

Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento

R. Otero Candellera, D. González Vergara

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas de miembros inferiores y superiores (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) su complicación potencialmente mortal. TVP y EP son consideradas parte de una misma enfermedad con manifestaciones clínicas diversas. Algunos datos sobre la epidemiología de la ETV son que su incidencia se sitúa en torno a 1 por cada 1.000 personas y año, que aumenta con la edad, llegando a 1 por cada 100 personas y año a los 85 años. A los 6 meses recurren aproximadamente el 7% de los casos, más en pacientes con cáncer. La mortalidad a los 30 días es del 12%, generalmente asociada a cáncer, edad avanzada o comorbilidad cardiovascular⁽¹⁾. La incidencia de TVP en la literatura varía entre 48-230/100.000 habitantes/año, cifras que recogen distintos tipos de población y diferentes métodos de diagnóstico. La TVP suele iniciarse en venas de la pantorrilla, pero también puede desarrollarse en válvulas y confluente venoso de vena poplítea, femoral o ilíaca. Puede afectar a uno o varios segmentos venosos. El EP se considera responsable del 3,5% anual de la mortalidad de la población y del 10-25% de la mortalidad en pacientes hospitalarios. A pesar de la profilaxis de la ETV se cifra la mortalidad global por TEP en unos 20.000 pacientes/año.

El abordaje del diagnóstico variará dependiendo de la expresión clínica de la ETV, miembros inferiores o repercusión pulmonar. No obstante existirán más coincidencias en cuanto a la actitud terapéutica.

En este capítulo desarrollaremos las claves diagnósticas y el tratamiento de las TVP de mm.ii y del EP.

DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

Sospecha clínica

Los síntomas y signos que hacen pensar en una TVP son muy inespecíficos: el dolor, tumefacción, edema con fovea, enrojecimiento, impotencia funcional son datos que podemos encontrar en otras entidades sin relación con la patología trombotica venosa: rotura de quiste poplítea, celulitis, insuficiencia venosa crónica, artrosis, etc.

La importancia de la estratificación y ponderación de la sospecha clínica viene de esa inespecificidad clínica que lleva al uso abusivo de los recursos diagnósticos. En este sentido, la escala de estratificación de la sospecha clínica de las TVP más usada y validada en diferentes trabajos ha sido la de Wells⁽²⁾ (Tabla I). La estratificación de la sospecha clínica podría evitar o disminuir el número de exploraciones necesarias para excluir las TVP.

Tabla I. Modelo de predicción clínica de TVP (Wells)

Variable	Puntos
Edema con fóvea	1
Inflamación desde la raíz del miembro	1
Dolor	1
Inflamación de la pantorrilla > 3 cm que el miembro asintomático (medido a 10 cm bajo la tuberosidad tibial)	1
Circulación colateral venosa superficial (no varicosa)	1
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 12 semanas previas	1
Parálisis, parestias o inmovilización reciente de miembros inferiores	1
Antecedente de TVP previa	1
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1
Diagnóstico alternativo más probable que la TVP	-2

*Baja probabilidad: suma de menos de 1 punto.
Moderada probabilidad: suma entre 1-2 puntos (inclusive).
Alta probabilidad: suma de más de 2 puntos.
Improbable: < 2; probable: > o = 2.
(Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-8.)*

Técnicas ecográficas

Entre las técnicas por ultrasonidos para la exploración venosa de los miembros inferiores existen: la ecografía venosa compresiva; la ecografía dúplex, que es la incorporación a la ecografía en modo B del examen Doppler del flujo venoso y el eco-Doppler color, que incorporan la imagen en color según la dirección del flujo sanguíneo. No se ha demostrado que las técnicas ecográficas que incorporan función Doppler o Doppler-color sean superiores a la ecografía compresiva.

El principal criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa ejercida con la presión con una sola mano a través del transductor. Otros hallazgos ecográficos no son diagnósticos de trombosis en ausencia de incompresibilidad

venosa como, por ejemplo, hiperecogenicidad intraluminal, distensión venosa, ausencia completa de flujo mediante examen Doppler o Doppler-color, pérdida de respuesta en el flujo venoso a la maniobra de Valsalva.

- **Las limitaciones** a la exploración de los miembros inferiores por ecografía pueden ser debidas a obesidad, edema, dolor extremo a la presión, férulas o diferentes mecanismos de inmovilización. Posibles falsos positivos en esta técnica pueden ser debidos a compresiones extrínsecas de una vena por una masa pélvica u otra patología perivascular. Los falsos negativos pueden ser debidos a trombosis de las venas más distales, en la pantorrilla, o trombosis en venas duplicadas y también en trombosis asintomáticas. Tampoco es una técnica rentable para valorar las trombosis de venas intraabdominales, como la cava o las ilíacas. Especialmente difícil puede ser la interpretación de una ecografía en un paciente con antecedente de TVP y con nueva sospecha de TVP, ya que en muchos casos persisten trombosis residuales.
- **En TVP proximales agudas y sintomáticas** la sensibilidad de la ecografía venosa compresiva de miembros inferiores es de un 96% y la especificidad, de un 98%, valor predictivo positivo de 92-100% y valor predictivo negativo, 75-100%. Estos valores están referidos a trabajos de nivel 1.
- **En TVP proximales agudas y asintomáticas** la sensibilidad baja a un 62%, especificidad del 97% y valor predictivo positivo del 66%, valores referidos a trabajos de nivel 1. Para estudios de nivel 2, la sensibilidad fue del 95%, especificidad, del 100% y valor predictivo positivo del 100%.
- **En trombosis agudas de las venas de las pantorrillas**, las cuales son más pequeñas, de bajo flujo y en las que las variaciones anatómicas son más frecuentes que en las venas proximales, el examen ecográfico es mucho más difícil. La mayor precisión en los ecógrafos de última generación han posibilitado, recientemente, usarlos como único test para el diagnóstico de TVP distales con buenos resul-

tados⁽³⁾. Cuando las venas han podido visualizarse adecuadamente, la sensibilidad y especificidad mejoran hasta un rango del 88-100% para la sensibilidad y de un 83-100% para la especificidad.

La sensibilidad de la ecografía compresiva en pacientes asintomáticos para detectar trombosis aisladas de la pantorrilla es aún más baja, del 33 al 58%.

- **En TVP recurrentes** la valoración por ecografía es más compleja. Los síntomas sospechosos de una recurrencia bien podrán ser debidos a un síndrome posttrombótico. El diagnóstico más seguro de recurrencia es cuando se tiene previamente una evaluación ecográfica normalizada posterior al primer episodio de trombosis. Sin embargo la realización rutinaria de ecografías a los 3 y 6 meses tras la anticoagulación no es una práctica habitual. Es difícil distinguir el trombo agudo del crónico, sin embargo parece existir una correlación en cuanto a la distensión de la vena en el episodio agudo y en la etapa de cronicidad. En el episodio agudo las venas afectadas son más anchas que las normales, sin embargo en la etapa crónica la vena con trombosis residual tiende a ser más pequeña. En estas situaciones quizás otros marcadores biológicos, como el dímero D, podría ser de ayuda, aunque en teoría tendría las mismas limitaciones que para el diagnóstico de un primer episodio de TVP: su falta de especificidad y el bajo valor predictivo positivo⁽⁴⁾.

Flebografía

Es la técnica de referencia diagnóstica de las TVP; permite la visualización directa del trombo. Su carácter invasivo, el uso de contrastes yodados y el desarrollo de otras técnicas han hecho que su empleo haya caído en descenso. Teóricamente utilizada en los casos en que la exploración por ecografía no es concluyente o es negativa a pesar de una alta sospecha clínica.

Otras técnicas

Tomografía computarizada (CT) permite la visualización del sector infrapoplíteo, proximal, cava y

venas pélvicas. Su empleo se reserva para casos seleccionados de alta sospecha clínica. La ventaja adicional del CT frente a la flebografía es que permite el diagnóstico de juicios clínicos alternativos. Menos frecuente, aunque potencialmente útil, es el empleo de la resonancia nuclear magnética (RNM) para el diagnóstico de las TVP.

Papel del dímero D (DD)

El dímero D es un producto de la degradación de fibrina que puede encontrarse elevado en los pacientes con enfermedad tromboembólica, pero también en situaciones protrombóticas o inflamatorias. Por tanto, debido a su escasa especificidad, la utilidad de esta prueba está en su alta sensibilidad y en su valor predictivo negativo. Las técnicas empleadas para su determinación han sido diversas y falta una estandarización en todos los métodos. Éste es el principal motivo por el que cuando se habla de DD como herramienta diagnóstica en la ETV exista una gran confusión, ya que sus resultados van a estar muy relacionados con la técnica utilizada. Existen los métodos por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y por la aglutinación por látex, posteriormente hemos asistido a los métodos rápidos ELISA cuantitativos y a los modernos por aglutinación de látex. La determinación del DD en los algoritmos diagnósticos (< 500 ng/ml por ELISA) junto a una sospecha clínica baja es una buena herramienta para evitar pruebas diagnósticas objetivas que descarten el diagnóstico reduciendo así el tiempo empleado y los costes sanitarios^(5,6).

Algoritmos diagnósticos para el diagnóstico de las TVP

Dado lo expuesto sobre los métodos diagnósticos, el primer esquema que se plantea es realizar, ante una sospecha clínica de TVP, un estudio por ecografía en sus diferentes modalidades (ecografía compresiva o eco-Doppler) de mm.ii. Si este estudio fuera negativo podríamos repetir la exploración al cabo de 7-10 días. Este esquema tendría el inconveniente de que la mayoría de las ecografías repetidas volverían a ser normales.

Las opciones que se han apuntado para simplificar el esquema de la repetición de ecografías han sido:

- Utilización de dímero D. En aquellos enfermos en los cuales el dímero D fuera normal, no habría que repetir la ecografía seriada. Sólo hay un estudio que utiliza la determinación de DD en el primer escalón del algoritmo diagnóstico, en aquellos que el DD fuera normal no realizarían ecografía de mm.ii⁽⁷⁾.
- Utilización de la probabilidad clínica pretest. Mediante escalas clínicas validadas, la más usada ha sido la de Wells; ante una probabilidad clínica baja y un primer examen ecográfico normal, no se repetiría la ecografía⁽²⁾.
- Combinación de probabilidad pretest y determinación de DD. Ante una baja o moderada probabilidad pretest y valor de DD normal se exige la realización de ecografía⁽⁸⁾.
- Utilización de una sola ecografía compresiva de todo el sistema venoso profundo (SVP) incluyendo el territorio distal. Sólo tres trabajos han sugerido que una ecografía compresiva de todo el SVP normal excluye la posibilidad de TVP sin necesidad de realizar ecografías seriadas⁽³⁾.

El algoritmo ideal es aquel que se adapte a los recursos y rentabilidad diagnósticos de cada área sanitaria.

DIAGNÓSTICO DEL EMBOLISMO PULMONAR (EP)

Sospecha clínica

La mayoría de las embolias pulmonares se pueden presentar como una disnea inexplicada, como dolor pleurítico y esputos hemoptoicos o como síncope e inestabilidad hemodinámica. La variabilidad del EP es tan inespecífica que se requieren técnicas de valoración clínica para acercarnos al problema de la forma más objetiva y científica posible. En la Tabla II se resumen los signos y síntomas que podrían estar presentes en el EP.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el área de la predicción clínica del EP, fundamentalmente con la publicación de dos trabajos en

Tabla II. Síntomas en los EP

Síntoma	Frecuencia mínima (%)	Frecuencia máxima (%)
Disnea	71	91
Dolor pleurítico	47	76
Taquicardia	33	55
Fiebre	27	43
Hemoptisis	14	30
Tos	7	53
Shock	13	12

los que se investiga la probabilidad clínica pre-diagnóstico. Cada uno de estos trabajos caracteriza a los pacientes dentro de una baja, intermedia y alta probabilidad clínica en función de la presencia o ausencia de diversos datos. Aunque la implantación de estos sistemas de valoración no supera la estimación realizada por un médico experimentado, son muy útiles en los servicios de urgencias, generalmente atendidos por médicos en periodo de formación. El primer trabajo de estratificación de la sospecha clínica está basado en el cálculo de las *odds ratio* de cada una de las variables recogidas como pesos para determinar la pertenencia o no al grupo de riesgo de tener TEP. La puntuación dada para cada ítem variaba desde 1 (hemoptisis o neoplasia) a 3 (presencia de síntomas y signos de TVP)⁽⁹⁾ (Tabla III). El segundo trabajo reciente sobre sistemas de valoración clínica de TEP es el de Wicki, desarrollado en el Hospital Universitario de Ginebra⁽¹⁰⁾ (Tabla IV).

Exploraciones complementarias básicas

- **Gasometría arterial.** La hipoxemia arterial es una alteración frecuente en el TEP. Suele asociarse además con hipocapnia, alcalosis respiratoria y un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno. Sin embargo una PO₂ normal no descarta el diagnóstico.
- **Electrocardiograma.** Las alteraciones del ECG son frecuentes en los pacientes con TEP. La mayoría de ellas revelan: alteraciones inespe-

Tabla III. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (Wells)

VARIABLES	PUNTOS
Síntomas y signos de TVP*	3,0
Primera posibilidad diagnóstica de TEP	3,0
Taquicardia > 100/min	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
Historia clínica de TEP o TVP	1,5
Hemoptisis	1,0
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1,0

*Baja probabilidad: suma de menos de 2 puntos.
Moderada probabilidad: suma entre 2-6 puntos (inclusivos).
Alta probabilidad: suma de más de 6 puntos.
Improbable: < o igual a 4; probable: > 4.
(Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRed D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416-20.)*

cíficas del segmento ST o la onda T (inversión de la onda T en las derivaciones DIII, aVF y de V1 a V4), arritmias supraventriculares, onda P pulmonale, hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje cardiaco hacia la derecha o bloqueo completo o incompleto de rama derecha. La mayoría de ellos revelan sobrecarga ventricular derecha. El patrón característico de onda S en DI, con onda Q y negatividad de la onda T en DIII (S1Q3T3, signo de McGuinn-White) aparece sólo en 15 al 26% de los casos. Con una sospecha clínica apropiada, las alteraciones del ECG sustentan firmemente el diagnóstico de TEP. La reversibilidad temprana de estas anomalías se asocia con una respuesta satisfactoria al tratamiento y un pronóstico favorable.

- **Radiografía de tórax.** Hay que insistir en que una radiografía de tórax normal no descarta el diagnóstico de TEP. Aun cuando el diagnóstico se sospeche por las manifestaciones clínicas y se confirme mediante angiografía, la radiografía de tórax no presenta ninguna particu-

Tabla IV. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (Ginebra)

VARIABLES	PUNTOS
Edad 60-79 años	1
Edad > 80 años	2
Historia clínica previa de TVP o TEP	2
Cirugía reciente	3
Taquicardia > 100/min	1
PCO ₂ < 36 (mmHg)	2
PCO ₂ = 36-38,9	1
PO ₂ < 48,7 mmHg	4
48,7-59,9	3
60-71,2	2
71,3-82,4	1
Radiografía de tórax, atelectasias	1
elevación de hemidiafragma	1

*Baja probabilidad: suma entre 0-4.
Moderada probabilidad: suma entre 5-8.
Alta probabilidad: suma 9 o cifra mayor.
(Wicki J, Perneger TV, Junod AF. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. Arch Intern Med 2001; 161: 92-7.)*

ridad en aproximadamente del 10 al 15% de los casos. Las alteraciones relacionadas con episodios tromboembólicos son: oligohemia periférica, alteraciones de las arterias pulmonares, como el aumento de tamaño de una arteria pulmonar principal o el brusco estrechamiento del vaso sanguíneo obstruido en dirección distal, sobre elevación del hemidiafragma, consolidación del parénquima y pérdida del volumen, atelectasias subsegmentarias y derrame pleural. La mayor utilidad de esta técnica consiste en la posibilidad de descartar otras enfermedades capaces de simular esta enfermedad y establecer una correlación con los resultados obtenidos con la gammagrafía pulmonar.

Gammagrafía pulmonar

Ha sido la técnica de elección como primer procedimiento de *screening* durante más de 20 años. Es un método seguro y no invasivo para la eva-

luación de la ventilación y perfusión regionales. Los radiofármacos de elección para la gammagrafía de perfusión son: microesferas de albúmina humana marcadas con tecnecio-99m (35-60 μm) y partículas de macroagregados de albúmina marcadas con Tc-99m (10-150 μm). Esta última es la más usada, debido a su aclaramiento pulmonar más rápido y su menor incidencia de reacciones adversas. Se administra por vía intravenosa, con el paciente en decúbito supino, para obviar la influencia de la gravedad en la perfusión pulmonar, y la dosis oscila entre 75-150 MBq (2-4 mCi), lo que supone una radiación insignificante para el paciente.

Para evaluar la perfusión pulmonar es necesario obtener como mínimo seis imágenes pulmonares que incluyan las proyecciones anterior, posterior, laterales derecha e izquierda y oblicuas posteriores derecha e izquierda. El 90% del trazador es atrapado en los capilares pulmonares, siendo la distribución dependiente del flujo sanguíneo. Tras la inyección conseguimos el bloqueo del 0,1% de las arteriolas pulmonares precapilares que se resolverá de forma espontánea en las horas siguientes, sin llegar a suponer ningún riesgo apreciable para el paciente, ya que existe un amplio margen de seguridad. No existen contraindicaciones absolutas para esta prueba, siendo la hipertensión pulmonar severa una contraindicación relativa, que tendrá que ser valorada de forma individual en cada caso.

Es una técnica sensible pero no lo suficientemente específica, ya que todas las enfermedades del parénquima pulmonar y algunas de las que afectan a las vías aéreas van a provocar una disminución del flujo sanguíneo arterial en la zona afectada. Éste es el motivo por el que se recomienda en determinados casos la práctica conjunta de gammagrafías de ventilación-perfusión (V/Q), ya que en las enfermedades del parénquima pulmonar van a existir defectos combinados de la ventilación y la perfusión en la misma zona, mientras que en la enfermedad tromboembólica hay conservación de la ventilación junto a anomalías de la perfusión.

Para la gammagrafía de ventilación se pueden usar gases radiactivos, como el xenón 133, o aero-

soles, como el de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. Su realización debe ser anterior a la gammagrafía de perfusión. El diagnóstico se basa en la presencia de una discordancia entre la ventilación y la perfusión: presencia de ventilación en ausencia de perfusión en un área distal al émbolo obstructivo. Los hallazgos se clasifican en términos de probabilidad de embolia. El estudio PIOPED es el mayor estudio multicéntrico y prospectivo, llevado a cabo para estudiar el papel de la gammagrafía de V/Q en el diagnóstico del TEP. Se han publicado varios criterios diagnósticos para la interpretación de la gammagrafía de V/Q, pero han sido los del PIOPED los que se asociaron con un valor predictivo positivo más alto, aunque también con un mayor porcentaje de estudios indeterminados. Estos criterios clasifican al paciente en varios grupos de probabilidades, desde el punto de vista gammagráfico, de sufrir un TEP: alta, intermedia, baja probabilidad y un cuarto grupo cuya gammagrafía es normal (de éstos, menos de un 4% tendrán angiografía positiva). En el estudio PIOPED se diseñó un patrón de "alta probabilidad" que demostró tener una especificidad muy alta, pero solamente se observaba en menos de la mitad de los casos de TEP y, por otra parte, en casi tres de cada cuatro casos sospechados la gammagrafía fue "no diagnóstica". Los patrones de probabilidad de la gammagrafía se combinaron con la probabilidad clínica para asegurar los valores predictivos y únicamente resultó válida para el diagnóstico la gammagrafía de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta. La utilidad de esta técnica en pacientes diagnosticados de EPOC es motivo de controversia. Aproximadamente el 60% de estos pacientes van a presentar una gammagrafía de V/Q de probabilidad intermedia. La gammagrafía de V/Q de un paciente con asma también es fácil de confundir con una embolia de pulmón, ya que puede provocar áreas fugaces de hipoventilación e hipoperfusión, incluso en pacientes con pocos síntomas y radiografía de tórax normal.

Hoy en día fundamentalmente se utiliza en hospitales que no disponen de angioTC y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal.

AngioTC

La angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angioTC) con contraste ha sido desarrollada para el diagnóstico del EP desde el inicio de la década de los años 90. En muchos hospitales ha ido desplazando a la gammagrafía pulmonar y estableciéndose como la técnica de elección, a pesar de que los primeros estudios demostraban que no alcanzaba una sensibilidad óptima, dada su escasa capacidad discriminante en vasos de pequeño tamaño. Esta limitación ha ido superándose por los nuevos avances tecnológicos, que permiten una mejor visión de las estructuras vasculares (TC multicorte), menor tiempo de adquisición de imagen, capacidad para secciones más finas, y cobertura más extensa del tórax.

En estudios prospectivos con series limitadas la sensibilidad y especificidad para vasos segmentarios o más centrales ha sido de alrededor del 90%, disminuyendo en vasos subsegmentarios, lo que únicamente tendrá trascendencia en TEP limitado a estos vasos, sin oclusiones más centrales. No se conoce la frecuencia real de esta situación, pero en los estudios publicados varía desde 6 al 22%. No obstante, en pacientes con angioTC negativa, no anticoagulados, se han observado durante el seguimiento recidivas inferiores al 2%, similares a las de la gammagrafía normal o a la arteriografía negativa, lo que parece restar trascendencia clínica a los TEP exclusivamente subsegmentarios.

La angioTC ha resultado tener una concordancia interobservador sustancialmente superior, mayor especificidad y la ventaja adicional de poder facilitar un diagnóstico alternativo en muchos casos^(11,12).

Resonancia nuclear magnética (RNM)

La resonancia nuclear magnética es otro método por el cual se puede diagnosticar una embolia pulmonar. A pesar de que las posibilidades de esta técnica en la enfermedad tromboembólica son prometedoras, se han realizado pocos ensayos clínicos y con un número muy limitado de pacientes. Un punto de vista atractivo en estas técnicas es la posibilidad de realización en una exploración conjunta la angiografía pulmonar y la flebografía de miembros inferiores, eliminando la necesidad de

exploraciones adicionales. Por supuesto que esta estrategia, que no podría ser llevada a cabo por muchos de nuestros hospitales debido a que la técnica no es accesible a todos los pacientes, tendría que pasar un análisis de coste-eficacia para poder ser recomendada en la práctica clínica. Otra hipotética ventaja es la obtención mediante RNM de imágenes de la perfusión pulmonar, que en defectos de pequeños vasos subsegmentarios pasarían desapercibidos en la realización de la angiografía y del angioTC.

La técnica de RNM utilizando el gadolinio ha sido la más evaluada en el diagnóstico del TEP⁽¹³⁾.

Arteriografía pulmonar

Es la técnica más adecuada para el diagnóstico definitivo de la TEP. Está indicada cuando hay discrepancia entre el grado de sospecha clínica y el resultado de otras técnicas no invasivas, como la gammagrafía de ventilación-perfusión, el angioTC o la ecografía de miembros inferiores. Consiste en la visualización radiográfica del árbol vascular del pulmón tras la inyección de contraste intravenoso. Los medios de contraste utilizados son no iónicos e hipoosmolares. La angiografía pulmonar puede realizarse con película radiográfica convencional o con la técnica de sustracción digital (angiografía de sustracción digital, ASD). La ventaja principal de la ASD consiste en la eliminación de la superposición de otras estructuras, lo que posibilita una mejor observación de los vasos sanguíneos pulmonares. Además permite reducir hasta en un 25% el volumen de material de contraste necesario para obtener imágenes óptimas, es más barata, el tiempo empleado es menor y presenta resultados comparables, e incluso superiores a los de la angiografía convencional.

El signo por excelencia para el diagnóstico de TEP es el defecto de llenado interpretado como la radiolucencia intraluminal persistente, central o marginal, sin obstrucción completa del flujo sanguíneo o como un borde residual de radiolucencia intraluminal en presencia de una obstrucción completa del flujo sanguíneo en dirección distal. Los signos secundarios deben interpretarse con cautela ante las numerosas enfermedades que pueden

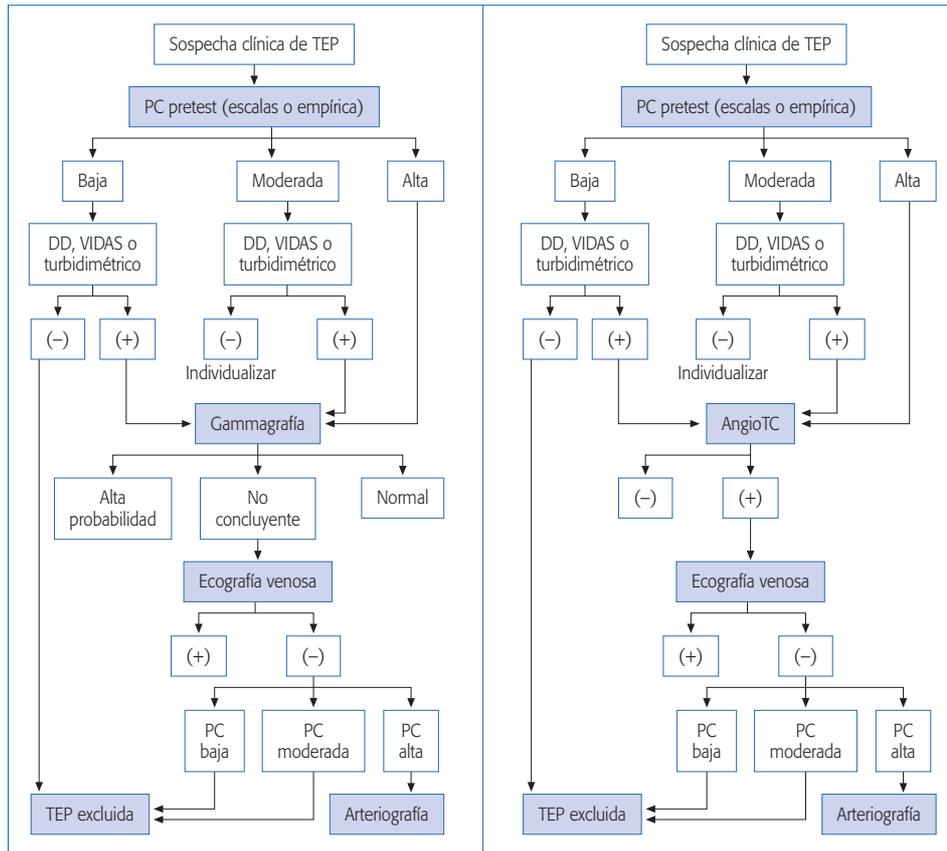


Figura 1. Algoritmos diagnósticos en el EP estable (Uresandi et al. Arch Bronconeumol 2004; 40: 580-94).

afectar a la circulación y asociarse con perfusión arterial pulmonar no uniforme.

Algoritmos diagnósticos en el EP

El mejor algoritmo diagnóstico es aquel que puede ser aplicable en su totalidad en nuestro entorno y es aquel que integra técnicas de las cuales conocemos su sensibilidad y especificidad en nuestros pacientes. Por ello, en nuestra opinión, cada hospital debería conocer la rentabilidad diagnóstica de sus medios. Si, además, consideramos que muchas pruebas son observadores-dependientes y otras en las que, según la técnica de laboratorio disponible y el punto de corte, variarán sus resultados; razones añadidas para realizar esfuerzos interdisciplinarios entre los servicios afectados en el diagnóstico de la embolia pulmonar.

Se han desarrollado diferentes estrategias diagnósticas en el EP:

- Combinación de la gammagrafía pulmonar con pruebas no invasivas de miembros inferiores.
- Integración de la determinación del dímero D como primer escalón en el algoritmo diagnóstico.
- Combinación de angioTC con pruebas no invasivas de miembros inferiores.
- Ecocardiografía ante la sospecha de EP hemodinámicamente inestable.

Algoritmo del EP estable

Nos referimos a los dos esquemas propuestos por SEPAR en la Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Tromboembolismo pulmonar⁽¹⁴⁾ (Figura 1) en la cual se exponen dos algoritmos

usando la gammagrafía pulmonar o el angioTC según la disponibilidad de cada hospital.

Recordamos las siguientes recomendaciones de la citada guía, entre paréntesis los niveles de evidencia:

- En las áreas de urgencias y en unidades sin médicos específicamente formados, es aconsejable graduar la sospecha clínica de EP mediante escalas validadas [B].
- Para utilizar los DD es aconsejable establecer previamente la probabilidad clínica [B].
- En pacientes con probabilidad clínica alta los DD negativos no excluyen el EP, por lo que no es útil determinarlos [B].
- En pacientes con sospecha de EP, tras una ecografía venosa que confirme TVP, no son estrictamente necesarias otras pruebas [B].
- La gammagrafía normal descarta el EP [A].
- Un patrón de "alta probabilidad" combinado con probabilidad clínica alta confirma el EP [A].
- El resto de los patrones gammagráficos "no diagnósticos" o combinaciones distintas con la probabilidad clínica no permiten tomar decisiones definitivas [A].
- Actualmente la angioTC puede sustituir a la gammagrafía pulmonar [B].
- En las áreas de urgencias la combinación de probabilidad clínica baja y DD negativos por técnicas de alta sensibilidad descarta el EP [B].
- La combinación de probabilidad clínica, DD, angioTC y ecografía venosa diagnóstica o excluye el TEP en la inmensa mayoría de los casos [B].
- El ecocardiograma es útil para valorar la gravedad del TEP [B].

Recientemente se ha publicado una guía europea de manejo en el diagnóstico y tratamiento del EP⁽¹⁵⁾ que coincide en gran medida por la adoptada por SEPAR hace algunos años. En la Tabla V se resume toda la información disponible actualmente para el diseño de algoritmos diagnósticos alternativos, si fuera preciso.

Algoritmo diagnóstico en el EP inestable

Este proceso está unido a situaciones de shock e hipotensión. El diagnóstico está condicionado y es inseparable de la necesidad de una actuación

terapéutica urgente. La ecocardiografía es muy útil para justificar un tratamiento fibrinolítico⁽¹⁴⁾ y la ausencia de sobrecarga del ventrículo derecho descarta la posibilidad de EP. El papel de la ecocardiografía en situaciones de estabilidad hemodinámica es tan sólo pronóstica y no aportaría nada al diagnóstico.

Si la situación clínica del paciente lo permite, se debería realizar un angioTC. Otra opción efectiva en determinados hospitales es la arteriografía que permite, no sólo el diagnóstico y el tratamiento con fibrinólisis local, sino otras alternativas terapéuticas, como la fragmentación mecánica o la tromboembolectomía percutánea⁽¹³⁾.

La Figura 2 representa un algoritmo propuesto por la última guía europea en el manejo del EP.

TRATAMIENTO

En la gran mayoría de casos de EP y de TVP el principal tratamiento es la heparina seguida de anticoagulantes orales. Actualmente la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en las TVP y de los EP hemodinámicamente estables es considerada el tratamiento de elección con respecto a la heparina no fraccionada (HNF).

Si se opta por el tratamiento con la HNF, hay que contemplar las siguientes consideraciones: para alcanzar rápidamente un nivel de anticoagulación terapéutica se recomienda comenzar con un bolo i.v. de HNF de 80 UI/kg (aproximadamente 5.000 UI para un paciente de peso medio) seguido de 18 UI/kg/h (sin exceder de 1.600 UI/h) con reajustes posteriores para mantener un TPTA entre 1,5 y 2,5 veces el límite superior de la normalidad del valor control.

Las HBPM no necesitan controles hematológicos, salvo en niños, ancianos, gestantes, pesos extremos e insuficiencia renal (creatina > 2 mg/ml). En estos casos se controlará la actividad antifactor Xa, para mantener niveles de heparina entre 0,6 y 0,9 UI/ml. No sirven las determinaciones de TP o TPTA. Se deberá realizar un control de plaquetas entre el 4º-7º días de tratamiento con HBPM, igual que con las HNF. El tiempo de tratamiento con HNF o HBPM, en el periodo agudo, debe ser mantenido, como mínimo, de 5-7 días. Algunos autores

Tabla V. Criterios validados para el diagnóstico de pacientes con sospecha de EP hemodinámicamente estables

Criterios diagnósticos	Probabilidad clínica de embolia pulmonar		
	Baja	Intermedia	Alta
<i>Exclusión de EP</i>			
Angiografía normal	+	+	+
Dímero D			
• Resultado negativo, prueba muy sensible	+	+	-
• Resultado negativo, prueba moderadamente sensible	+	-	-
Gammagrafía V/Q			
• Gammagrafía normal	+	+	+
• Gammagrafía no-diagnóstica	+	-	-
• Gammagrafía no-diagnóstica y ecografía mm.ii negativa	+	+	±
TAC de tórax			
• TAC normal y ecografía negativa	+	+	±
• TAC multidetector normal	+	+	±
<i>Confirmación de EP</i>			
Angiografía diagnóstica de EP	+	+	+
Gammagrafía V/Q de alta probabilidad	±	+	+
Ecografía de mm.ii diagnóstica de TVP	+	+	+
TAC de tórax			
• TAC de tórax diagnóstico de EP (defectos segmentarios)	±	+	+
• TAC de tórax diagnóstico de EP (defectos subsegmentarios)	±	±	±

+: no se necesitan más pruebas para excluir o confirmar un EP; -: deberían realizarse más pruebas para establecer el diagnóstico de EP; ±: sería recomendable la realización de más pruebas.
 EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; V/Q: ventilación/perfusión.
 Tabla modificada de: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.

mantiene el tratamiento heparínico hasta 10-14 días dependiendo de la severidad del cuadro trombotico. En el paso a anticoagulantes orales se necesitan unos 3-4 días para que éstos produzcan el efecto hipocoagulante deseado. Este periodo requiere especial atención y habrá que asegurarse de que no se retira el tratamiento con heparina hasta que el paciente tenga dos INR consecutivos > 2. Con el uso de las HBPM este periodo es posible realizarlo de forma ambulatoria, esto exige una correcta infraestructura para llevar a cabo los controles hematológicos posteriores, dejando en manos del hematólogo la retirada de la HBPM según los valores de INR.

Esencialmente, la contraindicación al tratamiento anticoagulante es la hemorragia activa o alto riesgo de complicaciones hemorrágicas; en estos casos hay que plantearse la colocación de un filtro de vena cava, previa la realización de flebo e ilio-cavografía. La colocación de un filtro en vena cava siempre que fuera posible debería ser con la modalidad de filtros retirables y siempre debería ser una actuación consensuada y multidisciplinaria.

El periodo llamado de profilaxis secundaria es aquel comprendido desde la finalización del periodo agudo (generalmente, de 7 a 10 días) hasta la retirada del tratamiento anticoagulante. Generalmente el fármaco utilizado durante este periodo

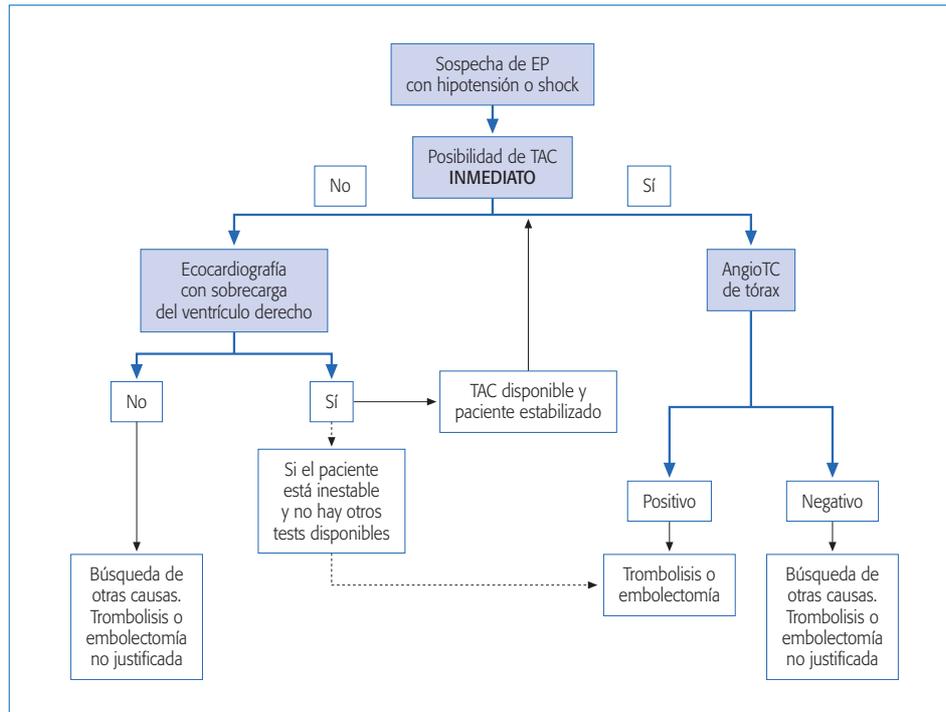


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el EP inestable. Modificada de: Guidelines on the diagnosis and Management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.

son los anticoagulantes orales, aunque también existen trabajos utilizando diversas posologías de HBPM. Las dosis de HBPM que se deban utilizar en este periodo no están del todo clarificadas. Muchos autores piensan que el tratamiento anticoagulante debe ser individualizado, tanto para decidir las opciones de tratamiento, anticoagulantes orales o HBPM subcutánea, cómo para decidir el tiempo de anticoagulación, que puede ser de 3 a 6 meses o indefinido si persisten factores de riesgo.

Es importante que el paciente, una vez superado el episodio agudo, pueda acudir a una consulta externa que se ocupe del seguimiento. El seguimiento debería estar centrado en la búsqueda de factores de riesgo no evidentes en un principio y que pueden condicionar futuras recurrencias una vez suspendida la anticoagulación.

Consideraciones que finalmente condicionan el mantenimiento del tratamiento anticoagulante son el diagnóstico de hipertensión pulmonar post-

embólica o la persistencia de trombosis residual en miembros inferiores.

Las medias de compresión elásticas pueden prevenir o minimizar el síndrome posflebítico, que ocurre en mayor o menor grado en un 82% de los pacientes que sufrieron una TVP, afección que frecuentemente acompaña a los embolismos pulmonares. Las medias elásticas adecuadas, en este caso, son las de compresión fuerte (40 mmHg).

Otras medidas higiénico-dietéticas, como la reducción de peso, evitar el sedentarismo o animar a incorporar un ejercicio físico moderado diario han resultado, en nuestra experiencia, beneficiosas en el proceso de recuperación de los pacientes.

Recordamos las recomendaciones más destacadas en el tratamiento de la ETV según el 8º Consenso de tratamiento antitrombótico⁽¹⁶⁾:

- Se recomienda para el TEP agudo no masivo iniciar tratamiento con pauta corta de HBPM s.c., HNF i.v. o fondaparinux (grado 1A).

- En pacientes con alta sospecha clínica se podría comenzar con el tratamiento anticoagulante antes de la confirmación diagnóstica (grado 1C).
- En pacientes con TEP agudo no masivo se prefiere la HBPM a la HNF (grado 1A) salvo en insuficiencia renal grave en que se recomienda la HNF (grado 2C).
- Se recomienda el tratamiento inicial con HBPM o HNF por al menos 5 días (grado 1C).
- No se precisan controles antiXa de forma rutinaria (grado 1A).
- Si se utiliza HNF, se recomienda la infusión continua con dosis ajustada por el TPTA correspondiente a niveles plasmáticos de heparina de 0,3 a 0,7 IU/ml actividad antiXa (grado 1C).
- En pacientes que requieran dosis diarias elevadas de HNF sin que alcancen un rango de TPTA terapéutico se sugiere monitorización con antiXa como guía de la dosis (grado 1B).
- Se recomienda la iniciación de HBPM o HNF junto a anticoagulantes orales el primer día de tratamiento e interrumpirlo cuando el INR esté estable en $> 2,0$ (grado 1A).
- Pacientes con factores de riesgo reversibles, se prefiere una duración del tratamiento con ACO durante 3 meses (grado 1A) en lugar de periodos más cortos.
- En pacientes con TEP idiopáticos, se recomienda tratamiento con ACO por al menos 3 meses (grado 1A). Tras este periodo todos los pacientes deberían evaluarse en términos de riesgos-beneficios para el tratamiento a más largo plazo (grado 1C). En pacientes con un primer episodio de ETV, que los factores de riesgo de sangrado están ausentes y que es posible la monitorización del tratamiento anticoagulante, se recomienda el tratamiento a largo plazo (grado 1A).
- Para pacientes con un segundo episodio de un episodio idiopático de ETV, recomendamos un tratamiento a largo plazo (grado 1A).
- En pacientes con cáncer se recomienda HBPM para los 3-6 primeros meses (grado 1A). Estos pacientes podrían estar anticoagulados indefinidamente (grado 1C).
- En pacientes con anticoagulación a largo plazo, el riesgo-beneficio de la continuidad del tratamiento debería evaluarse periódicamente (grado 1C).
- Para pacientes con dos o más eventos trombóticos se sugiere tratamiento indefinido (grado 1A).
- Con el uso de anticoagulantes orales, el INR debe estar entre 2-3 (grado 1A).
- En pacientes con TEP asintomáticos, se recomienda la misma pauta inicial y la misma actitud de tratamiento a largo plazo que con el TEP sintomático (grado 1C).
- En pacientes seleccionados con hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HTPCT) con afectación vascular central, se recomienda tromboendarterectomía pulmonar (grado 1C).
- Se recomienda en todos los pacientes con HTPCT tratamiento con ACO a largo plazo entre 2-3 (grado 1C).
- Para los pacientes con HTPCT, se sugiere la colocación de un filtro de cava antes o en la misma intervención de tromboendarterectomía (grado 2C).
- Para los pacientes con HTPCT inoperables, se sugieren derivarlos a centros con experiencia en hipertensión pulmonar para que puedan ser valorados para otros tratamientos alternativos (grado 2C).

Manejo domiciliario de la ETV

Aunque la HBPM ha estado disponible desde 1976, el tratamiento domiciliario se investigó por primera vez por Baker en 1988⁽¹⁷⁾. A partir de esta fecha los resultados clínicos en este campo han sido numerosos. De un total de 29 ensayos controlados aleatorizados, una reciente revisión Cochrane⁽¹⁸⁾ seleccionó tres ensayos principales (Koopman, 1996; Levine, 1996; Chong, 2005)⁽¹⁹⁻²¹⁾ y otros tres más pequeños (Boccalon, 2000; Daskalopoulos, 2005; Ramacciotti, 2004)⁽²²⁻²⁴⁾. Teniendo en cuenta esta premisa, los ensayos demostraron que los pacientes tratados en el ámbito domiciliario con HBPM tenían menor probabilidad de recurrencia de tromboembolismo venoso comparado con el tratamiento hospitalario con HNF o HBPM (RR: 0,61, IC95%:

0,42-0,90). También tuvieron una mortalidad más baja (RR: 0,72, IC95%: 0,45-1,15) y menos hemorragias graves (RR: 0,67, IC95%: 0,33-1,36), pero tuvieron mayor probabilidad de tener hemorragias leves que los pacientes hospitalizados (RR: 1,29, IC95%: 0,94-1,78) aunque este resultado no fue estadísticamente significativo.

A pesar de las limitaciones de los ensayos examinados hay datos para poder recomendar el manejo ambulatorio de las TVP, de forma que el 8º Consenso del *American College of Chest Physicians ACCP*⁽¹⁶⁾ acepta, si es posible, el tratamiento ambulatorio de las TVP inicialmente con HBPM subcutánea, con un grado de recomendación 1C; o, si es necesario, tratamiento en el hospital con HBPM, con grado de recomendación 1A, más que el tratamiento con HNF intravenosa.

Aunque la TVP y la EP forman parte de un mismo proceso etiopatogénico, no se puede asumir que deban siempre ser tratadas de la misma forma. Los pacientes con EP tienen cuatro veces más probabilidad de morir por una recurrencia tromboembólica⁽²⁵⁾ que los pacientes con TVP.

Algunos ensayos clínicos han sugerido la posibilidad de altas precoces o incluso tratamiento completo en el domicilio en la EP, pero todos han incurrido en serias limitaciones para sacar conclusiones definitivas^(26,27), tamaño insuficiente de la muestra, estudios retrospectivos, falta de randomización. Algunos ensayos de pacientes ambulatorios con TVP han incluido a enfermos con EP, pero con un número siempre insuficiente para fundamentar recomendaciones. La estratificación pronóstica de pacientes con EP es muy importante, tanto para decidir un tratamiento más agresivo con fibrinolíticos, como para asegurarnos del éxito del manejo ambulatorio. Se han desarrollado y validado algunos modelos clínicos pronósticos. El modelo pronóstico de Ginebra⁽²⁸⁾ requiere la realización de una gasometría arterial y de una ecografía de miembros inferiores y el del PESI (*PE severity index*)⁽²⁹⁾ utiliza 11 parámetros clínicos sin necesidad de pruebas de imagen o de laboratorio. Comparando estos dos modelos, el PESI parece ser superior al de Ginebra para identificar a pacientes con EP de bajo riesgo de complicaciones⁽³⁰⁾ a los 30 días del diagnósti-

co. Uresandi⁽³¹⁾ desarrolló un modelo pronóstico de complicaciones precoces a los 10 días, que es más o menos el tiempo de hospitalización de pacientes con EP en nuestro país. Consiste en 7 variables clínicas y de fácil aplicación, pero aún no ha sido adecuadamente validado.

Las valoraciones pronósticas se podrían mejorar incorporando marcadores, tales como los niveles de troponina⁽³²⁾ o de péptido cerebral natriurético^(33,34), parámetros ecocardiográficos⁽³⁵⁾ o hallazgos en la angioTC⁽³⁶⁾.

Tratamiento intervencionista y quirúrgico en la ETV

En algunas ocasiones los tratamientos farmacológicos con HNF, HBPM o fibrinolíticos están contraindicados o la situación clínica representa un grave riesgo vital inmediato y por lo tanto requiere un tratamiento coadyuvante más invasivo.

En la ETV existen diferentes opciones terapéuticas intervencionistas que van desde la colocación de filtros en la vena cava inferior, la embolectomía pulmonar transvenosa con utilización de fibrinolíticos locales y la embolectomía quirúrgica.

La principal indicación de los filtros de cava⁽³⁷⁾ lo constituyen los embolismos pulmonares recurrentes a pesar de una correcta anticoagulación y la imposibilidad de instaurar un tratamiento anticoagulante o fibrinolítico por contraindicación o complicaciones. El uso de los filtros en vena cava no deja de ser un tema controvertido. Para algunos autores los filtros no han demostrado su efectividad en reducir el tromboembolismo venoso ni mejoran la supervivencia. En algunas series se ha observado incluso aumento de mortalidad en los meses siguientes a la colocación del filtro. Los filtros pueden ser definitivos, temporales (deben ser extraídos del organismo) y recuperables (estos últimos podrían llegar a ser definitivos). El modelo de los filtros recuperables son actualmente la opción más ventajosa, ya que muchas de las indicaciones de filtros en cava no son permanentes y en todo caso el mismo filtro serviría para ser definitivo.

Se recurre a la embolectomía quirúrgica cuando coexiste una contraindicación al tratamiento fibrinolítico en situación de deterioro grave hemodinámico.

mico o si, a pesar del tratamiento fibrinolítico, persiste el cuadro crítico horas después del diagnóstico de EP. Otras circunstancias, en las que una solución quirúrgica podría ser planteada, son en las que el uso de trombolíticos es controvertido, como en pacientes embarazadas o en el puerperio inmediato, o también si existen émbolos en cavidades cardíacas.

La mortalidad de la intervención quirúrgica es muy variable, oscila entre el 11-37%, según la situación clínica, las técnicas quirúrgicas y la anestesia aplicada.

En cuanto a la trombectomía en la TVP de miembros inferiores, actualmente está indicada en aquellos casos que cursan con isquemia venosa en los que la oclusión es muy proximal, derivándose un conflicto de drenaje grave. En esta situación la elevación de la presión intersticial de la pierna, sobre todo en los territorios perivasculares, es tan importante que supera lo que los cirujanos vasculares llaman "el factor crítico de cierre", produciendo el colapso de la arteria y dando lugar a una isquemia. La indicación de la trombectomía venosa debe contemplar también otros aspectos, como la localización de la trombosis. Los resultados quirúrgicos son superiores al médico cuando se trata de trombosis ileofemorales, si afecta al femoropoplíteo el procedimiento quirúrgico fracasa. Este factor está muy ligado a la antigüedad, otro de los aspectos que hay que considerar. Para algunos autores la trombectomía no debería retrasarse más de 8 días.

Los dos principales métodos de embolectomía pulmonar transvenosa son por aspiración, los trombos son succionados con la ayuda de catéteres anchos, o por métodos mecánicos, se utilizan catéteres con dispositivos especiales en la punta para la pulverización o fragmentación del coágulo, a veces en combinación con trombolisis farmacológica *in situ*. Las contraindicaciones a un tratamiento trombolítico pueden ser las mismas que para una cirugía abierta. Además, no es desdeñable subrayar que la mortalidad de la embolectomía quirúrgica depende de la experiencia y cualificación de los equipos quirúrgicos en este procedimiento, por otro lado no muy frecuente.

Entre los dispositivos clásicos destacan el embolectomo de Greenfield, que requiere venotomía para su introducción y que pueden aspirar los trombos y disminuir la presión en arteria pulmonar hasta el 75% de los casos, aunque la mortalidad supera el 30% a los 30 días. Se han utilizado sistemas rotores a muchas revoluciones por minuto montados sobre catéteres con escaso éxito clínico. Existe otro dispositivo que consiste en un catéter de doble luz con dos orificios distales; uno inyecta suero a gran velocidad para fragmentar los trombos, que se aspiran por el otro orificio. Su eficacia no ha sido demostrada en el sistema venoso central ni en el pulmonar, sólo en las venas periféricas.

Otros fármacos en la ETV

Entre los inhibidores directos de la trombina cabe destacar la hirudina y sus diferentes formas sintéticas. Estos fármacos no necesitan la colaboración de la antitrombina ni de ninguna otra molécula para expresar su acción. Su papel se ha estudiado en la prevención de las TVP en cirugía ortopédica de cadera con muy buenos resultados y en la trombocitopenia tipo II inducida por la HNF o HBPM, indicación aceptada en nuestro país.

Existen otros fármacos que se unen de forma no covalente al centro activo de la trombina para actuar como inhibidores competitivos, bloqueándolo selectivamente, como el melagatrán. Este dipéptido ha demostrado su eficacia antitrombótica en la prevención de la ETV. Es especialmente interesante por la posibilidad de administración oral en forma de precursor inactivo (ximelagatrán). Esta forma está retirada del mercado por la posibilidad de hepatopatía.

Otro fármaco es el argatrobán, una molécula derivada de la L-arginina que bloquea reversiblemente la trombina y se administra por vía intravenosa en las trombocitopenias inducidas por la heparina tipo II.

Entre los inhibidores indirectos del factor X activado (Xa), los más importantes son los pentasacáridos sintéticos, que poseen mayor actividad anti-Xa y sin efecto sobre la trombina. El primero entre esta clase de nuevos antitrombóticos fue el fondaparinux, demostrando su eficacia en la preven-

ción de la ETV de pacientes ortopédicos y en tratamiento de la TVP y del EP. Este nuevo pentasacárido fue superior en términos de farmacocinética y biodisponibilidad con respecto a las HBPM y además puede administrarse una sola vez al día. Otros pentasacáridos son el idraparinux y el idraparinux biotinilato.

BIBLIOGRAFÍA

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-8.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
- Grebe MT. Compression sonography for the exclusion of deep vein thrombosis. Can I trust my eyes? *Thromb Haemost* 2003; 89: 206-7.
- The Diagnosis Approach to Acute Venous Thromboembolism. Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-66.
- Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 144-52.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-56.
- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
- Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2001; 110: 33-40.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-6.
- Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis pulmonary embolism: State of the Art. *Radiology* 2004; 230: 329-37.
- Stein PD, Woodard PK, Hull RD, Kayali F, Weg JG, Olson RE et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. *Chest* 2003; 124: 2324-8.
- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
- The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
- Bakker RM, Dekker PJ, Knot EA, van Bergen PF, Jonker JJ. Home treatment for deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *Lancet* 1988; 2: 1142.
- Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Tratamiento domiciliario versus hospitalario para la trombosis venosa profunda. En: *La biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- Koopman MMW, Prandoni P, Piovello F, Ockelford PA, Brandjes DPM, van der Meer et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin in hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin at home. *NEJM* 1996; 334: 682-7.
- Levine M, Gent M, Hirsch J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *NEJM* 1996; 334: 677-82.
- Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 173-81.
- Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital versus home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low molecular weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1769-73.
- Ramacciotti E, Araujo GR, Lastoria S, Maffei FH, Karaglan DM, Michaelis W et al. An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. *Thrombosis Research* 2004; 114: 149-53.

24. Daskalopoulou ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin). A prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 638-50.
25. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
26. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209-11.
27. Beer JH, Burger M, Gretener S et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemostasis* 2002; 1: 186-202.
28. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1232-6.
29. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476-81.
30. Jiménez D, Yusen R, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E et al. Prognosis Models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007; 132: 24-30.
31. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jiménez D, Laserna E et al. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 617-22.
32. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
33. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care* 2008; 12: R109.
34. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-30.
35. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
36. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005; 235: 798-803.
37. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.