

Tromboembolismo pulmonar: avances en diagnóstico, tratamiento y prevención

Pulmonary thromboembolism: advances in diagnosis, treatment and prevention

BRATTA, DIEGO¹

¹Universidad Técnica Particular de Loja. Loja-Ecuador

Autor de correspondencia
dnbratta@utpl.edu.ec

Fecha de recepción
21/05/2024

Fecha de aceptación
02/07/2024

Fecha de publicación
01/11/2024

Autores
Bratta Castro, Diego Nicolás
Universidad Técnica Particular de Loja Facultad de Ciencias de la Salud. Loja-Ecuador
Correo-e: dnbratta@utpl.edu.ec diegobrattac@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0177-1670

Citación:

Bratta, D. (2024). Tromboembolismo pulmonar: avances en diagnóstico, tratamiento y prevención. *GICOS*, 9(3), 277-292
DOI:



RESUMEN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una condición médica grave caracterizada por la obstrucción de las arterias pulmonares por un coágulo sanguíneo, generalmente originado en las venas profundas de las extremidades inferiores. Esta patología representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La fisiopatología del TEP involucra una compleja interacción entre factores de coagulación, plaquetas y células inflamatorias. La formación del trombo se inicia con la activación plaquetaria y la cascada de coagulación, potenciada por factores como la estasis venosa y estados de hipercoagulabilidad. El diagnóstico del TEP puede ser desafiante debido a su presentación clínica variable. Los síntomas más comunes incluyen disnea, dolor torácico y taquipnea. Las estrategias diagnósticas actuales, combinan la evaluación clínica, biomarcadores como el dímero D, y técnicas de imagen, siendo la angiografía pulmonar por tomografía computarizada el estándar de oro. El tratamiento se centra en la anticoagulación, con los anticoagulantes orales directos ganando prominencia en los últimos años debido a su eficacia y perfil de seguridad mejorado. En casos severos, pueden ser necesarias terapias de reperfusión como la trombólisis. La prevención del TEP, especialmente en poblaciones de alto riesgo, sigue siendo un área de investigación activa. Estrategias como la trombopprofilaxis en pacientes hospitalizados y la identificación de factores de riesgo individuales son cruciales para reducir la incidencia de esta condición potencialmente mortal. Los avances en la comprensión de la fisiopatología del TEP están abriendo nuevas vías para el desarrollo de terapias dirigidas y estrategias de prevención más efectivas.

Palabras clave: hipercoagulabilidad, factores de riesgo, biomarcadores.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a serious medical condition characterized by blockage of the pulmonary arteries by a blood clot, usually originating in the deep veins of the legs. This pathology represents a significant cause of morbidity and mortality worldwide. The pathophysiology of PE involves a complex interaction between coagulation factors, platelets and inflammatory cells. Thrombus formation begins with platelet activation and the coagulation cascade, enhanced by factors such as venous stasis and hypercoagulable states. The diagnosis of PE can be challenging due to its variable clinical presentation. The most common symptoms include dyspnea, chest pain, and tachypnea. Current diagnostic strategies combine clinical evaluation, biomarkers such as D-dimer, and imaging techniques, with computed tomography pulmonary angiography being the gold standard. Treatment focuses on anticoagulation, with direct oral anticoagulants gaining prominence in recent years due to their effectiveness and improved safety profile. In severe cases, reperfusion therapies such as thrombolysis may be necessary. Prevention of PTSD, especially in high-risk populations, remains an area of active research. Strategies such as thromboprophylaxis in hospitalized patients and identification of individual risk factors are crucial to reduce the incidence of this potentially fatal condition. Advances in understanding the pathophysiology of PTSD are opening new avenues for the development of targeted therapies and more effective prevention strategies.

Keywords: hypercoagulability, risk factors, biomarkers.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una condición médica grave que ocurre cuando un coágulo sanguíneo, generalmente formado en las venas profundas de las extremidades inferiores o pelvis, se desprende y viaja a través del sistema circulatorio hasta alojarse en las arterias pulmonares. Esta obstrucción puede causar una disminución significativa en el flujo sanguíneo a los pulmones, lo que puede resultar en complicaciones potencialmente mortales si no se diagnostica y trata rápidamente (Konstantinides et al., 2020).

En las últimas décadas, se han logrado avances significativos en la comprensión, diagnóstico y manejo del TEP. Sin embargo, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Tritschler et al., 2018). Esta revisión tiene como objetivo proporcionar un estado del arte actualizado sobre el tromboembolismo pulmonar, abarcando los últimos desarrollos en epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención.

Epidemiología y factores de riesgo

Incidencia y prevalencia

El tromboembolismo pulmonar representa una carga significativa para los sistemas de salud en todo el mundo. Estudios recientes estiman que la incidencia anual de TEP en la población general oscila entre 39 y 115 casos por 100,000 habitantes, con variaciones considerables según la región geográfica y las características demográficas de la población (Heit et al., 2016).

En los últimos años, se ha observado un aumento en la incidencia de TEP, que podría atribuirse tanto a un incremento real en la ocurrencia de la enfermedad como a una mejora en las técnicas de diagnóstico y una mayor conciencia clínica. Este aumento es particularmente notable en poblaciones de edad avanzada y en aquellas con comorbilidades significativas (Keller et al., 2020).

Factores de riesgo

La identificación y comprensión de los factores de riesgo para el TEP ha evolucionado significativamente en los últimos años. Tradicionalmente, se han reconocido factores como la inmovilización prolongada, cirugía reciente, cáncer y trastornos de la coagulación. Investigaciones recientes han ampliado nuestra comprensión de estos factores y han identificado nuevos elementos de riesgo (Heit et al., 2016).

Entre los factores de riesgo más significativos se encuentran:

1. Edad avanzada: el riesgo de TEP aumenta exponencialmente con la edad, siendo particularmente elevado en personas mayores de 65 años.
2. Obesidad: se ha establecido una fuerte asociación entre el índice de masa corporal elevado y el riesgo de TEP.

3. Trombofilias hereditarias: condiciones como el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina aumentan significativamente el riesgo.
4. Embarazo y puerperio: las mujeres embarazadas y en el período postparto tienen un riesgo elevado de TEP.
5. Uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal: Estos tratamientos hormonales se asocian con un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos.
6. Enfermedades crónicas: Condiciones como la insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades inflamatorias crónicas se han asociado con un mayor riesgo de TEP (Heit, 2015).
7. El cáncer es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de tromboembolismo pulmonar (TEP), aumentando el riesgo hasta seis veces en comparación con la población general. Este riesgo elevado se atribuye a múltiples mecanismos, incluyendo la activación de la cascada de coagulación por células tumorales, la compresión vascular por masas tumorales y los efectos protrombóticos de ciertos tratamientos oncológicos. Además, los pacientes con cáncer que desarrollan TEP tienen un peor pronóstico, con tasas de mortalidad más altas y una mayor incidencia de recurrencia tromboembólica (Falanga et al., 2019; Timp et al., 2013).

Recientemente, se ha prestado especial atención a la relación entre el TEP y ciertas condiciones médicas emergentes. Por ejemplo, estudios recientes han sugerido una asociación entre la infección por COVID-19 y un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos, incluyendo el TEP. Esta asociación ha llevado a cambios en los protocolos de manejo y prevención en pacientes con COVID-19 (Klok et al., 2020).

Fisiopatología

Mecanismos de formación del trombo

La formación del trombo en el TEP es un proceso complejo que involucra múltiples componentes del sistema hemostático. Investigaciones recientes han proporcionado una comprensión más profunda de este proceso:

- a) Activación plaquetaria: las plaquetas juegan un papel crucial en la iniciación de la trombosis. Estudios recientes han revelado que las plaquetas no solo contribuyen a la formación del coágulo, sino que también liberan factores proinflamatorios que amplifican la respuesta trombótica. La interacción entre las plaquetas activadas y el endotelio vascular dañado se ha identificado como un paso crítico en la iniciación de la trombosis venosa profunda, precursora del TEP (Koupenova et al., 2017).
- b) Activación de la cascada de coagulación: la expresión del factor tisular en la superficie de células endoteliales activadas y monocitos circulantes inicia la vía extrínseca de la coagulación. Investigaciones recientes han destacado el papel de las micropartículas derivadas de células que expresan factor tisular en la propagación de la coagulación en el TEP (Owens y Mackman, 2011).
- c) Formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs): Un descubrimiento reciente en la fisiopatología del TEP es el papel de las NETs. Estas estructuras, compuestas por ADN extracelular, histonas y proteínas

antimicrobianas, no solo contribuyen a la estabilización del trombo, sino que también promueven la activación plaquetaria y la coagulación. Las NETs se han identificado como un componente importante de los trombos pulmonares y se consideran un objetivo terapéutico potencial (Jiménez-Alcázar et al., 2017).

Respuesta inflamatoria y daño vascular

La obstrucción vascular en el TEP desencadena una cascada de eventos inflamatorios que contribuyen al daño tisular y la disfunción vascular:

- a) Liberación de mediadores inflamatorios: la hipoxia resultante de la obstrucción vascular induce la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6. Estos mediadores promueven la adhesión de leucocitos al endotelio y aumentan la permeabilidad vascular, exacerbando el daño pulmonar (Zagorski et al., 2003).
- b) Estrés oxidativo: estudios recientes han destacado el papel del estrés oxidativo en la patogénesis del TEP. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) por células endoteliales y leucocitos activados contribuye al daño endotelial y la disfunción vascular (Karbach et al., 2016).

Alteraciones hemodinámicas

Las consecuencias hemodinámicas del TEP son el resultado de la obstrucción mecánica y la vasoconstricción pulmonar hipóxica:

- a) Aumento de la resistencia vascular pulmonar: la obstrucción mecánica de las arterias pulmonares, combinada con la vasoconstricción hipóxica, conduce a un aumento agudo de la resistencia vascular pulmonar. Estudios recientes han demostrado que este aumento no es uniforme y puede llevar a una redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, contribuyendo a la desigualdad ventilación-perfusión (Lankhaar et al., 2006).
- b) Sobrecarga del ventrículo derecho: el aumento repentino de la poscarga del ventrículo derecho puede llevar a su dilatación y disfunción. Investigaciones recientes han revelado que la disfunción del ventrículo derecho no solo es el resultado del aumento de la poscarga, sino también de la activación neurohumoral y la inflamación miocárdica (Harjola et al., 2016).
- c) Alteraciones en el intercambio gaseoso: la obstrucción vascular y la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar conducen a una desigualdad ventilación-perfusión. Estudios recientes han demostrado que la hipoxemia en el TEP no solo es el resultado de estas alteraciones, sino también de la disminución del gasto cardíaco y la posible presencia de un foramen oval permeable (Konstantinides & Meyer, 2019).

Resolución del trombo y remodelación vascular

La resolución del trombo pulmonar es un proceso activo que involucra varios mecanismos:

- a) Fibrinólisis endógena: el sistema fibrinolítico endógeno, principalmente a través del activador tisular del

plasminógeno (t-PA), inicia la degradación del trombo. En recientes trabajos, han identificado factores que modulan la eficacia de la fibrinólisis endógena, como la composición del trombo y la presencia de inhibidores de la fibrinólisis (Chapin y Hajjar, 2015).

b) Reclutamiento de células inflamatorias: monocitos y macrófagos juegan un papel crucial en la resolución del trombo. Estas células no solo fagocitan los restos del coágulo, sino que también secretan enzimas que degradan la matriz extracelular del trombo. Trabajos actuales, han destacado el papel de los macrófagos M2 en la promoción de la resolución del trombo y la reparación vascular (Nosaka et al., 2019).

c) Angiogénesis y remodelación vascular: la resolución completa del TEP implica la restauración de la permeabilidad vascular y la recanalización de los vasos obstruidos. Investigaciones recientes han identificado factores de crecimiento como factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento fibroblástico que promueven la angiogénesis y la remodelación vascular después del TEP (Alias et al., 2014).

La comprensión de la fisiopatología del TEP ha avanzado significativamente en los últimos años. El proceso de formación del trombo, conocido como trombogénesis, involucra una compleja interacción entre factores vasculares, celulares y humores. La tríada de Virchow, que incluye estasis venosa, lesión endotelial y estados de hipercoagulabilidad, sigue siendo fundamental en nuestra comprensión de la trombosis venosa profunda (TVP), precursora del TEP (Wolberg et al., 2015).

Investigaciones recientes han profundizado en los mecanismos moleculares involucrados en la formación del trombo. Se ha identificado el papel crucial de las redes de fibrina y las NETs en la estabilización del coágulo. Además, se ha descubierto que los microRNAs juegan un papel importante en la regulación de la coagulación y la fibrinólisis, abriendo nuevas vías para potenciales intervenciones terapéuticas (Schulman et al., 2020).

Consecuencias hemodinámicas y fisiopatológicas

Una vez que el émbolo se aloja en las arterias pulmonares, se desencadena una serie de eventos fisiopatológicos que pueden tener consecuencias graves. La obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar conduce a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, lo que puede resultar en una sobrecarga del ventrículo derecho. En casos severos, esto puede llevar a insuficiencia cardíaca derecha aguda y colapso circulatorio (Konstantinides et al., 2019).

Además, algunos trabajos han concluido que la respuesta inflamatoria juega un papel crucial en la fisiopatología del TEP. La liberación de mediadores inflamatorios como citoquinas y factores de crecimiento contribuye al daño endotelial y la remodelación vascular. Además, se ha observado que la hipoxemia resultante de la alteración en la relación ventilación-perfusión puede exacerbar la lesión pulmonar y sistémica (Guérin et al., 2017).

Diagnóstico

Presentación clínica y evaluación inicial

La clasificación del tromboembolismo pulmonar (TEP) en categorías de riesgo es crucial para guiar el manejo terapéutico. El TEP de riesgo alto, también conocido como masivo, se caracteriza por la presencia de inestabilidad hemodinámica, definida como hipotensión persistente (presión sistólica <90 mmHg durante al menos 15 minutos), shock cardiogénico o paro cardíaco. Estos pacientes presentan una mortalidad a corto plazo superior al 15% y requieren intervenciones inmediatas, incluyendo trombolisis sistémica o embolectomía, además de la anticoagulación (Konstantinides et al., 2020).

El TEP de riesgo intermedio-alto, o submasivo, se define por la presencia de signos de disfunción del ventrículo derecho (VD) en estudios de imagen y/o biomarcadores cardíacos elevados, en ausencia de inestabilidad hemodinámica. Estos pacientes tienen un riesgo de mortalidad a corto plazo del 3-15% y pueden beneficiarse de una monitorización estrecha y, en casos seleccionados, de terapias de reperfusión. La identificación precoz de este grupo es fundamental, ya que pueden deteriorarse rápidamente y requerir una escalada en el tratamiento (Becattini et al., 2019; Barco et al., 2020).

El diagnóstico del TEP sigue siendo un desafío debido a la variabilidad en su presentación clínica. Los síntomas más comunes incluyen disnea, dolor torácico, taquipnea y taquicardia, pero estos pueden variar ampliamente en gravedad y pueden superponerse con otras condiciones cardiopulmonares. En los últimos años, se ha enfatizado la importancia de considerar el TEP en pacientes con síntomas inexplicados o factores de riesgo relevantes, incluso en ausencia de los signos clásicos (Konstantinides et al., 2020).

La evaluación inicial del paciente con sospecha de TEP ha evolucionado para incluir una combinación de evaluación clínica, biomarcadores y estudios de imagen. Las escalas de probabilidad clínica, como la escala de Wells y la escala de Ginebra revisada, siguen siendo herramientas valiosas para estratificar el riesgo inicial y guiar las decisiones diagnósticas posteriores (van der Hulle et al., 2017).

Biomarcadores

El uso de biomarcadores ha ganado prominencia en el diagnóstico y pronóstico del TEP. El dímero D, un producto de degradación de la fibrina, sigue siendo el biomarcador más utilizado para excluir el TEP en pacientes con baja probabilidad clínica. Sin embargo, su especificidad limitada ha llevado a la investigación de nuevos biomarcadores y estrategias de interpretación (Righini et al., 2014).

Estudios recientes han explorado el valor de otros biomarcadores, como la troponina cardíaca y el péptido natriurético cerebral (BNP), no solo para el diagnóstico sino también para la estratificación del riesgo en pacientes con TEP confirmado. Además, se están investigando nuevos biomarcadores, como los microRNAs circulantes y los marcadores de disfunción endotelial, que podrían mejorar la precisión diagnóstica y proporcionar información pronóstica adicional (Becattini et al., 2016).

Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen han experimentado avances significativos en los últimos años, mejorando la precisión diagnóstica del TEP. La angiografía pulmonar por tomografía computarizada (CTPA) se ha establecido como

el estándar de oro para el diagnóstico de TEP. Los avances en la tecnología de TC, incluyendo los escáneres de doble energía y las técnicas de reconstrucción iterativa, han permitido una mejor visualización de los émbolos y una reducción en la dosis de radiación (Meinel et al., 2017).

La gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) sigue siendo una alternativa válida, especialmente en pacientes con contraindicaciones para la CTPA. Las nuevas técnicas de SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) han mejorado la sensibilidad y especificidad de esta modalidad (Le Roux et al., 2015).

La ecocardiografía, aunque no es diagnóstica para el TEP, juega un papel crucial en la evaluación de la función del ventrículo derecho y la estratificación del riesgo. Los avances en las técnicas de ecocardiografía, como la imagen de deformación (strain) del ventrículo derecho, han mejorado la capacidad de detectar disfunción ventricular derecha sutil (Lobo et al., 2019).

Tratamiento

Anticoagulación

La anticoagulación sigue siendo la piedra angular del tratamiento del TEP. En los últimos años, el panorama terapéutico ha experimentado cambios significativos con la introducción de los anticoagulantes orales directos (DOAC). Estos fármacos, que incluyen inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán), han demostrado ser al menos tan eficaces como la terapia estándar con heparina seguida de antagonistas de la vitamina K, con un perfil de seguridad mejorado y una mayor comodidad para el paciente (Konstantinides et al., 2020).

Estudios recientes han confirmado la eficacia y seguridad de los DOAC en diversos subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con cáncer activo, una población tradicionalmente desafiante en términos de manejo anticoagulante. El estudio SELECT-D demostró que el rivaroxabán era tan efectivo como la dalteparina en pacientes con cáncer y TEP, con tasas similares de sangrado mayor (Young et al., 2018).

Por otra parte, se ha avanzado en la comprensión de la duración óptima de la anticoagulación. Mientras que tradicionalmente se recomendaba un mínimo de 3 meses de tratamiento, estudios recientes sugieren que algunos pacientes podrían beneficiarse de una anticoagulación extendida o incluso indefinida, especialmente aquellos con factores de riesgo persistentes o TEP no provocado (Kearon et al., 2016).

Terapias de reperfusión

Para pacientes con TEP de alto riesgo (masivo) o de riesgo intermedio-alto (submasivo), las terapias de reperfusión juegan un papel crucial. La trombolisis sistémica sigue siendo el tratamiento estándar para el TEP de alto riesgo, pero su uso en pacientes de riesgo intermedio-alto sigue siendo controvertido debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas (Meyer et al., 2014).

La terapia trombolítica juega un papel crucial en el manejo del tromboembolismo pulmonar (TEP) de alto riesgo y, en casos seleccionados, de riesgo intermedio-alto. Esta terapia busca disolver rápidamente el trombo,

restaurar el flujo sanguíneo pulmonar y reducir la sobrecarga del ventrículo derecho. El agente trombolítico más comúnmente utilizado es el activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA), administrado en una infusión de 100 mg durante 2 horas. Otros regímenes incluyen la estreptoquinasa y la uroquinasa. La trombolisis ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con TEP de alto riesgo, pero su uso en TEP de riesgo intermedio-alto sigue siendo controvertido debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente hemorragia intracraneal (Konstantinides et al., 2020).

En los últimos años, ha habido un creciente interés en las terapias de reperfusión dirigidas por catéter. Estas técnicas, que incluyen la trombolisis dirigida por catéter, la trombectomía mecánica y los sistemas de fragmentación del trombo, ofrecen la posibilidad de una reperfusión rápida con un menor riesgo de sangrado sistémico. El estudio PERFECT demostró que estas técnicas pueden ser eficaces y seguras en pacientes cuidadosamente seleccionados (Kuo et al., 2015).

En el tratamiento del TEP que incluye el desarrollo de estrategias de trombolisis de dosis reducida y terapias dirigidas por catéter, la trombolisis de dosis reducida, utilizando 50 mg de rt-PA, ha mostrado una eficacia similar con un perfil de seguridad mejorado en algunos estudios. Las terapias dirigidas por catéter, como la trombectomía mecánica, la fragmentación del trombo y la trombolisis dirigida por catéter, ofrecen la posibilidad de una reperfusión rápida con un menor riesgo de sangrado sistémico. El sistema EkoSonic Endovascular, que combina la trombolisis dirigida por catéter con ultrasonido, ha mostrado resultados prometedores en estudios recientes (Tapson et al., 2017).

La fibrinólisis dirigida por catéter es una técnica que combina la administración local de medicamentos trombolíticos directamente en el sitio del émbolo con la aspiración mecánica del coágulo disuelto. Esta técnica ha demostrado ser efectiva en pacientes con TEP grave y alto riesgo de sangrado, donde la trombolisis sistémica podría no ser segura.

Se llevó a cabo un metaanálisis, que mostró una reducción significativa en la mortalidad y las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con trombolisis dirigida por catéter en comparación con la trombolisis sistémica (Siordia, 2022).

Las técnicas de trombectomía mecánica han evolucionado rápidamente. Los dispositivos de nueva generación permiten la extracción de coágulos de manera más eficiente y con menor riesgo de complicaciones. Un estudio evaluó la eficacia de un nuevo dispositivo de trombectomía por aspiración, mostrando una tasa de éxito técnico del 95% y una mejora significativa en los parámetros hemodinámicos postprocedimiento (Avgerinos, 2024; Fordel, 2023).

Se están investigando nuevos enfoques farmacológicos. Los inhibidores del factor XI están en desarrollo clínico avanzado y podrían ofrecer una anticoagulación eficaz con un menor riesgo de sangrado. El defibrotide, un oligonucleótido con propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias, ha mostrado resultados alentadores en estudios preliminares para el tratamiento del TEP (Franco-Moreno et al., 2024).

El defibrotide es un agente terapéutico complejo con propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y protectoras del endotelio vascular. Aquí tienes una descripción detallada. Es una mezcla de oligonucleótidos de cadena simple derivados del ADN de la mucosa intestinal porcina. Su mecanismo de acción:

- Antitrombótico: inhibe la actividad del factor tisular y aumenta la expresión de trombomodulina.
- Fibrinolítico: estimula la liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA).
- Antiinflamatorio: reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias.
- Protector endotelial: disminuye la adhesión leucocitaria al endotelio y reduce el daño endotelial.

Principalmente se usa en el tratamiento de la enfermedad veno-oclusiva hepática severa, también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal, una complicación grave del trasplante de células madre hematopoyéticas. Investigación en curso: Se está estudiando su potencial en otras condiciones caracterizadas por daño endotelial y estados protrombóticos, incluyendo: tromboembolismo pulmonar, microangiopatía trombótica asociada al trasplante, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se administra por vía intravenosa, con un perfil de seguridad generalmente bien tolerado, aunque puede aumentar el riesgo de sangrado. Dentro de sus ventajas potenciales incluye, su mecanismo de acción múltiple lo hace atractivo para condiciones complejas que involucran trombosis, inflamación y daño endotelial. Es importante notar que, mientras su uso está bien establecido en la enfermedad veno-oclusiva hepática, su aplicación en otras áreas, como el tromboembolismo pulmonar, aún está en fase de investigación y requiere más estudios para determinar su eficacia y seguridad (Richardson et al., 2016).

La investigación en inmunotrombosis está abriendo nuevas vías para terapias dirigidas, como los inhibidores de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) (Godínez et al., 2020).

Manejo de casos especiales

El manejo del TEP en poblaciones especiales ha sido objeto de intensa investigación en los últimos años. En pacientes embarazadas, donde el riesgo de TEP está aumentado y el uso de anticoagulantes orales está limitado, estudios recientes han respaldado la seguridad y eficacia de las heparinas de bajo peso molecular durante todo el embarazo (Bates et al., 2018).

En pacientes con cáncer, además de los avances en la anticoagulación mencionados anteriormente, se ha prestado atención a la prevención del TEP recurrente. El estudio CASSINI demostró que la tromboprolifaxis extendida con rivaroxabán en pacientes ambulatorios con cáncer de alto riesgo puede reducir significativamente la incidencia de eventos tromboembólicos (Khorana et al., 2019).

PREVENCIÓN

Tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados

La prevención del TEP en pacientes hospitalizados sigue siendo un área de intensa investigación y debate. Mientras que la tromboprofilaxis farmacológica se recomienda ampliamente para pacientes quirúrgicos de alto riesgo, su uso en pacientes médicos es más controvertido. Estudios recientes han enfatizado la importancia de una evaluación individualizada del riesgo para guiar las decisiones de tromboprofilaxis (Schünemann et al., 2018).

El uso de escalas de riesgo, como la puntuación de Padua para pacientes médicos y la puntuación de Caprini para pacientes quirúrgicos, se ha generalizado para ayudar en la toma de decisiones. Sin embargo, la implementación de estas herramientas en la práctica clínica sigue siendo un desafío (Barbar et al., 2010).

Tromboprofilaxis extendida

La tromboprofilaxis extendida después del alta hospitalaria ha sido objeto de debate en los últimos años. Mientras que algunos estudios han demostrado beneficios en poblaciones seleccionadas, como pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica, otros no han logrado demostrar un beneficio claro en pacientes médicos de alto riesgo (Gould et al., 2012).

El estudio MARINER, que evaluó el uso de rivaroxabán para la tromboprofilaxis extendida en pacientes médicos de alto riesgo después del alta hospitalaria, no logró demostrar una reducción significativa en el riesgo de TEP sintomático. Sin embargo, análisis post-hoc sugieren que podría haber beneficios en subgrupos específicos de pacientes (Spyropoulos et al., 2018).

Prevención de la recurrencia

La prevención de la recurrencia del TEP es un aspecto crucial del manejo a largo plazo. Estudios recientes han explorado estrategias para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia después de suspender la anticoagulación. El uso de biomarcadores, como el dímero D, y modelos de predicción, como la puntuación HERDOO2, han demostrado ser prometedores en la estratificación del riesgo de recurrencia (Rodger et al., 2017).

Además, se ha investigado el papel de la aspirina en la prevención secundaria del TEP. Aunque menos eficaz que la anticoagulación completa, la aspirina ha demostrado proporcionar cierto grado de protección contra la recurrencia en pacientes que han completado el curso inicial de anticoagulación y en quienes no se considera apropiada la anticoagulación extendida (Becattini et al., 2012).

Nuevas perspectivas y direcciones futuras

Avances en la comprensión de la fisiopatología

Los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes al TEP están abriendo nuevas vías para el diagnóstico y el tratamiento. La investigación sobre el papel de las plaquetas, los leucocitos y el endotelio vascular en la formación y resolución del trombo ha identificado nuevos objetivos potenciales para la intervención terapéutica (Engelmann y Massberg, 2013).

Estudios recientes han destacado el papel de la inflamación en la patogénesis del TEP. La comprensión de la interacción entre la coagulación y la inflamación, conocida como inmunotrombosis, está llevando al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que apuntan a modular esta respuesta (Mackman et al., 2020).

Medicina de precisión en el TEP

La integración de datos clínicos, de imagen y moleculares a través de técnicas de aprendizaje automático y análisis de big data promete mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación del riesgo en el TEP. Estos enfoques podrían conducir a estrategias de tratamiento más personalizadas y eficaces (Fernandez et al., 2020).

Nuevas modalidades terapéuticas

La investigación en curso está explorando nuevas modalidades terapéuticas para el TEP. Los inhibidores del factor XI, que ofrecen la promesa de anticoagulación con un menor riesgo de sangrado, están en fase avanzada de desarrollo clínico. Estos agentes podrían proporcionar una opción adicional para pacientes con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas (Weitz et al., 2020).

Además, se están investigando terapias dirigidas a mejorar la resolución del trombo y prevenir las secuelas a largo plazo del TEP. Los agentes que promueven la fibrinólisis endógena o modulan la respuesta inflamatoria asociada con la trombosis están mostrando resultados prometedores en estudios preclínicos (Schulman et al., 2020).

CONCLUSIÓN

El tromboembolismo pulmonar sigue siendo un desafío significativo en la práctica clínica, pero los avances en su comprensión, diagnóstico y tratamiento están mejorando constantemente los resultados para los pacientes. La introducción de los anticoagulantes orales directos ha revolucionado el tratamiento, ofreciendo opciones más convenientes y seguras para muchos pacientes. Los avances en las técnicas de imagen y el uso de biomarcadores están mejorando la precisión diagnóstica y la estratificación del riesgo.

Sin embargo, quedan importantes desafíos por abordar. La prevención óptima del TEP, especialmente en poblaciones de alto riesgo, sigue siendo un área de investigación activa. La identificación de pacientes que se beneficiarían de una anticoagulación prolongada y el manejo de poblaciones especiales, como pacientes con cáncer o embarazadas, requieren más investigación.

El futuro del manejo del TEP se perfila prometedor, con el potencial de enfoques más personalizados basados en perfiles de riesgo individuales y características moleculares. La integración de big data y técnicas de aprendizaje automático podría conducir a mejoras significativas en la predicción y prevención del TEP.

A medida que continuamos avanzando en nuestra comprensión y manejo del TEP, es crucial mantener un enfoque multidisciplinario, integrando los últimos avances científicos con una cuidadosa consideración de las necesidades y preferencias individuales de los pacientes. Solo a través de este enfoque integral podremos seguir

mejorando los resultados y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta condición potencialmente mortal.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Alias, S., Redwan, B., Panzenböck, A., Winter, M. P., Schubert, U., Voswinckel, R., Frey, M. K., Jakowitsch, J., Alimohammadi, A., Hobohm, L., Mangold, A., Bergmeister, H., Sibilia, M., Wagner, E. F., Mayer, E., Klepetko, W., Hölzenbein, T. J., Preissner, K. T., & Lang, I. M. (2014). Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(4), 810-819.
- Avgerinos, E., Bouris, V., & Chaer, R. (2024). Endovascular Treatment of Pulmonary Embolism. In *Mastering Endovascular Techniques: Tips and Tricks in Endovascular Surgery* (pp. 803-810). Cham: Springer International Publishing.
- Barbar, S., Noventa, F., Rossetto, V., Ferrari, A., Brandolin, B., Perlati, M., De Bon, E., Tormene, D., Pagnan, A., & Prandoni, P. (2010). A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(11), 2450-2457.
- Barco, S., Mahmoudpour, S. H., Planquette, B., Sanchez, O., Konstantinides, S. V., & Meyer, G. (2020). Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 41(17), 1771-1780. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz873>
- Bates, S. M., Rajasekhar, A., Middeldorp, S., McLintock, C., Rodger, M. A., James, A. H., Vazquez, S. R., Greer, I. A., Riva, J. J., Bhatt, M., Schwab, N., Barrett, D., LaHaye, A., & Rochweg, B. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances*, 2(22), 3317-3359.
- Becattini, C., Agnelli, G., Lankeit, M., Masotti, L., Pruszczyk, P., Casazza, F., Vanni, S., Nitti, C., Kamphuisen, P., Vedovati, M. C., De Natale, M. G., & Konstantinides, S. (2019). Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *European Respiratory Journal*, 53(4), 1802094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2018>
- Becattini, C., Agnelli, G., Schenone, A., Eichinger, S., Bucherini, E., Silingardi, M., Bianchi, M., Moia, M., Ageno, W., Vandelli, M. R., Grandone, E., & Prandoni, P. (2012). Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 366(21), 1959-1967.
- Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. (2016). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 116(4), 427-433.
- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 29(1), 17-24.
- Engelmann, B., & Massberg, S. (2013). Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(1), 34-45.
- Falanga, A., Russo, L., Milesi, V., and Vignoli, A. (2017). Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 118, 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.003>
- Fernandez, C., Bova, C., Sanchez, O., Prandoni, P., Maestre, A., Monreal, M., Patrono, C., Tripodi, A., Lensing, A. W. A., & Jiménez, D. (2020). Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest*, 157(4), 843-851.
- Franco-Moreno, A., Muñoz-Rivas, N., Torres-Macho, J., Bustamante-Fermosel, A., Ancos-Aracil, C. L., y Madroñal-Cerezo, E. (2024). Revisión sistemática de los ensayos clínicos sobre terapia antitrombótica con inhibidores del factor XI. *Revista clínica española*, 224(3), 167-177.
- Godínez, V. A. R., Carrillo, E. R., y Cabello, A. R. (2020). Trampas extracelulares de neutrófilos en sepsis. *Medicina Crítica*, 34(2), 156-159. <https://doi.org/10.35366/93970>
- Gould, M. K., Garcia, D. A., Wren, S. M., Karanicolas, P. J., Arcelus, J. I., Heit, J. A., & Samama, C. M. (2012).

- Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), e227S-e277S.
- Guérin, L., Couturaud, F., Parent, F., Revel, M. P., Gillaizeau, F., Planquette, B., Pontal, D., Guegan, M., Simonneau, G., Meyer, G., & Sanchez, O. (2017). Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(02), 246-255.
- Harjola, V. P., Mebazaa, A., Čelutkienė, J., Bettex, D., Bueno, H., Chioncel, O., Crespo-Leiro, M. G., Falk, V., Filippatos, G., Gibbs, S., Leite-Moreira, A., Lassus, J., Masip, J., Mueller, C., Mullens, W., Naeije, R., Nordegraaf, A. V., Parissis, J., Riley, J. P., & Seferovic, P. (2016). Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 18(3), 226-241.
- Heit, J. A. (2015). Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, 12(8), 464-474.
- Heit, J. A., Spencer, F. A., and White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 3-14.
- Jiménez-Alcázar, M., Rangaswamy, C., Panda, R., Bitterling, J., Simsek, Y. J., Long, A. T., Bilyy, R., Krenn, V., Renné, C., Renné, T., Kluge, S., Panzer, S., Fuchs, T. A., & Mannherz, H. G. (2017). Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*, 358(6367), 1202-1206.
- Karbach, S., Wenzel, P., Waisman, A., Munzel, T., & Daiber, A. (2014). eNOS uncoupling in cardiovascular diseases--the role of oxidative stress and inflammation. *Current Pharmaceutical Design*, 20(22), 3579-3594.
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149(2), 315-352.
- Keller, K., Hobohm, L., Ebner, M., Kresoja, K. P., Münzel, T., Konstantinides, S. V., & Lankeit, M. (2020). Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European Heart Journal*, 41(4), 522-529.
- Khorana, A. A., Soff, G. A., Kakkar, A. K., Vadhan-Raj, S., Riess, H., Wun, T., Streiff, M. B., Garcia, D. A., Liebman, H. A., Belani, C. P., O'Reilly, E. M., Patel, J. N., Yimer, H. A., Wildgoose, P., Burton, P., Vijapurkar, U., Kaul, S., Eikelboom, J., McBane, R. D., & Weitz, J. I. (2019). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 720-728.
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145-147.
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ní Áinle, F., Prandoni, P., Pruszczyk, P., & Zamorano, J. L. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 41(4), 543-603.
- Koupenova, M., Kehrel, B. E., Corkrey, H. A., & Freedman, J. E. (2017). Thrombosis and platelets: an update. *European Heart Journal*, 38(11), 785-791.
- Kuo, W. T., Banerjee, A., Kim, P. S., DeMarco, F. J., Levy, J. R., Facchini, F. R., Unver, K., Bertini, M. J., Sista, A. K., Hall, M. J., Rosenberg, J. K., & Hofmann, L. V. (2015). Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*, 148(3), 667-673.
- Lankhaar, J. W., Westerhof, N., Faes, T. J., Marques, K. M., Marcus, J. T., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2006). Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(4), H1731-H1737.
- Le Roux, P. Y., Pelletier-Galarneau, M., De Laroche, R., Hofman, M. S., Zuckier, L. S., Roach, P., Vidal-Sicart, S., & Hicks, R. J. (2015). Pulmonary scintigraphy for the diagnosis of acute pulmonary embolism: a survey of current practices in Australia, Canada, and France. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(8), 1212-1217.
- Lobo, J. L., Holley, A., Tapon, V., Moores, L., Oribe, M., Barrón, M., Otero, R., Nauffal, D., Valle, R., Monreal, M., Yusen, R. D., & Jiménez, D. PROTECT and RIETE investigators (2014). Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 12(7), 1020-1027. <https://doi.org/10.1111/jth.12589>

- Mackman, N., Bergmeier, W., Stouffer, G. A., & Weitz, J. I. (2020). Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(5), 333-352.
- Meinel, F. G., Nance, J. W., Schoepf, U. J., Hoffmann, V. S., Thierfelder, K. M., Costello, P., Goldhaber, S. Z., & Bamberg, F. (2015). Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 128(7), 747-759.e2.
- Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., Bluhmki, E., Bouvaist, H., Brenner, B., Couturaud, F., Dellas, C., Empen, K., Franca, A., Galiè, N., Geibel, A., Goldhaber, S. Z., Jimenez, D., Kozak, M., Kupatt, C., & Konstantinides, S. V. (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 370(15), 1402-1411.
- M., Van Kralingen, K. W., & Le Gal, G. (2014). Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*, 311(11), 1117-1124.
- Nosaka, M., Ishida, Y., Kimura, A., Kuninaka, Y., Inui, M., Mukaida, N., & Kondo, T. (2019). Absence of IFN- γ accelerates thrombus resolution through enhanced MMP-9 and VEGF expression in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(1), 279-295.
- Owens, A. P., & Mackman, N. (2011). Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circulation Research*, 108(10), 1284-1297.
- Richardson, P. G., Riches, M. L., Kernan, N. A., Brochstein, J. A., Mineishi, S., Termuhlen, A. M., Arai, S., Grupp, S. A., Guinan, E. C., Martin, P. L., Steinbach, G., Krishnan, A., Nemecek, E. R., Giralt, S., Rodriguez, T., Duerst, R., Doyle, J., Antin, J. H., Smith, A., ... Soiffer, R. J. (2016). Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*, 127(13), 1656-1665. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-676924>
- Righini, M., Van Es, J., Den Exter, P. L., Roy, P. M., Verschuren, F., Ghuysen, A., Rutschmann, O. T., Sanchez, O., Jaffrelot, M., Trinh-Duc, A., Le Gall, C., Moustafa, F., Principe, A., Van Houten, A. A., Ten Wolde, M., Douma, R. A., Hazelaar, G., Erkens, P. M., Van Kralingen, K. W., Grootenboers, M. J., & Le Gal, G. (2014). Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*, 311(11), 1117-1124. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2135>
- Rodger, M. A., Le Gal, G., Anderson, D. R., Schmidt, J., Pernod, G., Kahn, S. R., Righini, M., Mismetti, P., Kearon, C., Lambert, C., Kelton, J. G., Wells, P. S., Kovacs, M. J., & Meziere, G. (2017). Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*, 356, j1065.
- Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Schellong, S., Eriksson, H., Baanstra, D., Kvamme, A. M., Friedman, J., Mismetti, P., & Goldhaber, S. Z. (2013). Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 368(8), 709-718.
- Schünemann, H. J., Cushman, M., Burnett, A. E., Kahn, S. R., Beyer-Westendorf, J., Spencer, F. A., Rezende, S. M., Zakai, N. A., Bauer, K. A., Dentali, F., Lansing, J., Balduzzi, S., Darzi, A., Morgano, G. P., Neumann, I., Nieuwlaat, R., Yepes-Núñez, J. J., Zhang, Y., & Wiercioch, W. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Advances*, 2(22), 3198-3225.
- Siordia, J. A., & Kaur, A. (2022). Catheter-directed Thrombolysis versus Systemic Anticoagulation for Submassive Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Current cardiology reviews*, 18(1), 112-117. <https://doi.org/10.2174/1573403X17666210603114116>
- Spyropoulos, A. C., Ageno, W., Albers, G. W., Elliott, C. G., Halperin, J. L., Hiatt, W. R., Maynard, G. A., Steg, P. G., Weitz, J. I., Suh, E., Spiro, T. E., Barnathan, E. S., & Raskob, G. E. (2018). Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *New England Journal of Medicine*, 379(12), 1118-1127.
- Tapson, V. F., Sterling, K., Jones, N., Elder, M., Tripathy, U., Brower, J., Maholic, R. L., Ross, C. B., Natarajan, K., Fong, P., Greenspon, L., Tamaddon, H., Piracha, A. R., Engelhardt, T., Katopodis, J. N., Marques, V., Sharp, A. S., Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2017). A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 10(12), 1149-1158. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.032>
- Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H., & Cannegieter, S. C. (2013). Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 122(10), 1712-1723. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
- Tritschler, T., Kraaijpoel, N., Le Gal, G., and Wells, P. S. (2018). Venous thromboembolism: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, 320(15), 1583-1594.

- van der Hulle, T., Cheung, W. Y., Kooij, S., Beenen, L. F., van Bommel, T., van Es, J., Faber, L. M., Hazelaar, G. M., Heringhaus, C., Hofstee, H., Hovens, M. M., Kaasjager, K. A., van Klink, R. C., Kruip, M. J., Loeffen, R. F., Mairuhu, A. T., Middeldorp, S., Nijkeuter, M., van der Pol, L. M., & Klok, F. A. (2017). Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*, 390(10091), 289-297.
- Weitz, J. I., Lensing, A. W. A., Prins, M. H., Bauersachs, R., Beyer-Westendorf, J., Bounameaux, H., Brighton, T. A., Cohen, A. T., Davidson, B. L., Decousus, H., Freitas, M. C. S., Holberg, G., Kakkar, A. K., Haskell, L., van Bellen, B., Pap, A. F., Berkowitz, S. D., Verhamme, P., Wells, P. S., Prandoni, P., & EINSTEIN CHOICE Investigators (2017). Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine*, 376(13), 1211–1222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518>.
- Wolberg, A. S., Rosendaal, F. R., Weitz, J. I., Jaffer, I. H., Agnelli, G., Baglin, T., & Mackman, N. (2015). Venous thrombosis. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.6>
- Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., Hale, D., Dunn, J. A., Lyman, G. H., Hutchinson, C., MacCallum, P., Kakkar, A., Hobbs, F. D. R., Petrou, S., Dale, J., Poole, C. J., Maraveyas, A., & Levine, M. (2018). Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology*, 36(20), 2017-2023.
- Zagorski, J., Debelak, J., Gellar, M., Watts, J. A., & Kline, J. A. (2003). Chemokines accumulate in the lungs of rats with severe pulmonary embolism induced by polystyrene microspheres. *The Journal of Immunology*, 171(10), 5529-5536.