

SERIE: TROMBOEMBOLIA PULMONAR: CONTROVERSIAS ACTUALES

Algoritmo para el diagnóstico y el seguimiento de la tromboembolia pulmonar aguda



P. Calvillo Batllés

Área de Diagnóstico por la imagen, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Recibido el 29 de febrero de 2016; aceptado el 26 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 14 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Tromboembolia pulmonar;
Algoritmo;
Angiografía pulmonar;
Tomografía computarizada;
Gammagrafía pulmonar;
Embarazada;
Diagnóstico;
Seguimiento;
Controversia

Resumen El diagnóstico urgente de una tromboembolia pulmonar (TEP) aguda se beneficia del uso de pautas de decisión clínica basadas en la evidencia que mejoran el pronóstico de los pacientes y reducen el empleo innecesario de pruebas de imagen. En este artículo se explican los algoritmos para el diagnóstico de la TEP publicados más recientemente por las sociedades científicas implicadas, en la población general y en situaciones especiales, intentando esclarecer las dudas frecuentes y analizar las controversias persistentes. También se discute la necesidad de controlar con imagen la resolución de la TEP tras el tratamiento anticoagulante, actualmente no recomendado en las guías clínicas.

© 2016 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pulmonary embolism;
Algorithm;
Pulmonary angiography;
Computed tomography;
Pulmonary scintigraphy;
Pregnancy;
Diagnosis;
Follow-up;
Controversy

Algorithm for the diagnosis and follow-up of acute pulmonary embolisms

Abstract The urgent diagnosis of acute pulmonary thromboembolism benefits from the use of evidence-based clinical guidelines that improve patients' prognoses and reduce the unnecessary use of imaging tests. This article explains the diagnostic algorithms for pulmonary thromboembolism most recently published by the relevant scientific societies both for the general population and for special situations, trying to clear up common doubts and analyzing persistent controversies. It also discusses the need to follow up the thromboembolism after anticoagulation treatment, which is not currently recommended in the guidelines.

© 2016 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: calvillopilar@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.10.001>

0033-8338/© 2016 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

El diagnóstico de la tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es importante por la frecuencia de este cuadro y de otros de presentación clínica similar, y por la elevada morbimortalidad asociada en ausencia de tratamiento. La capacidad diagnóstica y la disponibilidad de la angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) pulmonar ha generado un incremento progresivo de solicitudes urgentes de esta prueba, acompañado de un menor número de estudios con diagnóstico de TEP¹. Si bien la angio-TC puede mostrar diagnósticos alternativos, esto no justifica su empleo generalizado porque se ha observado que en muy pocos casos estos diagnósticos cambian la actitud terapéutica^{1,2}. Para evitar un uso inapropiado de la técnica es necesario establecer algoritmos diagnósticos comunes, preferiblemente basados en guías de práctica clínica con buenos niveles de evidencia y grados de recomendación. A pesar de que en las guías clínicas de la TEP persisten algunas controversias y muchas de las recomendaciones se establecen por consenso de expertos (sin ensayos ni metaanálisis que las avalen), su seguimiento no solo evita TC innecesarias, sino que también reduce el porcentaje de eventos tromboembólicos debidos a fallos en el diagnóstico³. Una forma de mejorar la adherencia a las recomendaciones científicas es disponer de un algoritmo diagnóstico escrito en el servicio de urgencias³, que se ajuste a los medios disponibles y sea conocido por todo el personal médico implicado. Otro recurso es la utilización de sistemas electrónicos de soporte de decisión clínica basados en la evidencia, que han demostrado disminuir el número de estudios de TC para descartar TEP en el servicio de urgencias en un 20%, así como un mayor rendimiento diagnóstico de la prueba⁴.

Tras el diagnóstico de TEP, el seguimiento con pruebas de imagen no está recomendado en las guías clínicas; en este trabajo se revisa la trascendencia de identificar trombosis residual según la literatura disponible hasta la fecha.

Algoritmo actualizado para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar aguda

Diagnóstico de la tromboembolia pulmonar aguda en la población general

La guía de práctica clínica de la European Society of Cardiology (ESC) de 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la TEP aguda⁵, que ha sido traducida al español⁶, presenta un algoritmo diagnóstico detallado y actualizado para la población general que sigue indicaciones muy similares a las propuestas por las guías del American College of Radiology (ACR) de 2012⁷. Asimismo, el *Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar*, publicado en 2013 por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁸, coincide en la misma estrategia diagnóstica. En las *figuras 1 y 2* se exponen estos algoritmos comunes, en pacientes sin y con estabilidad hemodinámica, respectivamente; se han añadido detalles y comentarios explicativos, sin modificar la estrategia. En el texto y las figuras se hace referencia entre paréntesis al tipo de recomendación de la guía de la ESC: clase (I, se recomienda; IIa, se debe

considerar; IIb, se puede recomendar; III, no se recomienda) y nivel de evidencia (A, basada en múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis; B, basada en un único ensayo clínico o en grandes estudios no aleatorizados; C, basada en el consenso de expertos o en pequeños estudios).

En los pacientes con *shock* e hipotensión en los que se sospecha TEP (*fig. 1*), el diagnóstico diferencial incluye la disfunción valvular, el taponamiento, el síndrome coronario agudo y la disección aórtica. La ecocardiografía transtorácica es la primera prueba a realizar en el paciente inestable (IC), pues la identificación de una hipertensión pulmonar aguda y la disfunción del ventrículo derecho en este contexto confirmarán que la causa de la inestabilidad hemodinámica es una TEP, y será suficiente para indicar la reperfusión inmediata⁹. La presencia de coágulos en el ventrículo derecho (rara) apoyará la necesidad de trombólisis¹⁰. Si existen dudas entre una TEP aguda y una descompensación de una hipertensión pulmonar crónica pueden ser de ayuda la ecocardiografía transesofágica, para detectar trombos en las arterias pulmonares principales y lobares proximales¹¹, y la ecografía venosa de compresión de miembros inferiores (MMII) para valorar una trombosis venosa profunda (TVP) (IIbC). No obstante, siempre que sea posible, porque el paciente se haya estabilizado y se disponga de la técnica, debe realizarse una angio-TC para confirmar la TEP (IC). La angiografía pulmonar puede plantearse tras un cateterismo coronario que no ha explicado el cuadro (IIbC), en especial si se plantea una trombectomía percutánea.

En pacientes hemodinámicamente estables (*fig. 2*), la estrategia diagnóstica más aceptada para la población general se basa en la probabilidad clínica, el valor del dímero D y la angio-TC de arterias pulmonares. A continuación se explican los pasos del algoritmo, las dudas frecuentes y las controversias persistentes.

Pasos del algoritmo

• Pruebas complementarias iniciales:

Las manifestaciones más frecuentes de la TEP son la disnea, el dolor pleurítico o centrotorácico, y la taquipnea, y son menos frecuentes el síncope, la hemoptisis, la fiebre y las palpitaciones. Todos estos síntomas obligan a realizar una radiografía de tórax urgente, que permitirá un primer diagnóstico diferencial de patología torácica; en caso de ser normal o presentar hallazgos específicos de TEP, se reforzará esta sospecha. El electrocardiograma se solicita principalmente para descartar signos de isquemia coronaria aguda como causa de la sintomatología torácica; en la TEP suele ser normal o mostrar taquicardia sinusal, y solo en algunos casos orientará el diagnóstico por la presencia de signos de sobrecarga del ventrículo derecho. La gasometría arterial informa del grado de hipoxemia, habitual en el paciente con TEP y normalmente acompañada de hipocapnia, pero un resultado normal no excluye el diagnóstico.

• Probabilidad clínica pretest:

Es necesario establecer una probabilidad clínica pretest (IA) en función de la evaluación clínica, las pruebas básicas y los antecedentes del paciente^{3,12}. Los sistemas de puntuación clínica validados (escala de Wells y escala de Ginebra) establecen grados de probabilidad de TEP baja, intermedia o alta, y de forma simplificada, probable o

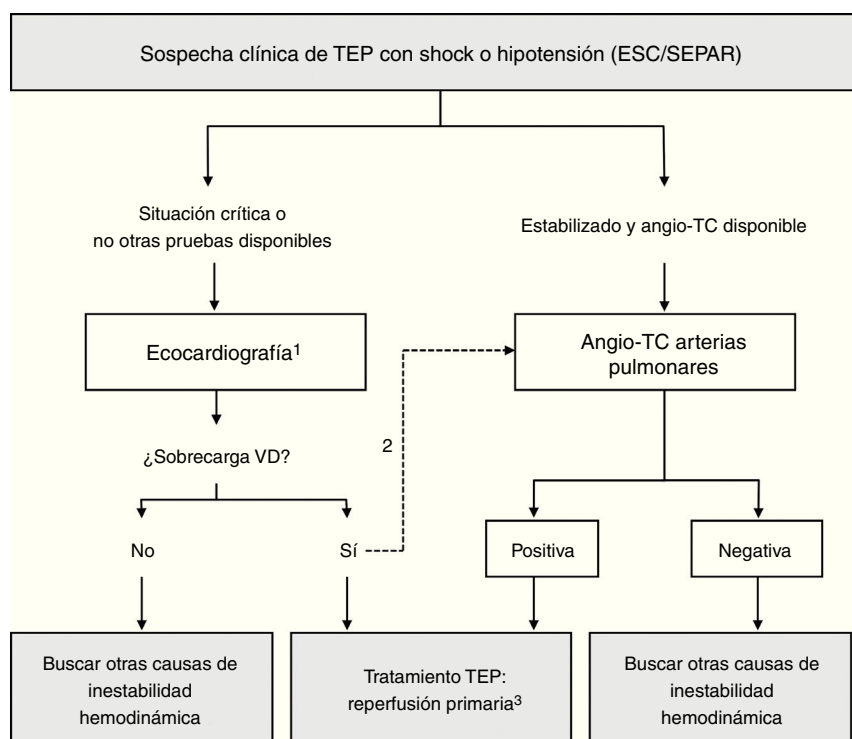


Figura 1 Algoritmo basado en las guías de la European Society of Cardiology (ESC) de 2014 y la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2013. MMII: miembros inferiores; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho.

¹En un paciente muy inestable, la identificación de disfunción del ventrículo derecho por ecocardiografía transtorácica (IC) es suficiente motivo para la reperusión inmediata. A la cabecera del enfermo también pueden buscarse trombos en el ventrículo derecho, las arterias pulmonares y los miembros inferiores, que refuerzan el diagnóstico (IIbC).

²Si el paciente ya está estable o la TC se encuentra disponible, conviene confirmar la TEP con angio-TC de arterias pulmonares (IC).

³Reperusión primaria: trombólisis (alternativas: embolectomía quirúrgica o percutánea).

improbable. A pesar de que la puntuación de la escala de Ginebra es más objetiva, la escala de Wells parece ser más robusta y específica para la determinación de la probabilidad de TEP¹³; no obstante, ambas son aceptadas.

• Dímero D:

Debe solicitarse la determinación del dímero D en pacientes con TEP improbable o de probabilidad baja, porque un valor $<500 \mu\text{g/l}$ excluye TEP con un alto valor predictivo negativo (IA)¹⁴. Conviene ajustar el valor de corte a la edad en los pacientes ≥ 50 años de edad (valor de corte = edad $\times 10 \mu\text{g/l}$), lo que aumenta la especificidad de la prueba, conservando una buena sensibilidad, respecto a la utilización del valor fijo¹⁵. En caso de probabilidad intermedia, un valor negativo del dímero D puede excluir la TEP si se ha obtenido con una prueba de sensibilidad alta (IA)¹⁶, pero no se ha demostrado que esto sea así con una prueba de sensibilidad moderada, en cuyo caso puede considerarse la realización de una prueba de imagen (IIbC). Hay que conocer la sensibilidad del método de medición del dímero D empleado en cada centro⁸. En pacientes con TEP probable o de alta probabilidad, un dímero D negativo no descarta una TEP con seguridad (IIIB) y es recomendable siempre investigar mediante imagen¹⁷.

• Pruebas de imagen:

– La angio-TC es actualmente la prueba de imagen de elección para investigar una sospecha de TEP. Si es

positiva, se debe iniciar o continuar el tratamiento anticoagulante (IB). Un resultado negativo descarta una TEP en situaciones pretest de improbable o probabilidad baja o intermedia (IA), y se considera una estrategia segura^{18,19}.

- La gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) pulmonar permite descartar la TEP con un alto valor predictivo negativo (IA), pero se considera una segunda opción por el alto número de estudios no diagnósticos. Este número disminuye considerablemente si la radiografía de tórax es normal²⁰, por lo que la guía de la ESC apoya que sea la prueba de primera línea en pacientes jóvenes para evitar la radiación. También es la alternativa en pacientes con contraindicación a la angio-TC, y resulta una herramienta de ayuda cuando la probabilidad clínica pretest es alta y la angio-TC es negativa.
- La ecografía venosa de compresión de MMII es muy útil, porque el diagnóstico de TVP proximal aumenta la probabilidad de TEP y permite iniciar el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye a ambas (IB). Sin embargo, las guías no la indican como primera prueba en la sospecha clínica de TEP en la población general, y consideran que hay que empezar por una prueba de imagen torácica²¹. Se propone, independientemente de la presencia de

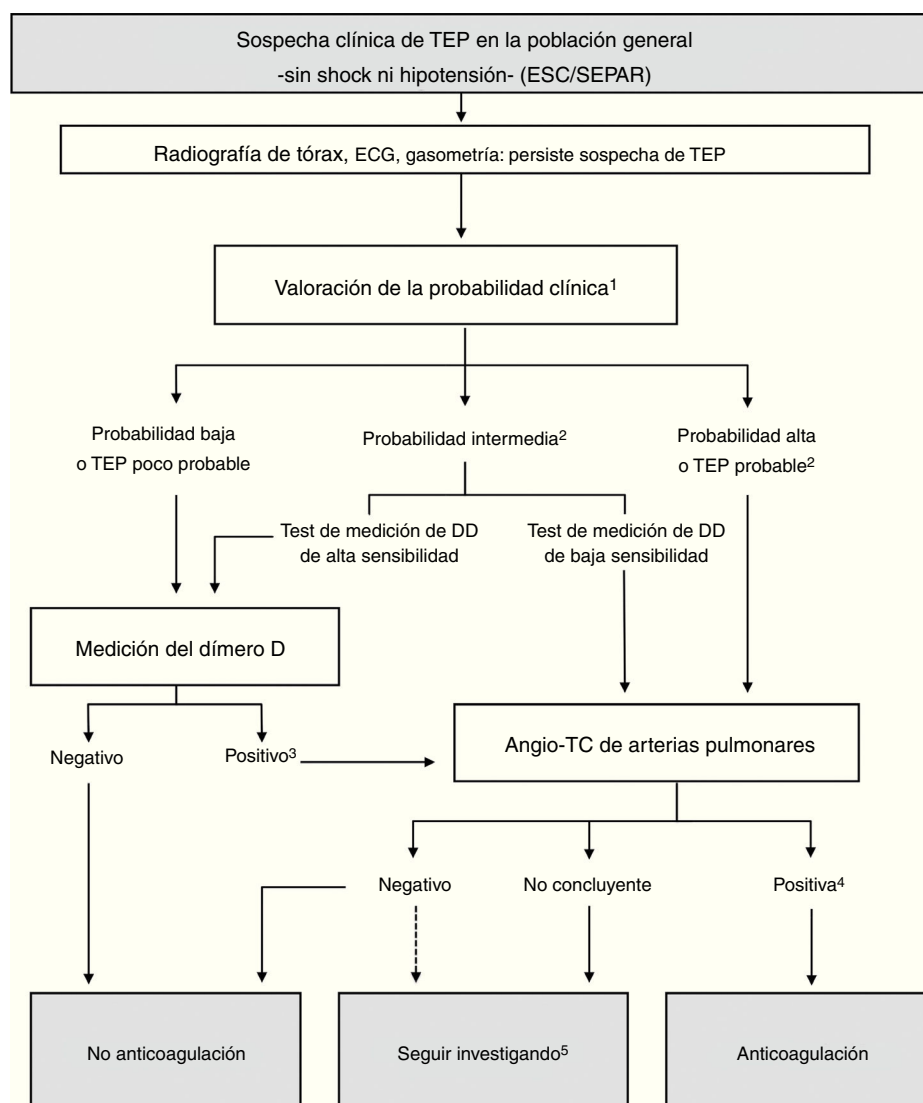


Figura 2 Algoritmo basado en las guías de la European Society of Cardiology (ESC) de 2014 y la Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2013. DD: dímero D; ECG: electrocardiograma; TEP: tromboembolia pulmonar.

¹Escala de Wells o de Ginebra. Esquema de tres niveles o simplificado.

² En caso de probabilidad intermedia o alta, o TEP probable, se recomienda iniciar la anticoagulación parenteral durante el proceso diagnóstico (IC).

³Dímero D positivo si superior a 500. Ajustar el valor a la edad si >50 años.

⁴La angio-TC se considera positiva si muestra TEP segmentaria o más proximal, y se debe iniciar o continuar el tratamiento anticoagulante (IB).

⁵La angio-TC negativa descarta una TEP (IA), salvo en pacientes con alta probabilidad clínica, en quienes puede considerarse seguir investigando antes de retirar la anticoagulación (IIaB).

síntomas en las piernas, en las mismas situaciones que la gammagrafía²² (IIbB). Otras posibles indicaciones, que se explican en el siguiente apartado, son los casos de probabilidad clínica baja con angio-TC positiva o de trombos limitados a arterias subsegmentarias.

- La angiografía pulmonar es una prueba invasiva no exenta de riesgos²³ y con resultados similares a los de la angio-TC, por lo que queda fuera del algoritmo diagnóstico inicial. Se puede recomendar en último lugar cuando hay discrepancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas no invasivas (IIbC)²⁴.

Preguntas frecuentes:

- ¿Se debe añadir sistemáticamente una venografía por TC de pelvis-MMII a la angio-TC pulmonar para descartar la TEP? Las guías no lo recomiendan. En el estudio PIOPED II (principalmente con equipos de cuatro filas de detectores) se observó que mejoraba la sensibilidad de detección de ETV, pero también se concluyó que empleando los criterios de la escala de Wells en la estrategia diagnóstica se alcanzaba la misma sensibilidad sin necesidad de venografía por TC²⁴. Esta exploración añade una radiación pélvica importante, por lo que si conviene valorar una TVP es

preferible la ecografía venosa de compresión de MMII; los resultados son similares o incluso mejores, y la trombosis pélvica aislada es rara²⁵⁻²⁷.

- ¿La ecografía venosa de compresión de MMII debe ser proximal o completa, incluyendo la región distal? En los algoritmos diagnósticos de la TEP la ecografía se limita a la región proximal (desde las ingles hasta el hueco poplíteo), porque un estudio completo alarga el tiempo de exploración y la mayoría de los pacientes con un trombo únicamente distal no tienen TEP²⁸. La trombosis proximal en pacientes con sospecha clínica de TEP tiene un alto valor predictivo positivo y su presencia es suficiente para instaurar tratamiento anticoagulante. No hay la misma evidencia respecto al riesgo/beneficio de la anticoagulación en una TVP distal aislada, pero los estudios apuntan a que evitaría la propagación proximal y en consecuencia la incidencia de TEP²⁹. Si se detecta una TVP distal aislada en un paciente con sospecha de TEP, debe considerarse la realización de más pruebas para confirmarlo (IIaB).
- Si se sospecha TEP aguda y se ha realizado una ecografía que muestra una TVP proximal, ¿debe hacerse una angio-TC pulmonar o una gammagrafía V/Q de urgencia? La guía de la ESC considera que una ecografía venosa proximal positiva en un paciente con sospecha clínica de TEP es criterio de confirmación de TEP (IB) y puede evitar realizar un estudio torácico en casos seleccionados (IIbB). Se entiende que, en el resto de las situaciones, confirmar o descartar la TEP es importante para evaluar correctamente la situación clínica y el pronóstico del paciente. Si bien las guías no especifican en qué momento hacerlo, debe ser cuanto antes, aunque no imperiosamente de urgencia si no modifica el tratamiento urgente.
- ¿En el paciente con dolor torácico agudo de posible origen coronario es conveniente realizar una angio-TC de triple descarte en lugar de una coronariografía por TC? Es un «área de incertidumbre» en las guías y, hasta la fecha, a la espera de una mejor definición de sus indicaciones, no parece conveniente porque a pesar de que aumenta ligeramente el número de TEP y de síndromes aórticos agudos diagnosticados, su prevalencia es baja y supone más radiación, volumen de contraste y número de estudios de calidad no diagnóstica³⁰.
- ¿Es igual de seguro y eficiente este algoritmo para pacientes con ETV previa? Esta situación implica una mayor probabilidad clínica, puede que unos valores de dímero D persistentemente anormales y una obstrucción embólica residual. Es probable que, por estos motivos, en un metaanálisis reciente esta estrategia resulte segura, pero su eficiencia es relativamente baja comparada con la de la población sin antecedentes de ETV³¹.

Aspectos controvertidos por tener un nivel de evidencia bajo

- En pacientes con TEP probable o con una probabilidad pretest alta y angio-TC negativa, ¿se descarta la TEP o hay que seguir investigando antes de retirar la anticoagulación? Las guías aceptan ambas opciones y señalan que tanto la necesidad de más pruebas como la naturaleza de estas siguen siendo controvertidas. En el estudio

PIOPED II, la angio-TC tuvo un valor predictivo negativo más bajo en este grupo de pacientes (60%)²⁴, lo cual apoya que se siga investigando con otras pruebas (gammagrafía V/Q o ecografía venosa de compresión de MMII). Sin embargo, se han publicado otros estudios en contraposición; entre ellos, un metaanálisis centrado en pacientes con TEP probable o probabilidad alta que determinó que tanto la angio-TC negativa sola como la angio-TC negativa seguida de ecografía de MMII negativa eran estrategias seguras, con un riesgo de TEP fatal bajo y equiparable³². Más recientemente, un estudio prospectivo concluye que sí es necesario seguir estudiando a este grupo de pacientes por la alta incidencia de ETV (5,2%) no identificada en la angio-TC pulmonar y detectada mediante otras pruebas o en el seguimiento, aunque sin evolución fatal. Esta propuesta debe considerarse con precaución y tener en cuenta que se refiere especialmente a pacientes sin un diagnóstico alternativo y con enfermedad cardiopulmonar subyacente³³.

- Los pacientes con probabilidad clínica pretest baja y angio-TC positiva, ¿deben tratarse directamente o seguir estudiándose? Las guías recomiendan tratamiento con cautela, dado que en el PIOPED II se observó que el valor predictivo positivo de la TC desciende al 58% en el grupo de probabilidad baja²⁴. Se deduce que conviene reevaluar la clínica y la TC en estos casos. Falta evidencia sobre la necesidad de realizar más pruebas que lo confirmen, en especial si los coágulos se limitan a las arterias segmentarias (o subsegmentarias).
- ¿Qué significación clínica tiene la identificación en una angio-TC de trombos limitados a uno o varios vasos subsegmentarios? Las guías clínicas consideran la TC «positiva» para TEP solo si muestra un trombo en arterias segmentarias o más proximales. El hallazgo de un trombo en un vaso distal tiene bajo valor predictivo positivo y poca concordancia entre observadores. Algunos autores describen que su detección ha aumentado con los equipos multidetector, sin que haya tenido una influencia significativa en el pronóstico del paciente^{34,35}, mientras otros detectan una repercusión clínica similar a la de los trombos más centrales, aunque determinada por los factores de riesgo y la probabilidad pretest³⁶. No hay ensayos clínicos aleatorizados que permitan saber si el riesgo de progresión o de recurrencia es suficientemente alto como para justificar la anticoagulación. La 10ª edición de la Guía CHEST³⁷ considera que es más probable que el diagnóstico de un trombo subsegmentario sea correcto si: 1) la TC es de alta calidad, con buen relleno de las arterias pulmonares distales; 2) hay múltiples defectos intraluminales; 3) los defectos afectan a arterias subsegmentarias en su porción más proximal; 4) los defectos se ven en más de una imagen; 5) los defectos se rodean de contraste en lugar de aparecer adheridos a las paredes arteriales; 6) los defectos se ven en más de una proyección; 7) los pacientes están sintomáticos y no es un hallazgo incidental; 8) hay alta probabilidad clínica pretest de TEP; y 9) el dímero D está elevado, en particular si el aumento es marcado y no existe otra explicación. Por ello, en caso de observar un trombo subsegmentario aislado, conviene que se reevalúe por un radiólogo torácico; la Guía CHEST propone realizar una ecografía venosa de MMII para descartar una TVP tratable y, si es negativa, decidir individualmente entre

seguimiento ecográfico o anticoagulación. La ESC también propone considerar la realización de más pruebas en esta situación (IIbC).

- ¿Tiene algún papel la angiografía por resonancia magnética (angio-RM) pulmonar en el algoritmo diagnóstico de la TEP? Las guías clínicas no consideran que esta técnica esté indicada (IIIA) por la baja sensibilidad obtenida en el estudio PIOPED III³⁸, el alto porcentaje de estudios no concluyentes y la baja sensibilidad en los vasos segmentarios³⁹. Ahora bien, muchos autores apoyan su uso porque, si el estudio es óptimo, la especificidad y la concordancia entre lectores es alta, y un resultado positivo para TEP podría permitir instaurar un tratamiento anticoagulante³⁹.

Diagnóstico de la tromboembolia pulmonar aguda en población especial (tabla 1)

Insuficiencia renal o alergia al medio de contraste yodado (fig. 3)

Los factores de riesgo de reacción adversa al contraste yodado deben ser evaluados antes de realizar una angio-TC, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas sobre medios de contraste^{40,41} y los protocolos consensuados en cada centro para determinar el grado de contraindicación

del contraste y la pauta de profilaxis requerida en caso necesario.

Las guías para el diagnóstico de TEP no han diseñado un algoritmo específico para este grupo de pacientes, pero sí proponen la gammagrafía V/Q como alternativa válida a la angio-TC y señalan la utilidad de la ecografía de compresión venosa de MMII antes de la angio-TC para buscar TVP y evitar otras pruebas (IIbB).

En este trabajo se proponen dos estrategias en función de la disponibilidad de la gammagrafía, la radiografía de tórax (normal/anormal) y el grado de contraindicación de la administración de contraste yodado (fig. 3):

- Gammagrafía V/Q, si se decide evitar contraste yodado, se dispone de la técnica en la urgencia y la radiografía de tórax es normal. a) Si la gammagrafía de perfusión es "normal", descarta la TEP⁴² (IA). b) Un estudio de V/Q de "alta probabilidad" de TEP es suficiente para instaurar un tratamiento anticoagulante⁴². No obstante, si la probabilidad clínica pretest es baja puede considerarse individualmente la realización de más pruebas (IIaB). c) Los estudios no diagnósticos requieren realizar otras pruebas. Si la probabilidad clínica pretest es baja o improbable, una ecografía venosa de MMII negativa se considera suficiente para descartar ETV (IIaB), pero no así en caso de probabilidad clínica alta o TEP probable, y de

Tabla 1 Indicación de pruebas complementarias en población especial

Pruebas indicadas en población especial	Dímero D	RX de tórax	Ecografía venosa de MMII	Gammagrafía V/Q	Angio-TC de arterias pulmonares
Riesgo de NIC, o alergia y jóvenes (Guía clínica de la ESC)	++	++	+ Si RX de tórax patológica o gammagrafía no disponible. IIbB	++ Si RX de tórax normal. IA	+ Si RX de tórax patológica o gammagrafía no disponible. (Con profilaxis si es necesario.)
Embarazo (Guía clínica de la ATS y la STR)	— D, baja evidencia	++ F, muy baja evidencia	+ Solo si síntomas de TVP. D, muy baja evidencia	++ Si RX tórax normal. F, baja evidencia	+ Si RX tórax patológica y no hay diagnóstico ni sospecha de TVP. D, muy baja evidencia. O si la gammagrafía no es diagnóstica y se decide seguir estudiando. F, muy baja evidencia.
Embarazo (Guía clínica de la ESC)	+ IIbC	+ Si la ecografía es negativa.	++ IIbC	++ Si no TVP y RX de tórax normal. IIbC	+ Si no TVP y RX de tórax patológica o gammagrafía no disponible. IIaC

++ prueba de primera elección; + prueba que puede ser útil; — Prueba no recomendada.

ATS/STR: American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology; ESC: European Society of Cardiology; MMII: miembros inferiores; NIC: nefropatía inducida por contraste yodado; RX: radiografía; TVP: trombosis venosa profunda; V/Q: ventilación/perfusión.

Grado de recomendación: D, recomendación débil; F, recomendación fuerte (según la guía ATS/STR). El nivel de evidencia de esta guía está basado en el sistema GRADE.

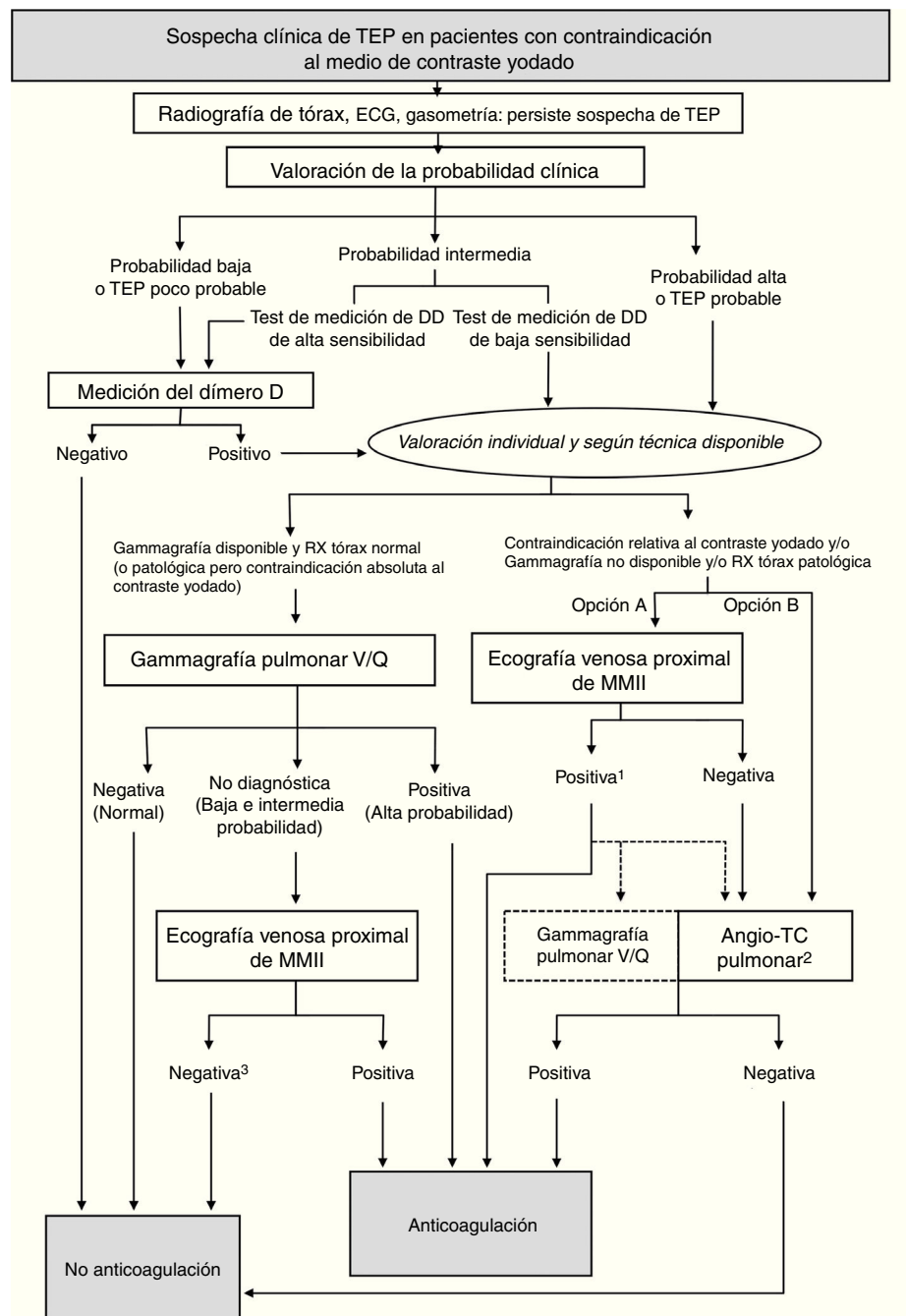


Figura 3 Algoritmo propuesto a partir de las recomendaciones de las guías clínicas para el diagnóstico de TEP y de las guías de prevención en el empleo de medios de contraste yodado. ECG: electrocardiograma; MMII: miembros inferiores; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

¹El diagnóstico de TVP indica anticoagulación. La posterior realización y elección de la prueba torácica dependerá del grado de contraindicación del contraste yodado, la disponibilidad de la gammagrafía y la radiografía de tórax (normal o patológica).

²Seguir la pauta de profilaxis para reacciones al contraste establecida en cada centro.

³En caso de probabilidad alta o de TEP probable (y de forma controvertida en la probabilidad intermedia) debe valorarse, de acuerdo con el especialista correspondiente, la realización de una angio-TC pulmonar.

forma controvertida en la probabilidad intermedia, en las que debe valorarse la necesidad de más pruebas.

- En el resto de las situaciones, en ausencia de contraindicación absoluta, puede realizarse la angio-TC con la profilaxis correspondiente. La ecografía venosa proximal

de MMII, realizada antes de la TC, tiene la ventaja de que un resultado positivo permite iniciar el tratamiento anticoagulante y confirmar la TEP cuando sea posible, lo cual ofrece un intervalo de tiempo para disponer de la gammagrafía o administrar una profilaxis más segura para una

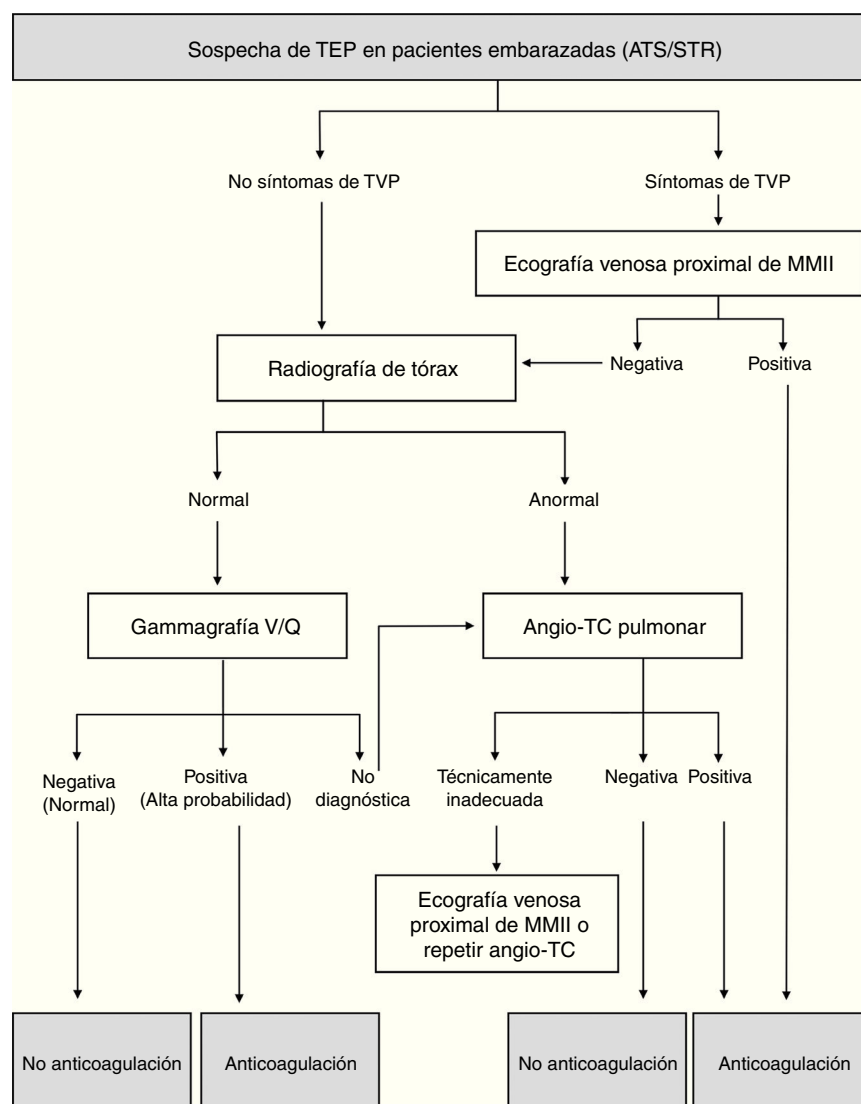


Figura 4 Algoritmo de la guía clínica de la American Thoracic Society (ATS) y de la Society of Thoracic Radiology (STR). MMII: miembros inferiores; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

angio-TC. En casos seleccionados, incluso puede evitar el estudio torácico (IIbB). Conviene saber que la ecografía es más rentable en pacientes con síntomas en las piernas y en mayores de 80 años, puesto que en ellos se detectan más trombos en las venas de los MMII⁴³.

Embarazo y lactancia (figs. 4 y 5)

- Consideraciones generales:

La TEP es una complicación poco frecuente, pero constituye la primera causa de mortalidad durante el embarazo en los países desarrollados. En más del 50% se produce durante las primeras 20 semanas y el riesgo persiste aproximadamente hasta 6 semanas posparto. En la actualidad no existe una escala clínica validada para mujeres embarazadas. En un estudio retrospectivo se obtuvieron unas altas sensibilidad y especificidad de los criterios de la escala de Wells modificados en gestantes, pero se requiere mayor investigación⁴⁴. También se ha propuesto la regla LEfT de predicción de TVP, que

combina síntomas en la pierna izquierda (*left*, L), diferencia en la circunferencia de la pantorrilla ≥ 2 cm respecto a la contralateral (*edema*, E) y presentación en el primer trimestre (*First trimester*, Ft). Si no se cumple ninguno de los criterios LEfT, la probabilidad de TVP es muy baja⁴⁵.

El dímero D se eleva fisiológicamente en el curso del embarazo y supera con frecuencia el valor de corte diagnóstico, con una menor especificidad de la prueba, lo que hace controvertida su utilidad. Algunos autores consideran que no debe emplearse en el algoritmo diagnóstico y señalan su falta de sensibilidad⁴⁶ y los casos publicados de TEP con dímero D negativo⁴⁷ en esta población. En contraposición, otros autores obtuvieron un valor predictivo negativo para TVP del 100% en gestantes en el primero y el segundo trimestres con una prueba de aglutinación altamente específica, e intentaron establecer valores de corte para el dímero D específicos en estas pacientes⁴⁸, pero faltan estudios prospectivos amplios que permitan validarlos.

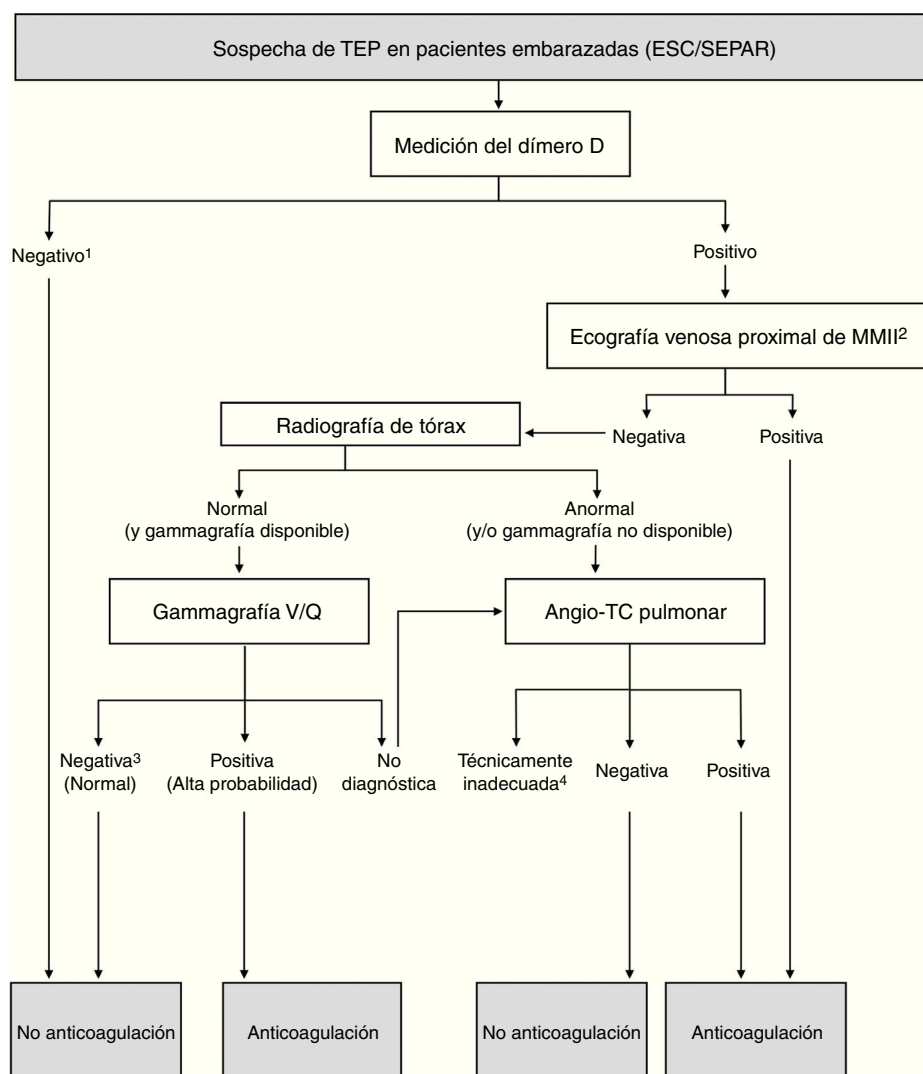


Figura 5 Algoritmo basado en las recomendaciones de la European Society of Cardiology (ESC) de 2014 y la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2013. DD: dímero D; MMII: miembros inferiores; TEP: tromboembolia pulmonar.

¹La guía de la ESC emplea el dímero D (IIBc), y la normativa SEPAR directamente realiza ecografía de MMII (no hace mención al dímero D).

²La ecografía venosa de MMII es la prueba de imagen de primera línea independientemente de la existencia o no de síntomas en piernas.

³En caso de probabilidad alta o de TEP probable (y de forma controvertida en la probabilidad intermedia) debe considerarse, de acuerdo con el especialista correspondiente, la realización de una angio-TC pulmonar.

⁴No se especifica cuál es la actitud en caso de TC no diagnóstica.

El algoritmo de pruebas de imagen debe encontrar el equilibrio entre el riesgo por radiación ionizante y la certeza diagnóstica. El tratamiento anticoagulante conlleva riesgos y afecta a la planificación de la anestesia en el parto. Además, el diagnóstico de TEP condiciona la decisión de anticoncepción y la indicación de profilaxis en futuras gestaciones.

La ecografía venosa de compresión de MMII en pacientes embarazadas se espera que sea positiva hasta en un 58,3% si se cumplen dos o más de las variables LEFT. En ausencia de síntomas en las piernas su indicación es más controvertida, porque el número de ecografías que deberían realizarse para detectar un caso se

supone alto, dada la baja prevalencia de la TEP en las embarazadas⁴⁹.

La radiosensibilidad de las glándulas mamarias está aumentada durante el embarazo y la lactancia. La gammagrafía V/Q supone menor radiación mamaria que la angio-TC y tiene un valor predictivo negativo para la TEP similar; además, la radiación puede reducirse aún más prescindiendo del estudio de ventilación en caso de tener una radiografía de tórax normal⁵⁰. A pesar de las mejoras de los equipos de TC de última generación y del empleo de una técnica de baja dosis, la mama recibe un 30% más de dosis efectiva que con la gammagrafía de perfusión pulmonar⁵¹. A esto hay que añadir

que la angio-TC pulmonar en las embarazadas muchas veces no es diagnóstica por el frecuente artefacto de interrupción del contraste por sangre procedente de la vena cava inferior no contrastada⁵². Sin embargo, la probabilidad de que una gammagrafía pulmonar V/Q sea diagnóstica es mayor si la radiografía de tórax es normal, lo cual es frecuente en esta población²⁰. En cuanto al feto, con ambas técnicas la cantidad de radiación absorbida está en cifras muy inferiores al umbral de peligro de lesiones fetales⁵³. Aunque la normativa de la SEPAR indica el uso de protectores de bismuto para las glándulas mamarias si se realiza TC, esto no debería ser una recomendación general. Si el equipo dispone de técnicas de modulación de dosis, estas consiguen mayores reducciones de dosis mamaria que los protectores de bismuto. Si además se cubren las mamas con estos protectores (siempre después de adquirir el topograma), se corre el riesgo de que mínimas modificaciones geométricas en su colocación originen variaciones en la dosimetría y artefactos⁵⁴.

En una serie reciente de 127 embarazadas con sospecha de TEP estudiadas con TC de emisión de fotón único (SPECT) V/Q, todos los estudios fueron diagnósticos incluso con radiografía de tórax patológica⁵⁵, y la radiación mamaria absorbida fue mucho menor que con la TC⁵⁶. La mayor limitación es la falta de disponibilidad de la técnica.

El uso de la angio-RM no está definido por falta de estudios respecto a su capacidad diagnóstica en gestantes y al efecto del gadolinio en el feto a largo plazo. La angio-RM sin contraste intravenoso está en investigación, con resultados aceptables en población no embarazada, y puede tener un papel en gestantes en el futuro.

- **Recomendaciones de las guías clínicas:**

En 2011, la American Thoracic Society (ATS) y la Society of Thoracic Radiology (STR) elaboraron conjuntamente una guía de práctica clínica para evaluar la sospecha de TEP en el embarazo (fig. 4). No recomiendan el uso del dímero D. Indican una radiografía de tórax a toda embarazada con sospecha de TEP y una ecografía venosa de compresión de MMII solo en caso de síntomas de TVP. Sin embargo, en la guía de la ESC de 2014⁵ y en la normativa de la SEPAR de 2013⁸ (fig. 5) la prueba de imagen de primera línea en las embarazadas es la ecografía venosa de compresión de MMII, incluso en ausencia de síntomas en las piernas. Por otro lado, todas las guías coinciden en emplear la gammagrafía si la radiografía de tórax es normal y no hay TVP (clínica ni por ecografía), para evitar la radiación mamaria. La angio-TC debe considerarse si la radiografía es anormal, no se dispone fácilmente de gammagrafía o no es diagnóstica y se decide seguir estudiando.

Evidencia en el seguimiento con pruebas de imagen de la enfermedad tromboembólica

Significado clínico de la trombosis residual

La TVP proximal residual valorada con ecografía venosa de compresión de MMII al finalizar la anticoagulación se ha propuesto como un posible marcador de recurrencia que podría

ayudar a determinar la duración del tratamiento anticoagulante en la ETV no provocada. Sin embargo, un metaanálisis ha mostrado que su asociación con la recurrencia es en general débil⁵⁷.

La trombosis pulmonar detectada por imagen puede etiquetarse como residual a los 3 meses del episodio agudo, puesto que los cambios esperados a partir de ese momento son mínimos a pesar del tratamiento anticoagulante. Su incidencia tras una TEP aguda es muy variable (del 16% al 66,7%)⁵⁸⁻⁶⁰, en parte debido a las características poblacionales y a la técnica diagnóstica empleada. Tras la anticoagulación, la normalización del estudio se ha descrito con más frecuencia con angio-TC que con gammagrafía V/Q, posiblemente porque esta última puede detectar defectos de perfusión por trombos residuales en vasos muy distales no valorables por angio-TC. La trombosis pulmonar residual, tanto diagnosticada mediante gammagrafía V/Q⁶¹ como por angio-TC^{59,62}, no se ha asociado a recurrencia; además, en la literatura hay una discordancia entre el alto porcentaje de trombosis pulmonar residual y la baja incidencia registrada de repetición de una TEP sintomática (3%)⁶³. Por otro lado, un estudio detectó que el 92% de los pacientes con recurrencia de TEP sí tenían defectos de perfusión en la SPECT V/Q de control tras el tratamiento del primer episodio⁶⁴. Esta técnica es muy sensible en la detección de trombosis crónica⁶⁰, pero el significado de estos resultados y su utilidad en el seguimiento requieren mayor investigación.

Además del riesgo de recurrencia, en torno al 50% de los pacientes que han sufrido una TEP presentan limitaciones funcionales con empeoramiento de su calidad de vida. Algunos de ellos (un 10% a un 30%) muestran a su vez un cuadro de alteraciones de la perfusión, la ventilación pulmonar o la función cardíaca denominado síndrome postembolia pulmonar⁶⁵, y en los casos más extremos desarrollan una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), cuya incidencia se estima en el 0,1% al 9,1% en los primeros 2 años. En estos cuadros clínicos hay casos sin y con trombosis pulmonar residual en las pruebas de imagen. En pacientes con HTPC se han registrado antecedentes de ETV en el 80% de los casos, pero la mayoría de las trombosis pulmonares residuales no originan HPTC, pues también participan procesos de remodelado vascular actualmente en estudio. Los factores de riesgo de desarrollar una HPTC son diferentes a los de la ETV. Por tanto, hasta la fecha no hay evidencia científica que avale la evaluación de una trombosis residual tras el tratamiento anticoagulante, dado que no se ha definido como marcador pronóstico que modifique el tratamiento. Tampoco se ha considerado que la ecocardiografía tenga fundamento en ausencia de síntomas, dado que la mayoría de los pacientes no desarrollan disfunción cardíaca ni hipertensión pulmonar.

En defensa de realizar una angio-TC de control tras la anticoagulación se considera útil disponer de una imagen basal que facilite la diferenciación entre lesión residual y trombo agudo en caso de nueva sospecha de TEP⁶⁶.

Recomendaciones actuales sobre el seguimiento de la tromboembolia pulmonar aguda mediante pruebas de imagen

La guía clínica de la ESC de 2014⁵ y la normativa SEPAR⁸ recomiendan, por consenso de expertos, no realizar seguimiento

sistemático de la TEP con pruebas de imagen, e indican evaluar una posible HPTC en los pacientes con embolia previa solo si presentan disnea persistente. La guía de la ESC y la European Respiratory Society (ESR) sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar también recomienda considerar la HPTC en los supervivientes de una TEP aguda con disnea de ejercicio (IIaC)⁶⁷. La prueba no invasiva para reconocer esta posible hipertensión es la ecocardiografía transtorácica; si se detecta hipertensión, la siguiente técnica a realizar es la gammagrafía V/Q pulmonar por su alto valor predictivo negativo de trombosis crónica. La angio-TC pulmonar puede ser de gran utilidad si la gammagrafía es indeterminada, pero su papel principal es valorar la localización y la extensión de la trombosis residual con vistas a cirugía o tratamiento endovascular.

Conclusiones

En pacientes con sospecha de TEP, las guías clínicas recomiendan una estrategia basada en la probabilidad clínica pretest, el dímero D y la angio-TC pulmonar. La gammagrafía V/Q y la ecografía venosa de MMII son útiles en pacientes con riesgo de efecto adverso al MC yodado empleado, probabilidad clínica pretest alta con TC negativa para TEP y en caso de trombos subsegmentarios aislados. Los algoritmos propuestos en gestantes buscan evitar la radiación mamaria y apoyan el uso de la gammagrafía frente a la TC si la radiografía de tórax normal, pero muestran diferencias respecto al empleo del DD y a la primera prueba de imagen que debe realizarse.

Las guías clínicas aconsejan no seguir sistemáticamente con pruebas de imagen un episodio de TEP. Sí recomiendan el cribado de HTPC con ecocardiografía en pacientes que presentan posteriormente disnea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chandra S, Sarkar PK, Chandra D, Ginsberg NE, Cohen RI. Finding an alternative diagnosis does not justify increased use of CT-pulmonary angiography. *BMC Pulm Med*. 2013;13:9.
- van Es J, Douma RA, Schreuder SM, Middeldorp S, Kamphuisen PW, Gerdes VEA, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest*. 2013;144:1893-9.
- Roy P-M, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2006;144:157-64.
- Raja AS, Ip IK, Prevedello LM, Sodickson AD, Farkas C, Zane RD, et al. Effect of computerized clinical decision support on the use and yield of CT pulmonary angiography in the emergency department. *Radiology*. 2012;262:468-74.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69.
- Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:64. e1-e45.
- Bettmann MA, Baginski SG, White RD, Woodard PK, Abbara S, Atalay MK, et al. ACR Appropriateness Criteria® acute chest pain - suspected pulmonary embolism. *J Thorac Imaging*. 2012;27:W28-31.
- Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National consensus on the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with pulmonary embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:534-47.
- Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:366-76.
- Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47:869-75.
- Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał A, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart Br Card Soc*. 2001;85:628-34.
- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-52.
- Penaloza A, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2011;127:81-4.
- Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos ICM, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;125:e123-7.
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117-24.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost JTH*. 2007;5:296-304.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.
- Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier A-L, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760-8.
- van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-9.
- Daftary A, Gregory M, Daftary A, Seibyl JP, Saluja S. Chest radiograph as a triage tool in the imaging-based diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:132-4.
- Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2007;245:315-29.
- Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of

- the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;371:1343–52.
23. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85:462–8.
 24. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317–27.
 25. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:1071–6.
 26. Reichert M, Henzler T, Krissak R, Apfaltrer P, Huck K, Buesing K, et al. Venous thromboembolism: additional diagnostic value and radiation dose of pelvic CT venography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Radiol*. 2011;80:50–3.
 27. García-Bolado A, Del Cura JL. CT venography vs ultrasound in the diagnosis of thromboembolic disease in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism. *Emerg Radiol*. 2007;14:403–9.
 28. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2009;7:406–12.
 29. De Martino RR, Wallaert JB, Rossi AP, Zbehlík AJ, Suckow B, Walsh DB. A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012;56:228–37.
 30. Burris AC, Boura JA, Raff GL, Chinnaiyan KM. Triple rule out versus coronary CT angiography in patients with acute chest pain: results from the ACIC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:817–25.
 31. Fabiá Valls MJ, van der Hulle T, den Exter PL, Mos ICM, Huisman MV, Klok FA. Performance of a diagnostic algorithm based on a prediction rule, D-dimer and CT-scan for pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015;113:406–13.
 32. Mos ICM, Klok FA, Kroft LJM, De Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1491–8.
 33. Moores L, Kline J, Portillo AK, Resano S, Vicente A, Arrieta P, et al. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography in patients with a high clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2016;14:114–20.
 34. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1716–22.
 35. Carrier M, Righini M, Le Gal G. Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: what is the next step? *J Thromb Haemost*. 2012;10:1486–90.
 36. den Exter PL, van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruip MJHA, Kamphuisen PW, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013;122:1144–9.
 37. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315–52.
 38. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152:434–43.
 39. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the «IRM-EP» study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:743–50.
 40. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Contrast Media Safety Committee Guidelines. Junio de 2014; actualizado el 20/4/2016. (Consultado el 20/7/2016.) Disponible en: <http://www.esur.org/esur-guidelines/>
 41. American College of Radiology. Manual on Contrast Media v10.2. 2016. (Consultado el 20/7/16.) Disponible en: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>
 42. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008;246:941–6.
 43. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000;109:357–61.
 44. Cutts BA, Tran HA, Merriman E, Nandurkar D, Soo G, DasGupta D, et al. The utility of the Wells clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25:375–8.
 45. Righini M, Jobic C, Boehlen F, Broussaud J, Becker F, Jaffrelot M, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica*. 2013;98:545–8.
 46. Damodaram M, Kaladindi M, Luckit J, Yoong W. D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: is it of any use? *J Obstet Gynaecol*. 2009;29:101–3.
 47. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28:222–3.
 48. Chan W-S, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next «level» in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1004–11.
 49. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med*. 2002;162:1170–5.
 50. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:W214–20.
 51. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med*. 2014;55:1273–80.
 52. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1223–7.
 53. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology*. 2002;224:487–92.
 54. Colletti PM, Micheli OA, Lee KH. To shield or not to shield: application of bismuth breast shields. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:503–7.
 55. Bajc M, Olsson B, Gottsäter A, Hindorf C, Jögi J. V/P SPECT as a diagnostic tool for pregnant women with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1325–30.
 56. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol*. 2015;84:1392–400.
 57. Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs MJ, Le Gal G, et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2014;111:172–9.

58. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1248–55.
59. den Exter PL, van Es J, Kroft LJM, Erkens PMG, Douma RA, Mos ICM, et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2015;114:26–34.
60. Meysman M, Everaert H, Buls N, Nieboer K, de Mey J. Comparison of ventilation-perfusion single-photon emission computed tomography (V/Q SPECT) versus dual-energy CT perfusion and angiography (DECT) after 6 months of pulmonary embolism (PE) treatment. *Eur J Radiol.* 2015;84:1816–9.
61. Poli D, Cenci C, Antonucci E, Grifoni E, Arcangeli C, Prisco D, et al. Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy. *Thromb Haemost.* 2013;109:181–6.
62. Golpe R, de Llano LAP, Castro-Añón O, Vázquez-Caruncho M, González-Juanatey C, Fariñas MC. Long-term outcome of patients with persistent vascular obstruction on computed tomography pulmonary angiography 6 months after acute pulmonary embolism. *Acta Radiol.* 2012;53:728–31.
63. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest.* 2007;131:517–23.
64. Alhadad A, Miniati M, Alhadad H, Gottsäter A, Bajc M. The value of tomographic ventilation/perfusion scintigraphy (V/PSPECT) for follow-up and prediction of recurrence in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2012;130:877–81.
65. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28:221–6.
66. Hamadah A, Alwasaidi T, Le Gal G, Carrier M, Wells PS, Scavelis D, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2406–10.
67. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2016;37:67–119.