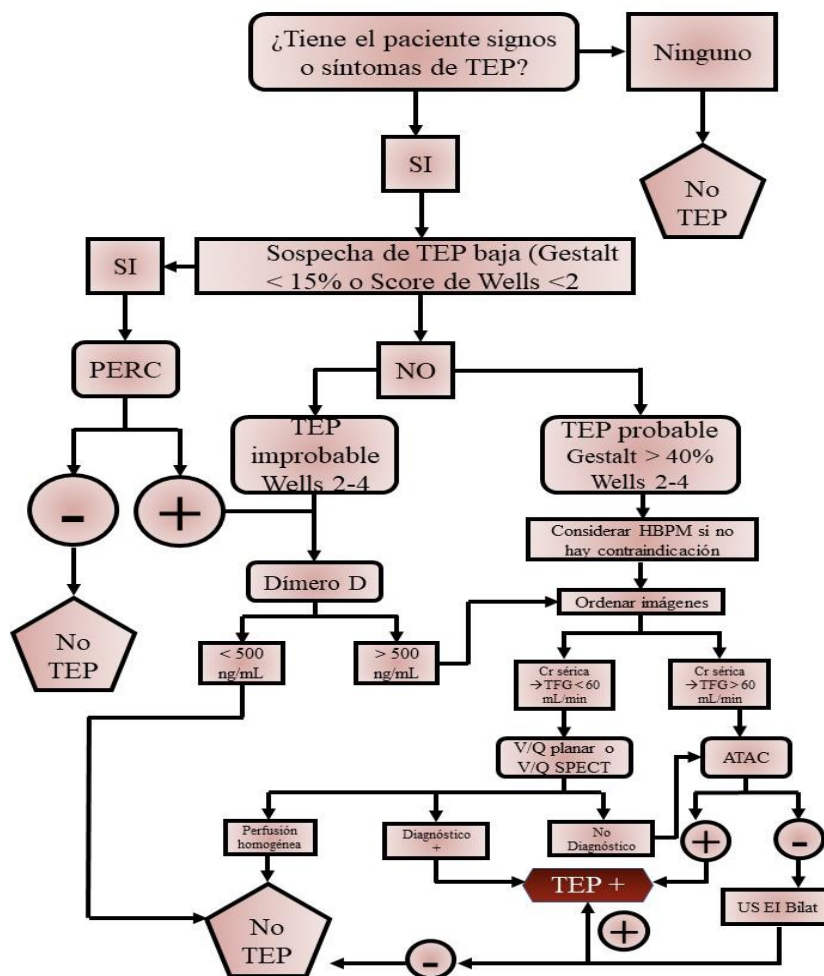
- Cuando el nivel de dímero D es ≥500 ng/mL, se debe realizar un diagnóstico por imagen, preferiblemente con APTC²².

Probabilidad alta de tromboembolismo pulmonar

Para la mayoría de los pacientes en quienes la probabilidad de TEP es alta o en quienes la sospecha es baja o moderada y el nivel de dímero D es elevado, se debe realizar una APTC²².

En la figura 5 se observa el algoritmo de diagnóstico de Tromboembolismo pulmonar:

Figura 5. Algoritmo Diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar



Fuente: Tomado de Righini, 2018.

ATAC: Angiotomografía axial computarizada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PERC: criterios para descartar embolia pulmonar (se toman en cuenta las siglas en inglés para Pulmonary Embolism Rule Out Criteria); SPECT: tomografía por emisión de foton único; US EI: ultrasonido de extremidades inferiores; V/Q: ventilación/perfusión.

Diagnóstico Diferencial

Cabe destacar que el TEP es un diagnóstico de exclusión siendo así que entonces, el diagnóstico diferencial de las condiciones que imitan al TEP incluye:

- **Insuficiencia cardíaca:** la combinación de disnea y edema de miembros inferiores debido a la insuficiencia cardíaca puede simular un TEP. La evidencia de edema pulmonar puede estar respaldada por crepitantes y radiografía de tórax. Si bien la elevación del péptido natriurético cerebral puede contribuir a la insuficiencia cardíaca, esto también se puede observar en el TEP agudo^{24,25}.
- **Neumonía:** la fiebre, la consolidación en las imágenes del tórax y la leucocitosis pueden favorecer la infección sobre el TEP, pero también pueden ser las características de presentación de un infarto pulmonar lobar agudo secundario al TEP, en particular a medida que evoluciona durante los primeros días o semanas. La presencia de factores de riesgo de TEP, la persistencia de los síntomas o la mala respuesta a los antibióticos, o la aparición repentina de nuevos síntomas durante el curso de la enfermedad subaguda, debe llevar al médico a investigar la presencia de embolismo pulmonar.^{24,25}
- **Isquemia o infarto de miocardio:** el dolor torácico cardíaco generalmente no es pleurítico y se puede observar evidencia de isquemia o infarto de miocardio en el electrocardiograma (ECG). Si bien la elevación de la troponina puede sugerir dolor torácico cardíaco, esto también se puede observar en el episodio de TEP agudo.^{24,25}
- **Pericarditis:** el dolor de la pericarditis puede ser pleurítico y, por lo tanto, simular al TEP. La presencia de un pródromo viral, una enfermedad inflamatoria preexistente y los hallazgos electrocardiográficos de elevación del segmento ST

pueden aumentar la probabilidad de pericarditis.²⁵

- Exacerbación de la enfermedad pulmonar crónica subyacente: los pacientes con enfermedad pulmonar crónica suelen presentar disnea. Por el contrario, el TEP puede complicar enfermedades pulmonares agudas (ej., enfisema, neumonía). Por lo tanto, la presencia de otro diagnóstico no excluye por completo la posibilidad de PE. Las sibilancias son poco frecuentes en el TEP y pueden sugerir una exacerbación de una enfermedad pulmonar preexistente, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{8,24}

- Neumotórax: si bien el dolor torácico pleurítico agudo y la disnea debido al neumotórax pueden simular un TEP, el neumotórax debe ser evidente en las imágenes de tórax.²⁵

- Vasculitis: la disnea inexplicable, la pleuritis y la hemoptisis pueden presentar síntomas tanto de TEP como de vasculitis pulmonar. La presencia de un patrón intersticial en la radiografía de tórax en un paciente con una afección reumatológica subyacente (ej., esclerodermia) puede distinguir la vasculitis de la TEP.^{24,25}

CONCLUSIÓN

Siempre que se sospeche el TEP, se deben aplicar herramientas de evaluación clínica para la estratificación del riesgo y la evaluación diagnóstica. El PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) es uno de los algoritmos que conduce a un diagnóstico más efectivo.²⁶

Los criterios de exclusión de embolia pulmonar (PERC) son un conjunto de criterios clínicos que han sido diseñados para permitir que las personas con baja probabilidad de embolia pulmonar (EP) sean dadas de alta sin más pruebas. La guía NICE sobre el manejo del tromboembolismo venoso (TEV) actualmente no recomienda el uso de PERC en la vía de diagnóstico. Para el diagnóstico, recomendamos no usar la regla PERC (Criterios de exclusión de embolia pulmonar) como la única prueba para descartar EP, y recomendamos usar un límite de dímero D ajustado a la edad para descartar EP. Sugerimos utilizar la angiografía pulmonar por tomografía computarizada como prueba de imagen de elección para la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP.²⁷

REFERENCIAS

1. Doherty, S. (2017). Pulmonary embolism: An update. Royal Australian College of General Practitioners VOL.46, NO.11.
2. Arias F, Armijos D, Beltrán P. (2022). Diagnóstico y tratamiento de tromboembolia pulmonar. Revisión bibliográfica. Revista Mexicana de Angiología, 96-100.
3. Duffett, L., Castellucci, L., & Forgie, M. (2020). Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ* 2020;370:m2177.
4. Essien, E., Rali, P., & Mathai, S. (2019). Pulmonary Embolism. *Med Clin N Am* 103 (2019) 549–564.
5. Fields, J., Davis, J., Giron, L., Au, A., Potts, J., Morgan, C., & et al. (2017). Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*.2017 Jul;30(7):714-723.e4. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.004.
6. Freund, Y., Chauvin, A., Jimenez, S., Philippon, A., Curac, S., Fémy, F., & et al. (2021). Effect of a Diagnostic Strategy Using an Elevated and Age-Adjusted D-Dimer Threshold on Thromboembolic Events in Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Dec 7;326(21):2141-2149.
7. Furkan, U., Furkan, K., Ergin, S., & Ali, K. (2020). Non-thrombotic pulmonary embolism in emergency CT. *Emerg Radiol*.2020 Jun;27(3):343-350. doi: 10.1007/s10140-020-01755-8.
8. Arias F, Páez L, Pinos M, et al. (2024). Manejo actual de tromboembolismo pulmonar:revisión bibliográfica. *Archivos en Medicina Familiar*, 131-135.
9. Giordano, N., Jansson, P., Young, M., Hagan K, & Kabrhel, C. (2017). Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. Elsevier.2017.07.002.
10. Held, M., Joa, F., & Wilkens, H. (2018). Pulmonary Embolism. *MMW Fortschr Med*, 2018 Mar;160(Suppl 1):48-56. doi: 10.1007/s15006-018-0010-6.
11. Hepburn-Brown, M., Darvall, J., & Hammerschlag, G. (2019). Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Internal Medicine Journal* 49 (2019) 15–27 doi:10.1111/imj.14145.
12. Howard, L. (2019). Acute Pulmonary Embolism. *Clin Med (Lond)*, 2019 May;19(3):243-247. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-247.
13. Kline, J. (2017). Diagnosis and Exclusion of Pulmonary Embolism. Elsevier-j.thromres.2017.06.002.

14. Konstantinides, S., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G., Harjola, V., & et al. (2019). Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. 2019.12.030.
15. Kruger, P., Eikelboom, J., Douketis, J., & Hankey, G. (2019). Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *MJA* 211-10.5694/mja2.50233.
16. Lavorini, F., Di Bello, V., De Rimini, M., Lucignani, G., Marconi, L., Palareti, G., & et al. (2013). Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: a multidisciplinary approach. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013, 8:75.
17. Miniatti, M., Poll, D., & Montl, S. (2012). Clinical Presentation of Acute Pulmonary Embolism: Survey of 800 Cases. *PLoS ONE* 7(2): e30891. doi:10.1371/journal.pone.0030891.
18. Moumneh, T., Wells, P., & Miranda, S. (2020). Risk Stratification of Pulmonary Embolism. *Crit Care Clin.*2020 Jul;36(3):437-448. doi: 10.1016/j.ccc.2020.02.002.
19. Righini, M., & Robert-Ebadi, H. (2018). Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hämostaseologie* 2018; 38: 11–21 <https://doi.org/10.5482/HAMO-17-07-0023>.
20. Rivera, B. Rali, P. & Tapson, V. (2021). The PERT Concept: A Step-by-Step Approach to Managing Pulmonary Embolism. *Chest.* 2021 Jan;159(1):347-355. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.065. Epub 2020 Aug 3.
21. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, et al. PEGeD Study Investigators. (2019). Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2125-2134. doi: 10.1056/NEJMoa1909159. PMID: 31774957.
22. Konstantinides S, Mavromanolis A, Hobohm L. (2021) Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *Herz.* 2021 Dec;46(6):589-604. German. doi: 10.1007/s00059-021-05078-3. Epub 2021 Nov 22. Erratum in: *Herz.* 2022 Apr;47(2):175. PMID: 34807296; PMCID: PMC8607403.
23. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. (2020) Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo.* 2020 Jan;192(1):38-49. English. doi: 10.1055/a-0900-4200. Epub 2019 May 28. PMID: 31137046.
24. Hendriksen JM, Lucassen WA, Erkens PM, Stoffers HE, van Weert HC, et al. (2016). Ruling Out Pulmonary Embolism in Primary Care: Comparison of the Diagnostic Performance of "Gestalt" and the Wells Rule. *Ann Fam Med.* 2016 May;14(3):227-34. doi: 10.1370/afm.1930. PMID: 27184993; PMCID: PMC4868561.
25. Geersing GJ, Takada T, Klok FA, Büller HR, Courtney DM, et al. (2022). Ruling out pulmonary embolism across different healthcare settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2022 Jan 25;19(1):e1003905. doi: 10.1371/journal.pmed.1003905. PMID: 35077453; PMCID: PMC8824365.
26. Toplis E, Mortimore G. (2020). The diagnosis and management of pulmonary embolism. *Br J Nurs.* 2020 Jan 9;29(1):22-26. doi: 10.12968/bjon.2020.29.1.22. PMID: 31917939.
27. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, et al; PERT Consortium. (2019). Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619853037. doi: 10.1177/1076029619853037. PMID: 31185730; PMCID: PMC6714903.