

# Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar

F. Uresandi<sup>a</sup> (coordinador), J. Blanquer<sup>b</sup>, F. Conget<sup>c</sup>, M.A. de Gregorio<sup>c</sup>, J.L. Lobo<sup>d</sup>, R. Otero<sup>e</sup>, E. Pérez Rodríguez<sup>f</sup>, M. Monreal<sup>g</sup> (colaborador) y P. Morales<sup>h</sup> (colaboradora)

<sup>a</sup>Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España. <sup>b</sup>Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

<sup>c</sup>Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España. <sup>d</sup>Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

<sup>e</sup>Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España. <sup>f</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>g</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España. <sup>h</sup>Hospital La Fe. Valencia. España.

## Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) es la manifestación más grave de la enfermedad tromboembólica venosa. Hasta la década de los ochenta, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento o el seguimiento, no hubo cambios sustanciales. Sólo desde hace poco más de una década asistimos al desarrollo de múltiples herramientas que mejoran el rendimiento diagnóstico, así como a nuevas opciones terapéuticas que pueden permitir modelos distintos de manejo de la enfermedad. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica pretende a través de esta guía establecer unas recomendaciones actualizadas que, basándose en la evidencia científica disponible, sean útiles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la TEP.

## Concepto y epidemiología

La TEP es una complicación de la trombosis venosa profunda (TVP). Se produce como consecuencia de la migración hasta el árbol arterial pulmonar de un trombo procedente del territorio venoso, generalmente del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (EEII). Ambas expresiones clínicas, TEP y TVP, constituyen una misma entidad, la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Cuando en TEP sintomáticas se ha realizado sistemáticamente flebografía de EEII, se ha demostrado TVP en alrededor del 80%<sup>1</sup>; y ésta es en más de la mitad de los casos, asintomática. Se ha planteado que en los pacientes en quienes no se encuentran trombos, éstos pudieran proceder de otros territorios venosos, o bien que todo el material trombótico podría haber sido embolizado. A su vez, la mitad de los pacientes con TVP sintomática desarrollan TEP, muchos de ellas silentes<sup>2</sup>.

En la epidemiología de la ETV, revisada por White<sup>3</sup>, cabe señalar los siguientes datos estimativos: su inci-

dencia se sitúa en torno a un caso por cada 1.000 personas y año, y aumenta con la edad hasta llegar a un caso 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, y la mortalidad a los 30 días es del 12%, generalmente asociada a cáncer, edad avanzada o comorbilidad cardiovascular.

## Patogenia y factores de riesgo

La patogenia de la TVP, origen de la TEP, se basa en la tríada de Virchow: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. Concurren en situaciones adquiridas o congénitas que denominamos factores de riesgo, presentes en aproximadamente el 75% de los casos<sup>4</sup>. En los aparentemente idiopáticos se ha encontrado un mayor número de neoplasias ocultas<sup>5</sup> y de trombofilia<sup>6</sup> que en la población general.

Los factores de riesgo son aquellas condiciones inherentes del paciente o situaciones clínicas que se asocian con un aumento de la incidencia de ETV. Es frecuente la presencia simultánea de varios de ellos. La cuantificación del riesgo de cada factor es compleja, ya que los estudios son heterogéneos y muchos de ellos, retrospectivos<sup>7,8</sup>. Los factores que más predisponen a desarrollar TVP son la inmovilización y la cirugía. La edad avanzada es controvertida como factor de riesgo independiente, ya que con ella aparecen con más frecuencia enfermedades médicas y quirúrgicas predisponentes, así como el sedentarismo, que es muy difícil de cuantificar. Otros factores, como la obesidad y los viajes de larga duración, generalmente se comportan como adicionales, esto es, aumentan la incidencia de ETV en presencia de otros factores de riesgo<sup>9</sup>. También existe una miscelánea de situaciones clínicas clásicamente asociadas a la ETV, cuya prevalencia baja imposibilita conocer la intensidad del riesgo que implican.

La trombofilia hereditaria ha recobrado protagonismo en los últimos años por los distintos defectos genéticos que se están descubriendo. Los déficit clásicos de antitrombina, proteína C, proteína S y los combinados aumentan claramente el riesgo de ETV<sup>6</sup>, aunque su prevalencia en España es baja<sup>10</sup>. La mutación factor V de

Correspondencia: Dr. J. Blanquer.  
 Unidad Cuidados Intensivos Respiratorios.  
 Hospital Clínico Universitario.  
 Avda. Blasco Ibañez, 17. 46010 Valencia. España.  
 Correo electrónico: blanquer\_jos@gva

Recibido: 3-5-2004; aceptado para su publicación: 11-5-2004.

TABLA I  
Factores de riesgo independientes y adicionales para la enfermedad tromboembólica venosa

Cirugía	Prótesis/fractura de cadera y rodilla Visceral mayor (> riesgo cirugía de cáncer) > 30 min en pacientes > 40 años
Traumatismo	Fracturas pelvis, fémur, tibia Medular, cerebral
Inmovilización	Inmovilizaciones con escayola de EEII
Trombofilia	Hospitalización, enfermedades médicas Déficit de antitrombina, proteína C o proteína S Mutación factor V de Leiden homocigoto Déficit combinados, otras*
Parálisis de EEII	Período agudo
Enfermedad tromboembólica venosa previa	Mayor riesgo en las idiopáticas
Cáncer	Mayor riesgo con quimioterapia
Anestesia	Más riesgo con anestesia general que epidural/espinal
Catéteres centrales	Más riesgo la vía femoral
Síndrome antifosfolípido	
Edad avanzada	
Embarazo, puerperio	
Obesidad	
Viajes prolongados	
Trombosis venosa superficial, varices	
Anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno	
Miscelánea: policitemia vera, trombocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behçet, lupus eritematoso, antipsicóticos	

EEII: extremidades inferiores.

\*Factor V de Leiden heterocigoto, mutación factor II G20210A de la protrombina heterocigoto, hiperhomocisteinemia, aumento de la concentración plasmática de factor VIII, factor IX, factor XI y del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina, disfibrinogenemias.

TABLA II  
Síntomas y signos clínicos en pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar

Síntomas	Signos clínicos
Disnea*	Taquipnea > 20/min*
Dolor pleurítico*	Taquicardia > 100/min*
Dolor/edemas en extremidades inferiores	Crepitantes
Hemoptisis	4.º/2.ª tonos intensos
Palpitaciones	Signos de trombosis venosa profunda
Dolor anginoso	Temperatura > 38 °C
Síncope/presíncope**	Galope derecho**

\*Muy frecuentes; \*\*frecuentes en tromboembolias pulmonares con repercusión cardíaca grave.

Leiden homocigoto también es un factor de riesgo independiente<sup>6</sup>. Sin embargo, las mutaciones factor V de Leiden heterocigoto y factor II G20210A de la protrombina, de alta prevalencia<sup>11</sup>, y a veces ambas asociadas, son más controvertidas y no se comportan siempre como factores de riesgo independiente<sup>6</sup>. El papel de la hiperhomocisteinemia, que puede ser congénita o adquirida, no está bien aclarado<sup>6</sup>. Nuevos factores, congénitos o adquiridos, como el aumento de la concentración plasmática de los factores VIII, IX y XI y del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina se han asociado con la ETV, pero precisan confirmación<sup>6</sup>.

La estratificación de los factores de riesgo se ha realizado fundamentalmente dirigida a la profilaxis primaria<sup>12</sup>, pero no hacia el diagnóstico. En todo caso, es necesario tener presente la prolífica relación de factores de riesgo tanto independientes como adicionales (tabla I).

## Diagnóstico

### Sospecha clínica

La sospecha clínica se establece sobre la base de los síntomas y signos iniciales, junto a la presencia o no de factores de riesgo. Según estudios de autopsias, en la mayoría de las muertes por TEP ésta no se sospechaba antes del fallecimiento<sup>13</sup>, lo que indica que se está infradiagnosticando. Las pruebas complementarias básicas, como la gasometría arterial, la radiografía de tórax y el electrocardiograma, ayudan a establecer diagnósticos diferenciales y a graduar la sospecha.

### Síntomas y signos

Según datos recogidos de un estudio prospectivo, son sensibles pero poco específicos<sup>14</sup>. Varían en función de la gravedad (tabla II). La combinación de síntomas y signos clínicos incrementa la sensibilidad.

### Exploraciones complementarias básicas

–*Radiografía de tórax.* En estudios prospectivos el 80% de los pacientes con TEP sin patología cardiopulmonar tiene una radiografía de tórax anormal, pero también es inespecífica<sup>14,15</sup>.

–*Electrocardiograma.* Es útil para descartar otros procesos (infarto agudo de miocardio, pericarditis) y para valorar posibles signos de sobrecarga derecha. En un estudio de nivel 1<sup>16</sup> se observaron signos de sobrecarga del ventrículo derecho (VD) en la mitad de los pacientes con TEP y en más del 10% de los pacientes en quienes se excluyó su presencia, por lo que se consideraron inespecíficos. Los signos más frecuentes de la radiografía de tórax y del electrocardiograma se describen en la tabla III.

**TABLA III**  
**Radiografía de tórax y electrocardiograma en la tromboembolia pulmonar**

Radiografía de tórax	Electrocardiograma
Normal	Normal
Atelectasias subsegmentarias	Taquicardia sinusal
Derrame pleural pequeño	Signos de sobrecarga derecha
Opacidad de base pleural derecha	Inversión T en precordiales
Ascenso del hemidiafragma	Bloqueo transitorio RDHH
Alteraciones cardiovasculares	S1Q3T3

–*Gasometría arterial.* La hipoxemia arterial y la alcalosis respiratoria son un hallazgo común en la TEP aguda. No obstante, la ausencia de hipoxemia no excluye la TEP. En los estudios PIOPED<sup>14</sup> y PISA-PED<sup>16</sup>, más del 80% de los pacientes presentaron valores inferiores a 80 mmHg de la presión arterial de oxígeno basal con hipocapnia. Estos valores también se observaron en un porcentaje similar en los pacientes sin TEP.

#### *Estratificación de la sospecha*

Aunque no se ha demostrado que graduar la probabilidad clínica mediante escalas de puntuación sea más seguro que la graduación empírica de médicos con experiencia<sup>17</sup>, sí existe consenso de su validez para áreas de atención multidisciplinar como los servicios de urgencias y para médicos en formación. El grado de probabilidad clínica pretest ha sido desarrollado por varios grupos<sup>18-21</sup>. Las características, seguridad, validación y reproducibilidad de los distintos modelos se recogen en un reciente metaanálisis<sup>22</sup>. Los modelos más validados prospectivamente han sido la escala simplificada de Wells et al<sup>18</sup> y la de Ginebra<sup>19</sup> (tabla IV).

La escala simplificada de Wells et al<sup>18</sup> consiste en 7 variables ponderadas y es reproducible. Se ha validado en pacientes ambulatorios y hospitalizados. Gradúa la probabilidad clínica en baja, moderada y alta, o bien en improbable o probable. Ha recibido críticas porque contiene una variable subjetiva, la valoración clínica de que la TEP es la primera posibilidad diagnóstica, que está fuertemente puntuada. La aplicación de esta escala en la práctica diaria puede hacer que la proporción de pacientes con probabilidad clínica baja sea pequeña. No obstante, es la escala más fácil y la más extendida. La escala de Ginebra<sup>19</sup>, por su parte, contiene 7 variables objetivas y es reproducible. Se ha validado en el área de urgencias. Aunque es aplicable en la práctica diaria, tiene el inconveniente de conferir un peso importante a la gasometría arterial, que muchas veces está artefactada por razones diversas en los servicios de urgencias de nuestros hospitales. Al comparar ambas escalas<sup>23</sup> no se han observado diferencias.

Existen otros modelos, entre los que cabe citar el de Kline et al<sup>20</sup>, no gradúa la probabilidad clínica y discrimina entre riesgo alto o no de TEP; está pendiente de validación prospectiva. El modelo de Miniati et al<sup>21</sup> contiene 15 variables, ponderadas a través de un complejo sistema de cálculo, que gradúan la probabilidad clínica en baja, moderada, moderadamente alta y muy

**TABLA IV**  
**Escalas de probabilidad clínica en la tromboembolia pulmonar (TEP)**

Escalas	Puntos
<i>Escala de Wells et al<sup>18</sup></i>	
Primera posibilidad diagnóstica de TEP	3
Signos de TVP	3
TEP o TVP previas	1,5
FC > 100 lat/min	1,5
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5
Cáncer tratado en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1
Probabilidad clínica	
Baja	0-1
Intermedia	2-6
Alta	≥ 7
Improbable	≤ 4
Probable	> 4
<i>Escala de Ginebra<sup>19</sup></i>	
Cirugía reciente	3
TEP o TVP previas	2
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	
< 48,7	4
48,7-59,9	3
60-71,2	2
71,3-82,4	1
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	
< 36	2
36-38,9	1
Edad (años)	
≥ 80	2
60-79	1
FC > 100 lat/min	1
Atelectasias	1
Elevación del hemidiafragma	1
Probabilidad clínica	
Baja	0-4
Intermedia	5-8
Alta	≥ 9

alta; también está pendiente de validación prospectiva.

En definitiva, en las áreas de urgencias y en unidades sin médicos específicamente formados, es aconsejable graduar la sospecha clínica de TEP mediante escalas validadas (grado de recomendación B).

#### *Dímeros D*

Se producen como consecuencia de la degradación de la fibrina. Numerosos estudios han confirmado su alta sensibilidad pero baja especificidad para la ETV, ya que también pueden estar asociados a otras situaciones clínicas diversas<sup>24</sup>.

La mayoría de las técnicas utilizadas para su determinación se basan en anticuerpos monoclonales. Pueden dividirse en cuantitativas, basadas en técnicas ELISA (VIDAS)<sup>25</sup> o turbidimétricas<sup>26</sup> (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test), y cualitativas, más subjetivas, que utilizan aglutinación de hematíes<sup>27</sup> (SimpliRED), aglutinación en látex, inmunocromatografía o inmunofiltrado, con incorporación reciente de variantes cuantitativas (microlátex y otras)<sup>24</sup>. De todas ellas, la de aglutinación en látex clásica tiene la sensibilidad más baja, por lo

que ha quedado en desuso<sup>24</sup>. Las técnicas por ELISA y las turbidimétricas son las que tienen la sensibilidad más elevada. La de aglutinación de hematíes (Simpli-RED)<sup>27</sup> es motivo de controversia porque tiene una sensibilidad más baja.

El valor clínico de los dímeros D (DD) viene dado por su elevada sensibilidad. Son especialmente útiles en pacientes ambulatorios y en unidades de urgencias, donde al utilizarlos en combinación con la probabilidad clínica el subgrupo de probabilidad baja tiene un valor predictivo negativo muy elevado para descartar la TEP<sup>28,29</sup>. No hay evidencia favorable sobre su utilidad en pacientes hospitalizados<sup>30</sup> o con comorbilidad relevante, en quienes difícilmente los DD serán negativos y rara vez la probabilidad clínica va a ser baja. También se debe tener en cuenta que la sensibilidad puede disminuir en trombos de pequeño tamaño o por el tratamiento anticoagulante.

En resumen:

–Para utilizar los DD es aconsejable establecer previamente la probabilidad clínica (grado de recomendación B).

–En pacientes con probabilidad clínica alta los DD negativos no excluyen la TEP, por lo que no es útil determinarlos (grado de recomendación B).

#### *Angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angio-TC)*

La angio-TC con contraste se desarrolló para el diagnóstico de la TEP desde el inicio de la década de los noventa. Paulatinamente ha ido desplazando a la gammagrafía pulmonar y estableciéndose como la técnica de elección, a pesar de que durante los primeros años los estudios demostraban que adolecía de una sensibilidad subóptima<sup>31</sup>, dada su escasa capacidad discriminante en vasos de pequeño tamaño. Esta limitación ha ido superándose en parte con nuevos avances tecnológicos, que permiten una mejor visión de las estructuras vasculares

TABLA V  
**Patrones gammagráficos de alta probabilidad de tromboembolia pulmonar**

#### *Según PIOPED*

Dos o más defectos de perfusión segmentarios grandes (> 75% de un segmento), sin anomalías concordantes en ventilación o RT, o sustancialmente mayores que éstas

Dos o más defectos de perfusión segmentarios medianos (entre el 25 y el 75% de un segmento) no concordantes, y un defecto segmentario grande no concordante

Al menos 4 medianos sin anomalías en ventilación o en RT

#### *Según Biello*

Un defecto de perfusión grande (> 90% de un segmento) no coincidente con ventilación ni RT

Un defecto de perfusión sustancialmente mayor que la anomalía en la RT

Defectos múltiples medianos (25-90% de un segmento) o grandes, no coincidentes con ventilación ni RT

#### *Según Wells*

Al menos un defecto de perfusión segmentario (o mayor) con ventilación normal

Al menos 2 defectos de perfusión subsegmentarios (< 25% de un segmento) con ventilación normal

RT: radiografía de tórax.

(tomografía computarizada multicorte), menor tiempo de adquisición de imagen, capacidad para secciones más finas y cobertura más extensa del tórax<sup>32</sup>.

Actualmente se esperan los resultados de un estudio prospectivo de nivel 1 (PIOPED II) para establecer definitivamente la sensibilidad y especificidad de la prueba. En estudios prospectivos con series limitadas la sensibilidad y especificidad para vasos segmentarios o más centrales han sido de alrededor del 90%<sup>32</sup>, disminuyendo en vasos subsegmentarios, lo que únicamente tendrá trascendencia en TEP limitadas a estos vasos, sin oclusiones más centrales. No se conoce la frecuencia real de esta situación, pero en los estudios publicados varía desde el 6 al 22%<sup>33,34</sup>. No obstante, en pacientes con angio-TC negativa, no anticoagulados, se han observado durante el seguimiento cifras de recidiva inferiores al 2%<sup>32</sup>, similares a las de la gammagrafía normal o a la arteriografía negativa, lo que parece restar trascendencia clínica a las TEP exclusivamente subsegmentarias.

La angio-TC se ha comparado con la gammagrafía en 3 estudios prospectivos<sup>35</sup>, en los que ha demostrado tener una concordancia interobservador sustancialmente superior, mayor especificidad y la ventaja adicional de poder facilitar un diagnóstico alternativo en muchos casos. Por otra parte, en el momento actual está disponible en la mayoría de los hospitales y es de más fácil acceso fuera de las horas asistenciales.

#### *Gammagrafía pulmonar*

Hasta hace poco tiempo la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión era la técnica más utilizada y su validez venía avalada por 2 estudios prospectivos de nivel 1<sup>36,37</sup>. Detecta la ausencia de perfusión distal que la TEP ha podido provocar, aunque la ausencia de perfusión puede tener también otros orígenes, como la vasoconstricción refleja o la destrucción de tabiques en áreas de enfisema. Ello explica la inespecificidad de la técnica y justifica que en su día se perfeccionara la interpretación de los resultados según unos patrones de anomalía más o menos específicos de TEP<sup>38</sup> (tabla V). En el estudio PIOPED<sup>36</sup> 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 3 de cada 4 casos sospechados la gammagrafía no fue 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.

Fundamentalmente se utiliza en hospitales que no disponen de angio-TC y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal.

En resumen:

–La gammagrafía normal descarta la TEP (grado de recomendación A).

–Un patrón de “alta probabilidad” combinado con probabilidad clínica alta confirma la TEP (grado de recomendación A).

–El resto de los patrones gammagráficos “no diagnósticos” o combinaciones distintas con la probabilidad clínica no permiten tomar decisiones definitivas (grado de recomendación A).

–Actualmente la angio-TC puede sustituir a la gammagrafía pulmonar (grado de recomendación B).

#### *Ecografía venosa de las extremidades inferiores*

La ecografía venosa compresiva de las EEII, la ecografía dúplex (incorporación del examen Doppler del flujo venoso) y la ecografía Doppler color, que incorpora la imagen en color, son las técnicas más utilizadas para detectar TVP. No se ha demostrado que ninguna sea superior a la ecografía compresiva<sup>39</sup>. El principal criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa. Habitualmente se exploran las venas proximales de las EEII; las distales, más pequeñas, de bajo flujo y con más variaciones anatómicas prolongan mucho la exploración y la rentabilidad es baja, sobre todo si la TVP es asintomática<sup>39</sup>.

A través de estudios de nivel 1 realizados con flebografía<sup>1</sup> se conoce que, en pacientes con TEP confirmada, alrededor del 60% tiene TVP proximal y en torno al 20%, distal, más de la mitad de ellas asintomáticas. Esto ha llevado a utilizar la ecografía venosa entre el arsenal de pruebas para pacientes con sospecha de TEP, aunque *a priori* esta elevada proporción de TVP asintomática disminuye la sensibilidad de la técnica frente a los pacientes que consultan por TVP sintomática, en los que la sensibilidad es muy elevada<sup>39</sup>. De hecho, en un estudio realizado en pacientes con sospecha de TEP la sensibilidad de la ecografía para TVP fue inferior al 30%<sup>40</sup>. En los últimos años se ha incorporado a los algoritmos diagnósticos en diferentes escalones con el objetivo de disminuir el número de pacientes sin diagnóstico concluyente y evitar pruebas invasivas.

En definitiva, en pacientes con sospecha de TEP, tras una ecografía venosa que confirme TVP, no son estrictamente necesarias otras pruebas (grado de recomendación B).

#### *Otras pruebas no invasivas*

##### *Flebografía por tomografía computarizada*

Aprovecha el mismo contraste introducido en la angio-TC pulmonar para analizar el sistema venoso de las EEII, el ilíaco y el de la cava inferior unos minutos más tarde. La sensibilidad y especificidad en series limitadas de casos son superiores al 95% en el territorio femoropoplíteo<sup>41</sup>. No obstante, está por evaluar el previsible aumento de radiación gonadal que comporta, sobre todo en jóvenes. Esta prueba precisa estudios adecuados para evaluar todos sus aspectos y definir el papel que puede desempeñar en el proceso diagnóstico de la TEP.

##### *Ecocardiografía*

No es sensible para el diagnóstico de la TEP. Se utiliza como marcador de gravedad para reconocer la disfunción del VD y puede identificar trombos intracardíacos o situados en el tronco de la arteria pulmonar<sup>42</sup>. En pacientes hemodinámicamente inestables con sospecha de TEP no confirmada, o en pacientes con otros marca-

dores de gravedad, puede aportar datos útiles para la toma de decisiones terapéuticas urgentes.

##### *Resonancia magnética nuclear*

Permite obtener una imagen directa de la TEP, igual que la angio-TC. La reducción del tiempo de adquisición de la imagen y el uso de contrastes como el gadolinio permiten obtener angiografía pulmonar. En estudios de series limitadas la sensibilidad y especificidad fueron elevadas<sup>43</sup>. Se utiliza como prueba alternativa a la angio-TC en pacientes con antecedentes de efectos adversos a los contrastes o con insuficiencia renal. Para detectar TVP en pacientes con TEP, puede recomendarse para áreas venosas de difícil acceso por otras técnicas no invasivas, como la pelvis o la vena cava inferior.

#### *Pruebas de referencia*

##### *Arteriografía pulmonar*

La arteriografía pulmonar convencional proporciona el diagnóstico de certeza de la TEP y constituye la prueba de referencia. No obstante, la concordancia interobservador en la interpretación de trombos en arterias subsegmentarias es baja, aun con arteriografía selectiva<sup>44</sup>, lo que hace dudar de su condición de técnica de referencia. La arteriografía con sustracción digital permite estudios más cómodos y rápidos, y, realizada de forma selectiva, puede mejorar la visualización de pequeños émbolos pulmonares. Las complicaciones son infrecuentes, y la mejora de materiales y el empleo generalizado de contrastes no iónicos han minimizado los riesgos.

##### *Flebografía convencional*

La flebografía de contraste es la prueba de referencia para el diagnóstico de la TVP en EEII y superiores<sup>39</sup>. En sospecha de TEP la flebografía está indicada como último recurso si no se ha llegado a un diagnóstico concluyente con pruebas de imagen para la TEP y la posible TVP causante. También se realiza previamente a la implantación de un filtro en la vena cava inferior.

#### *Algoritmo diagnóstico en la tromboembolia pulmonar hemodinámicamente estable*

La elevada incidencia de TEP en la población general, unida a su gravedad y a las dificultades para diagnosticarla, hace que el diseño de una estrategia para la exclusión o confirmación de la TEP sea una necesidad. No existe un algoritmo ideal aplicable a todos los hospitales. El rendimiento y la disponibilidad local de las pruebas diagnósticas son determinantes para la elección (figs. 1 y 2). La mayoría de las estrategias diagnósticas<sup>45</sup> pueden extrapolarse a la práctica habitual para TEP hemodinámicamente estables. En todas ellas podemos distinguir varios escalones:

1. *Primer escalón.* La prevalencia de TEP entre los pacientes que acuden a las unidades de urgencias con clínica indicativa es baja, de alrededor del 30%<sup>45</sup>. Por ello, este primer escalón está dirigido fundamentalmente a excluir la TEP y a evitar pruebas diagnósticas innecesarias. Para este objetivo los DD y la probabilidad

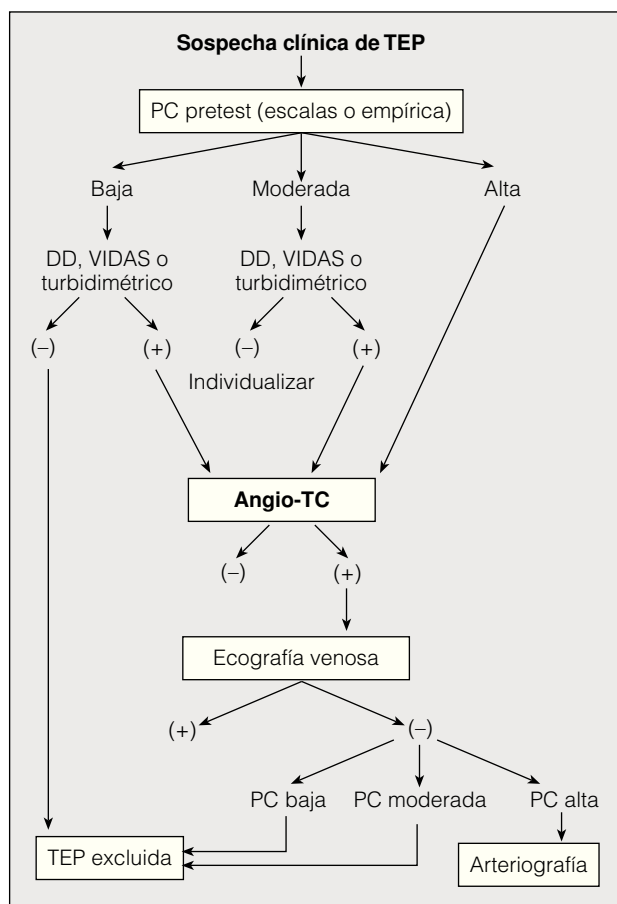


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la tromboembolia pulmonar (TEP) con angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angio-TC) como primera prueba de imagen. DD: dímeros D; PC: probabilidad clínica.

clínica constituyen 2 herramientas de bajo coste con las que se han realizado varios estudios. Actualmente este escalón se obvia mayoritariamente en pacientes con probabilidad clínica alta en quienes los DD no evitan otras pruebas diagnósticas.

–Combinación de probabilidad clínica y dímeros D. Una probabilidad clínica baja, mediante la escala de Wells et al simplificada<sup>18</sup>, junto a DD negativos por técnicas de alta sensibilidad (VIDAS y turbidimétricas) e incluso por una técnica menos sensible (SimpliRED), ha descartado la TEP en un estudio<sup>45</sup> (riesgo de ETV posterior próximo a 0). Si la probabilidad clínica es intermedia, la decisión es controvertida. En un estudio en el que se determinaron los DD por un método turbidimétrico (Tinaquant)<sup>29</sup>, el riesgo de ETV posterior en pacientes con probabilidad clínica moderada fue de 0. Estos resultados requieren confirmación. Por el momento, parece aconsejable individualizar la decisión teniendo en cuenta la sensibilidad del DD utilizado y la reserva cardiorrespiratoria del paciente.

–Dímeros D sin combinar con la probabilidad clínica. Algunos estudios de alto nivel de evidencia realizados por el mismo grupo avalan esta actitud, basada en el uso de ELISA rápido (VIDAS)<sup>46,47</sup>. No existe consenso para universalizar esta práctica.

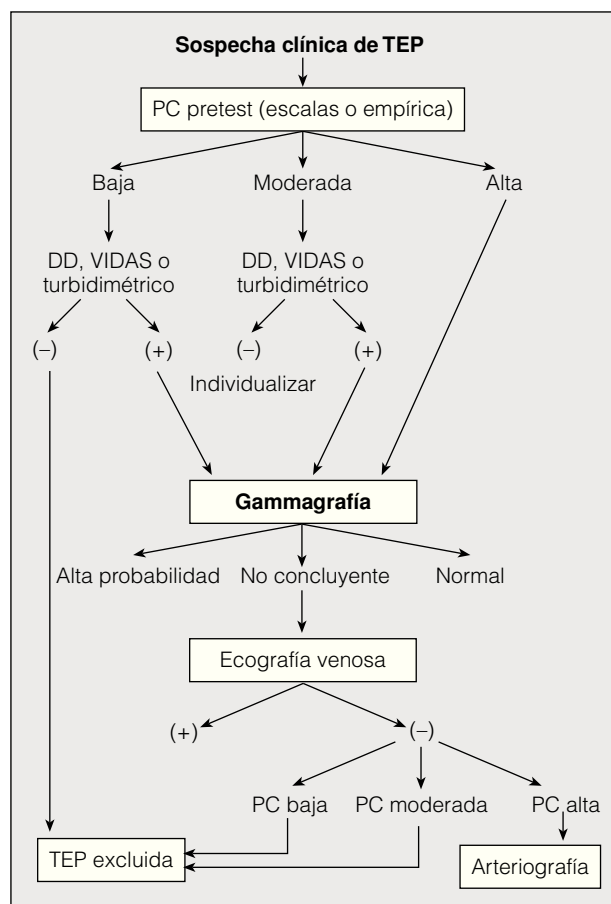


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de la tromboembolia pulmonar (TEP) con gammagrafía como primera prueba de imagen. DD: dímeros D; PC: probabilidad clínica.

–Angiografía por tomografía computarizada o gammagrafía como primera prueba. Aunque existen estudios que muestran que pacientes con angio-TC negativa, sin anticoagular, tienen un riesgo bajo de acontecimientos trombóticos durante el seguimiento, la angio-TC, como primera prueba diagnóstica, no es coste-efectiva<sup>48</sup>. Si se opta por la gammagrafía, el riesgo de ETV posterior a una gammagrafía normal, avalado por estudios de nivel 1, es aproximadamente del 1%<sup>49</sup>. El problema es que la gammagrafía sólo es normal en una minoría, inferior al 20%<sup>36</sup>.

2. Segundo escalón. Está dirigido fundamentalmente a la confirmación de la TEP mediante la combinación de pruebas diagnósticas no invasivas. En los últimos años la angio-TC y la ecografía venosa se están generalizando como pruebas de elección. El orden en que se realiza cada una, junto a los DD y la probabilidad clínica, es motivo de estudio y controversia. La mayoría de las estrategias se han validado en pacientes ambulatorios. Existen menos evidencias en pacientes hospitalizados.

–Dímeros D por ELISA (VIDAS), seguido de ecografía venosa, angiografía por tomografía computarizada y probabilidad clínica medida por la escala de Ginebra y el juicio clínico, ha sido la estrategia más coste-efectiva desarrollada en el seno del grupo suizo de Perrier et

al<sup>48</sup>, al confirmar o excluir el diagnóstico en el 99% de los pacientes<sup>47</sup>.

—*Angiografía por tomografía computarizada y ecografía venosa conjuntamente, seguidas de probabilidad clínica empírica* es otra estrategia validada en un estudio multicéntrico francés<sup>50</sup>, útil en pacientes ambulatorios. Para los pacientes ingresados los resultados fueron pobres. No utilizaron DD, lo que induce a pensar que, de hacerlo, podría mejorar el coste-efectividad.

—*Gammagrafía seguida de ecografía venosa*. Los resultados mejores se han dado repitiendo de forma seriada las pruebas venosas<sup>45</sup>, lo que es difícilmente aplicable en la práctica habitual. Incluso, en ocasiones, pacientes con reserva cardiorrespiratoria limitada han sido excluidos de estos estudios.

3. *Tercer escalón*: pruebas de referencia (arteriografía y flebografía convencional). En la TEP hemodinámicamente estable la arteriografía está indicada como último recurso en pacientes con probabilidad clínica alta y pruebas diagnósticas no concluyentes, especialmente en pacientes con riesgo hemorrágico, para evitar el tratamiento anticoagulante empírico. La flebografía, dentro de la estrategia diagnóstica de la TEP, apenas se utiliza, sólo en ocasiones para evitar la arteriografía.

En resumen:

—En las áreas de urgencias la combinación de probabilidad clínica baja y DD negativos por técnicas de alta sensibilidad descarta la TEP (grado de recomendación B).

—La combinación de probabilidad clínica, DD, angio-TC y ecografía venosa diagnóstica o excluye la TEP en la inmensa mayoría de los casos (grado de recomendación B).

#### *Algoritmo diagnóstico en la tromboembolia pulmonar inestable*

No existe ningún algoritmo validado en la TEP inestable. El diagnóstico está condicionado y es inseparable de la necesidad de una actuación terapéutica urgente. En estas situaciones la disponibilidad de medios decide la actitud a seguir. En general, son la ecocardiografía y, si la situación clínica del paciente lo permite, la angio-TC las pruebas diagnósticas más utilizadas. 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 tromboembolotomía percutánea.

#### **Tratamiento durante la fase aguda**

La TEP se puede presentar en un amplio espectro clínico, desde asintomática hasta con hipotensión y shock cardiogénico. La mayoría provoca síntomas, con cifras tensionales conservadas y mejoría espectacular en uno o 2 días, aunque en estas TEP hay un subgrupo con presión arterial mantenida y disfunción del VD, cuyo manejo es objeto de controversia. El pronóstico será distinto en cada grupo y la estrategia terapéutica, no siempre igual. Es imprescindible valorar rápidamente la gravedad, a la vez que el riesgo hemorrágico, para la toma inmediata de decisiones terapéuticas.

#### *Valoración de la gravedad*

##### *Marcadores clínicos*

La hipotensión define la situación de shock y la indicación de tratamiento trombolítico u otros procedimientos percutáneos si estuvieran disponibles o existiera una contraindicación absoluta a aquel. Otros síntomas, como disnea intensa, cianosis o síncope, aunque se consideran indicativos de peor pronóstico, por sí solos no indican la trombólisis. También los cambios en el electrocardiograma (S1Q3T3, inversión de las ondas T de V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub> y la aparición de un bloqueo de rama derecha) y los signos radiológicos de hipertensión pulmonar se consideran indicativos de mayor gravedad<sup>51</sup>. La relación entre una saturación arterial de oxígeno menor del 95% y la mortalidad por TEP aguda se ha apuntado en un estudio, donde la mortalidad fue significativamente menor según la saturación arterial de oxígeno fuese mayor o menor del 95%<sup>52</sup>. El índice de shock (frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica  $\geq 1$ ) se ha utilizado para discriminar la indicación de ecocardiograma por posible disfunción del VD<sup>53</sup>; requiere validación.

*Escala clínica*. El Grupo de Ginebra<sup>54</sup> ha validado una escala clínica que permite discriminar mediante un índice (puntuación  $\geq 3$ ) el pronóstico mejor o peor. Contiene 6 variables: presión arterial inferior a 100 mmHg, cianosis, presión arterial de oxígeno menor de 60 mmHg, antecedentes de TVP, fallo cardíaco y presencia de TVP; las 2 primeras puntuadas con 2 puntos y las otras con 1 punto.

##### *Marcadores de la repercusión cardíaca*

—*Ecocardiograma*. El ecocardiograma transtorácico, además de ayudar en el diagnóstico diferencial de la TEP al permitir excluir taponamiento pericárdico, disección aórtica e infarto agudo de miocardio, es importante para valorar el pronóstico de la TEP submasiva, ya que los signos de disfunción del VD (hipocinesia moderada o grave), la hipertensión pulmonar, la presencia de trombos móviles en cavidades derechas o la persistencia de foramen oval abierto se han identificado como marcadores de gravedad<sup>51</sup>.

—*Troponina y péptido natriurético cerebral*. En la TEP se puede producir un *cor pulmonale* agudo que provoca dilatación del VD y aumento de su demanda de oxígeno, acompañados de disminución de la perfusión de la arteria coronaria derecha que, aun en ausencia de lesiones arterioscleróticas, llega a provocar microinfartos del VD con liberación de troponinas que se correlacionan bien con su disfunción. En algunas TEP la liberación de troponinas puede retrasarse 6-12 h. Aunque su validez es motivo de controversia, en estudios preliminares los resultados parecen esperanzadores para descartar disfunción del VD en pacientes con presión arterial normal<sup>55</sup>.

El péptido natriurético cerebral se segrega como respuesta al estiramiento o aumento de presión en las fibras miocárdicas del VD. El punto de corte de la normalidad (< 50 pg/ml) es inferior al de la insuficiencia cardíaca. Parece que podría ser útil para descartar disfunción del VD<sup>56</sup>.

En definitiva, el ecocardiograma es útil para valorar la gravedad de la TEP (grado de recomendación B).

#### Valoración del riesgo hemorrágico

La decisión de iniciar tratamiento anticoagulante sólo puede verse impedida por la presencia de contraindicaciones absolutas —hemorragia interna activa y hemorragia intracranial espontánea reciente—, en cuyo caso habrá que optar por colocar un filtro de cava o, excepcionalmente, fragmentación mecánica con tromboembolectomía, según la situación clínica del paciente. No obstante, aunque no existan contraindicaciones absolutas, medir el riesgo hemorrágico puede ser útil para tomar decisiones en casos individuales: *a)* elegir entre trombolíticos o heparina, y *b)* diseñar la intensidad y duración del tratamiento anticoagulante.

**Marcadores de riesgo hemorrágico.** El índice de Wells et al<sup>57</sup>, que se ha validado prospectivamente en pacientes ambulatorios para tratamiento estándar con heparina de bajo peso molecular (HBPM) seguido de dicumarínicos (tabla VI), permite discriminar entre riesgo bajo (ninguna complicación hemorrágica) y moderado (4,3/100 pacientes/año de acontecimientos hemorrágicos mayores). No se ha validado para riesgo hemorrágico alto. Es sencillo y aplicable en la práctica clínica habitual.

En pacientes hospitalizados que comienzan anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF) se han identificado 4 situaciones asociadas a incremento de hemorragias mayores: comorbilidad, edad superior a 60 años, intensidad de la anticoagulación y disfunción hepática agudizada por el tratamiento<sup>58</sup>.

En pacientes tratados con trombolíticos, el incremento de la edad, del índice de masa corporal y la cateterización de la vena femoral se han identificado como variables asociadas a complicación hemorrágica mayor<sup>59</sup>.

En las áreas de urgencias, medir el riesgo hemorrágico puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas (grado de recomendación B).

#### Inicio y duración del tratamiento agudo

La anticoagulación inicial en niveles terapéuticos correctos influye en la eficacia a corto y largo plazo, de acuerdo con estudios realizados en TVP<sup>60</sup>. En la práctica clínica extrapolamos este resultado a la actitud inicial a seguir ante pacientes con TEP, por su condición inherente de mayor riesgo de recidiva<sup>61</sup>. Salvo riesgo hemorrágico alto, es aconsejable iniciar el tratamiento muy tempranamente, con la intensidad correspondiente a las dosis terapéuticas validadas para las distintas heparinas disponibles. La duración del tratamiento de la fase aguda con cualquiera de las heparinas que se utilice debe ser de un mínimo de 5 días. En caso de seguir con dicumarínicos, será necesario un período de solapamiento de ambos fármacos de alrededor de 4 días, y se podrá comenzar con dichos fármacos desde el primer o segundo días. No se debe reducir la dosis ni retirar las heparinas en tanto no se haya alcanzado una razón normalizada internacional (INR) de 2-3, a ser posible en 2 determinaciones consecutivas.

TABLA VI  
Índice de riesgo hemorrágico de Wells et al<sup>57</sup>

	Puntos
Edad > 65 años	1
Antecedentes de hemorragia digestiva	1
Antecedentes de accidente cerebrovascular	1
Uno o más de:	1
Hematocrito < 30%	
Creatinina > 1,5 mg/dl	
Diabetes mellitus	
Infarto agudo de miocardio reciente	

Riesgo bajo: 0 puntos; riesgo moderado: 1 o 2 puntos; riesgo alto:  $\geq 3$  puntos.

#### Fármacos en la fase aguda

##### Heparinas de bajo peso molecular

Proceden del fraccionamiento de la HNF por métodos químicos o enzimáticos, mediante los que se obtienen mezclas más homogéneas de 1.000 a 10.000 daltons. Poseen una elevada acción antifactor Xa, con una ratio antifactor Xa:antiIIa superior a la de 1:1 de la HNF. Tienen una biodisponibilidad por vía subcutánea superior al 90% y una vida media prolongada, lo que comporta una respuesta anticoagulante predecible y duradera, de tal manera que pueden administrarse en dosis ajustadas al peso sin monitorización analítica de la actividad antifactor Xa, excepto en pacientes con insuficiencia renal y obesidad mórbida. También parece aconsejable la monitorización en caso de recidiva o de complicaciones hemorrágicas, y es motivo de controversia hacerlo en edades muy avanzadas. Alcanzan concentraciones plasmáticas eficaces en alrededor de 1 h y máximas a las 4 h. Producen menos efectos adversos que la HNF (menos trombopenias y trombosis dependientes de heparinas, y menor efecto osteopéxico)<sup>62</sup>.

Para la TEP sin inestabilidad hemodinámica existe evidencia de nivel 1 de que las HBPM son igual de eficaces y seguras que la HNF<sup>63</sup>. Por su comodidad frente a la HNF, hoy día son el fármaco de primera elección. Las dosis terapéuticas de las HBPM disponibles en España se describen en la tabla VII.

##### Heparina no fraccionada

Tradicionalmente y durante décadas ha sido el fármaco de elección en la TEP. Es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos de diversa longitud y peso molecular, entre 3.000 y 30.000 daltons, obtenida principalmente de la mucosa intestinal porcina. Ejerce su acción anticoagulante uniéndose y potenciando la antitrombina en la inactivación de una serie de factores de la coagulación activados, principalmente el IIa (trombina). Requiere moni-

TABLA VII  
Dosis terapéuticas para la tromboembolia pulmonar de las heparinas de bajo peso molecular disponibles en España

Fármaco	Dosis
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h
Dalteparina	100 U/kg/12 h o 200 U/kg/24 h
Fraxiparina	85,5 U/kg/12 h o 171 U/kg/24 h
Tinzaparina	175 U/kg/24 h
Bemiparina	115 U/kg/24 h



**TABLA VIII**  
**Dosis de trombolíticos por vía sistémica aprobados por la Food and Drug Administration para la tromboembolia pulmonar**

Fármaco	Dosis
rt-PA	100 mg en 2 h
Urocinasa	4.400 U/kg en 10 min, seguidas de perfusión de 4.400 U/kg/h durante 12 h
Estreptocinasa	250.000 U en 30 min, seguidas de perfusión de 100.000 U/kg/h durante 24 h

rt-PA: activador tisular del plasminógeno recombinante.

torización mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado. El rango terapéutico se consigue prolongando el tiempo de tromboplastina parcial activado de 1,5 a 2,5 veces el valor del control. Habitualmente se utiliza la heparina sódica intravenosa en perfusión continua y también puede emplearse en emboladas intravenosas intermitentes y por vía subcutánea cada 12 h (heparina cálcica), aunque en esta forma, por su baja biodisponibilidad, resulta difícil alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activado terapéutico en las primeras horas<sup>62</sup>. Hoy día está siendo sustituida por las HBPM. En casos seleccionados, habitualmente en unidades críticas, donde son aconsejables fármacos de vida media corta, la HNF en perfusión continua intravenosa podría seguir siendo la mejor opción.

#### *Trombolíticos*

La acción de los fármacos trombolíticos consiste en potenciar la fibrinólisis fisiológica mediante la activación del plasminógeno para aumentar la producción de plasmina y así lisar rápidamente los trombos recientes. Existe nivel de evidencia 1 de que los trombolíticos son más eficaces que la HNF en las primeras 24 h, tanto en la mejoría de los parámetros hemodinámicos como del flujo arterial pulmonar, y de que esta diferencia se reduce hasta igualarse al quinto día<sup>64</sup>. Es por ello que sólo hay consenso respecto a su indicación en casos de TEP con inestabilidad hemodinámica.

En los últimos años, motivado por los resultados de los últimos estudios<sup>64</sup>, se debate ampliar su indicación a pacientes con disfunción del VD. No está claro que ésta sea un predictor de recurrencia y de mortalidad. Los estudios son contradictorios. Por otra parte, en algunos trabajos<sup>64</sup> la prevalencia de la disfunción del VD en pacientes con TEP normotensos es elevada, de alrededor de un 30%, lo que implicaría un cambio muy sustancial en la estrategia terapéutica. Se plantea que es necesario identificar con más precisión qué pacientes de este subgrupo se podrían beneficiar del tratamiento trombolítico.

Los trombolíticos y las dosis aprobadas por la Food and Drug Administration para la TEP, disponibles en España, se describen en la tabla VIII.

#### *Pentasacáridos*

Un nuevo fármaco, el fondaparinux, va a estar disponible a muy corto plazo para el tratamiento de la TEP. Es un pentasacárido sintético, inhibidor selectivo del factor Xa, que está compuesto por unidades de 5 sacáridos, con un peso molecular muy bajo, 1.728 daltons. Tiene una

vida media larga, 14 h, una biodisponibilidad por vía subcutánea próxima al 100% y se excreta por la orina. El pico máximo de concentración se alcanza en 1-3 h tras su administración. En un estudio de nivel 1 en fase III<sup>65</sup> ha demostrado ser tan eficaz y seguro como la HNF en perfusión intravenosa continua en el tratamiento agudo de la TEP. Constituye, por tanto, una nueva opción.

#### *Ximelagatrán*

Es un inhibidor directo de la trombina que se administra por vía oral y, tras sufrir una conversión en su forma activa (melagatrán), alcanza la concentración máxima en plasma entre 1,30 y 2 h. Tiene una vida media de unas 3 h y se elimina en un 80% por vía renal. Su efecto es predecible y no precisa monitorización analítica. En fase III, a dosis fijas de 36 mg 2 veces al día administrado durante 6 meses, no es inferior al tratamiento estándar de una HBPM (enoxaparina), durante un mínimo de 5 días, seguida de warfarina hasta completar 6 meses. Se observó una elevación transitoria, superior en más de 3 veces el valor normal, de las enzimas hepáticas en casi el 10% de los pacientes<sup>66</sup>.

#### *Filtros de la vena cava*

Las indicaciones del filtro de la vena cava no se han modificado en los últimos años, contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante y hemorragia mayor no controlada durante el tratamiento anticoagulante agudo. Su eficacia para evitar la TEP se ve contrarrestada porque a medio y largo plazo son un factor de riesgo para la recidiva de la TVP<sup>67</sup>. Una vez ha cesado la situación aguda que motivó la indicación del filtro, parece más eficaz la anticoagulación indefinida para evitar recidivas de la TVP y minimizar el síndrome post-trombótico si lo hubiera. Dado que muchas de las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o de las complicaciones hemorrágicas que llevaron a indicar la colocación del filtro desaparecen en un plazo breve, se aboga por la implantación de filtros recuperables<sup>68</sup>, que se pueden rescatar en un plazo no superior a 15 días y, a su vez, permiten dejarlos como definitivos si la situación clínica lo aconseja. Por el momento no existe evidencia respecto a su eficacia.

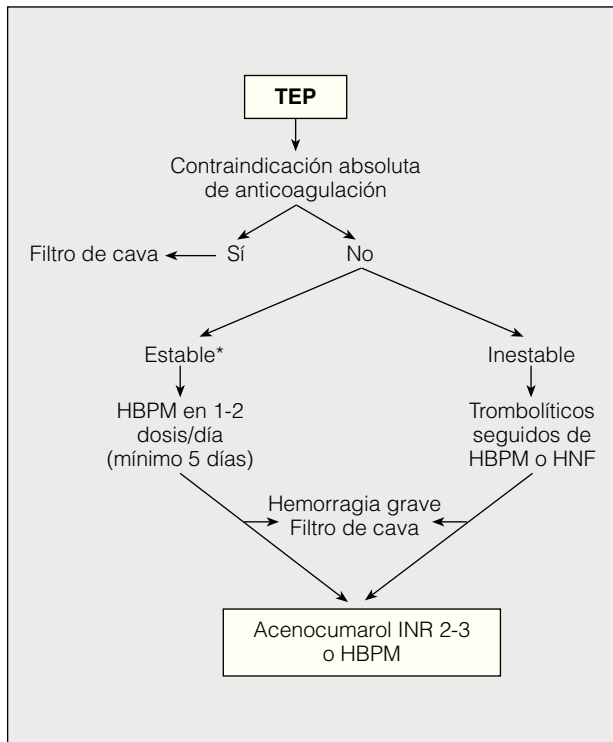
#### *Otros procedimientos terapéuticos*

##### *Tromboembolectomía percutánea, fragmentación mecánica y trombólisis local*

Algunos grupos han desarrollado estas técnicas terapéuticas alternativas<sup>69</sup> con gran efectividad. En ausencia de evidencia que avale su superioridad sobre el tratamiento clásico con trombolíticos por vía sistémica o con heparina, por el momento su mayor indicación serían casos individuales de inestabilidad hemodinámica y/o con riesgo hemorrágico alto.

##### *Tromboembolectomía quirúrgica*

Es una opción para casos muy aislados de inestabilidad hemodinámica, con TEP masiva, y en ocasiones con trombos en cavidades cardíacas derechas e incluso en la aurícula izquierda a través del foramen oval.



**Fig. 3. Algoritmo terapéutico de la tromboembolia pulmonar (TEP).** HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: razón normalizada internacional. \*En pacientes normotensos con marcadores clínicos de gravedad o ecocardiograma con disfunción del ventrículo derecho o troponina elevada, se deberá individualizar la indicación de trombólisis o HBPM.

*Algoritmo terapéutico*

El algoritmo terapéutico de la TEP debe adaptarse a las características y experiencia de cada centro (fig. 3). Los marcadores de gravedad —ecocardiograma y troponina cardíaca— no están suficientemente validados para incorporarlos a la práctica habitual. Por el momento, parecen útiles en los pacientes con datos clínicos de gravedad.

**En resumen:**

- Los trombolíticos están indicados en la TEP hemodinámicamente inestable (grado de recomendación A).
- La indicación de trombólisis en pacientes normotensos con disfunción ventricular derecha no está bien establecida (grado de recomendación B).
- En la TEP hemodinámicamente estable las HBPM son igual de eficaces y seguras que la HNF (grado de recomendación A).
- En un futuro inmediato el fondaparinux y el ximelagrán van a significar más opciones para el tratamiento agudo de la TEP (grado de recomendación B).

**Seguimiento**

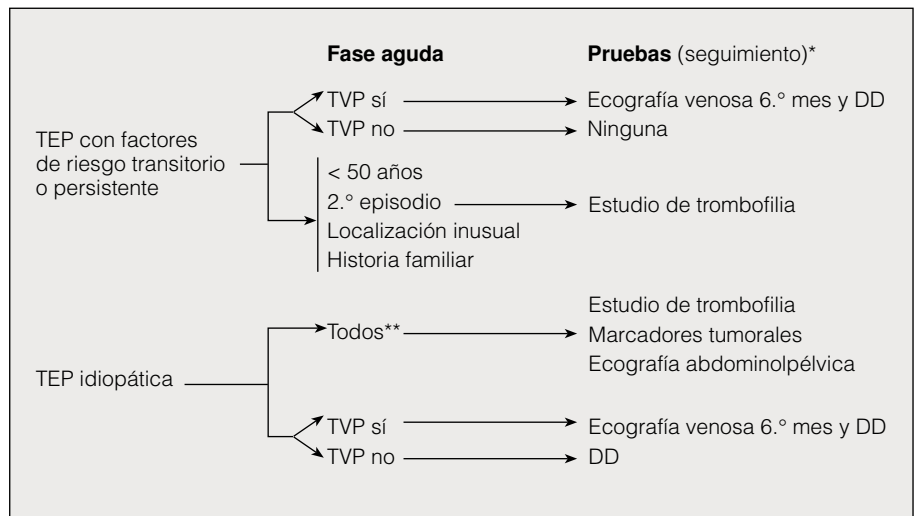
El período de seguimiento comienza al finalizar el tratamiento de los 5 a 10 primeros días. El objetivo principal es evitar las recidivas mediante el mantenimiento del tratamiento anticoagulante, denominado en este período profilaxis secundaria, durante un tiempo que se establece en función del riesgo de recidiva frente al riesgo hemorrágico del tratamiento. Otros objetivos que se deben tener en cuenta son el control del síndrome posttrombótico de las EEII, secundario a la TVP diagnosticada con la TEP, y la posibilidad, aunque muy poco frecuente, de hipertensión pulmonar asociada a TEP crónica.

No existe ninguna evidencia de cuál debe ser la monitorización clínica durante el seguimiento ni de las pruebas complementarias que deben realizarse. Parece indicado conducirse en función de los objetivos, individualizando pruebas y controles, para detectar marcadores de recidiva o complicaciones del tratamiento (fig. 4).

*Marcadores de recidiva*

Durante los primeros meses de la profilaxis secundaria el riesgo de recidiva se estima en alrededor del 5%, generalmente asociado a cáncer, comorbilidad cardiovascular, respiratoria u otras enfermedades médicas<sup>70</sup>. Se han evaluado numerosos aspectos tras la suspensión del tratamiento anticoagulante como posibles factores de riesgo para la recidiva.

**Fig. 4. Estrategia de pruebas durante el seguimiento de pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP).** DD: dímeros D; TVP: trombosis venosa profunda. \*Ecocardiograma si disnea no justificada por otra causa a los 6 meses; \*\*individualizar en edad avanzada.



En cuanto a la forma clínica de presentación de la TEP, hay evidencia de que pacientes con TEP sintomática no sólo tienen mayor riesgo de recidiva que aquellos con TVP sin síntomas de TEP, sino también de que la recurrencia se manifieste nuevamente como TEP<sup>61</sup>. Con respecto a las causas que la desencadenaron, la TEP idiopática es un factor de riesgo independiente para la recidiva<sup>71</sup>; no sólo ocurre significativamente más que las TEP desencadenadas por factores de riesgo transitorios, sino también más que las relacionadas con factores de riesgo persistentes. Otros factores clínicos predictores de recidivas a largo plazo son el aumento de la edad, el índice de masa corporal y las enfermedades neurológicas con afectación motora de las EEII<sup>72</sup>.

Por otra parte, existen otros marcadores de riesgo alto de recidiva, como la trombofilia y el cáncer, que en ocasiones no estaban diagnosticados en el episodio agudo, así como la trombosis residual y la elevación de los DD, que en los últimos años también se han descrito como predictores de recidiva.

#### *Trombofilia congénita o adquirida*

En algunos estudios realizados en pacientes no seleccionados, la trombofilia no parece predecir el riesgo de recidiva durante los 2 años siguientes a la suspensión del tratamiento anticoagulante por un primer episodio de ETV<sup>71</sup>. Sin embargo, la baja prevalencia de muchas de estas alteraciones ha impedido que en los estudios aleatorizados haya suficiente número de pacientes para extraer conclusiones contundentes, por lo que las predicciones del riesgo de recidiva son estimativas. Excepto las mutaciones factor V de Leiden y factor II G20210A heterocigotos, que se consideran de riesgo moderado o bajo, el resto de las alteraciones parece implicar un riesgo de recidiva alto, especialmente el factor V de Leiden homocigoto, el déficit de antitrombina y los defectos combinados.

Respecto a la pregunta de cuándo y a quiénes se debe realizar el estudio de trombofilia, la respuesta es la siguiente:

–En la fase aguda se tiene la ventaja de poder planificar una estrategia de seguimiento desde los primeros días, pero la mayoría de las determinaciones pueden estar alteradas en este período, así como con el tratamiento con dicumarínicos. En general, se realiza tras suspender la anticoagulación oral o bien antes de tomar la decisión sobre la duración del tratamiento, sustituyendo transitoriamente durante unas 3 semanas los dicumarínicos por HBPM, que no interfieren en los resultados del estudio.

–Está indicado realizar el estudio tras el primer episodio a pacientes con historia familiar trombótica o localizaciones inusuales, independientemente de la edad. También existe consenso en realizarlo a pacientes de edades tempranas (arbitrariamente se considera un límite alrededor de los 50-60 años) tras el primer episodio, haya sido idiopático o no. En edades más avanzadas existe cierta controversia, si bien la TEP idiopática de repetición es la indicación de mayor consenso.

#### *Cáncer*

Los pacientes con neoplasia tienen un riesgo de 3 a 4 veces mayor de recurrencias y 3 veces superior de he-

morragias que los pacientes sin neoplasia. Recurrencia y hemorragia se relacionan con la extensión del cáncer<sup>73</sup>. La tendencia actual es mantener la anticoagulación a largo plazo y aún no se ha establecido el tiempo de intervalo libre de enfermedad neoplásica aconsejable para suspenderla.

La ETV idiopática puede ser la primera manifestación de una neoplasia oculta. Sin embargo, un cribado exhaustivo no mejora la supervivencia<sup>73</sup>. Existe cierto consenso en iniciar su búsqueda mediante pruebas complementarias básicas (radiografía de tórax, ecografía abdominopélvica, analítica general) y desistir si no aparecen signos guía.

#### *Trombosis venosa profunda venosa residual*

En los últimos años se ha demostrado que la TVP residual de la EEII es un factor de riesgo independiente para la recidiva<sup>74</sup>, considerando como tal, por ecografía, un diámetro superior a 2-3 mm de luz venosa tras máxima compresión de las venas femoral común o poplítea. Esto indica que la monitorización de la TVP residual diagnosticada junto a la TEP puede ser útil para decidir la duración de la profilaxis secundaria.

#### *Dímeros D*

Recientemente se ha estudiado el valor de su determinación para predecir recurrencias entre uno a 3 meses tras la retirada de la anticoagulación. Una cifra incrementada de DD representa de 2 a 3 veces más riesgo de recurrencias. En cambio, valores dentro del rango de la normalidad adquieren un elevado valor predictivo negativo<sup>75,76</sup>.

#### *Duración de la profilaxis secundaria*

Durante el episodio agudo se diseña el tratamiento anticoagulante de la profilaxis secundaria en función de la existencia o no de factores de riesgo desencadenantes de la TEP, y del carácter transitorio o persistente de éstos. Durante el seguimiento, el riesgo hemorrágico y la presencia o no de nuevos marcadores de recidiva pueden modificar individualmente la duración prevista de la profilaxis secundaria (tabla IX).

Aunque ha habido estudios dirigidos a acortar la duración de la anticoagulación, actualmente para un primer episodio de TEP la evidencia en estudios de nivel

TABLA IX  
**Duración de la profilaxis secundaria en la tromboembolia pulmonar**

6 meses	Factores de riesgo transitorio Primer episodio idiopático no grave, sin marcadores de recidiva durante el seguimiento (trombofilia, cáncer oculto, trombosis venosa residual, dímeros D elevados)
Largo plazo*	Factores de riesgo persistentes Primer episodio idiopático grave o con marcadores de recidiva durante el seguimiento Segundo episodio

El riesgo hemorrágico condiciona individualmente la duración.

\*El tiempo en la duración a largo plazo no está establecido. En muchos casos, tras la valoración individual, es indefinido.

177 aconseja, por su mayor eficacia sin aumento significativo del riesgo hemorrágico, mantener el tratamiento 6 meses, frente a pautas más cortas.

Por otra parte, si bien algún estudio<sup>78</sup> señala que el riesgo de recidiva tiende a estabilizarse después de unos 9 meses, con independencia de la duración de la profilaxis secundaria, recientemente se ha comprobado que la anticoagulación oral en la TEP sólo minimiza las recidivas mientras se mantiene el tratamiento<sup>79</sup> y que el riesgo de recurrencia tras su supresión es elevado, especialmente en la TEP idiopática.

La evidencia de nivel 1 apoya prolongar en la TEP idiopática la profilaxis secundaria más allá de los 6 meses<sup>80</sup>, aunque no está establecido por cuánto tiempo. La tendencia es mantenerlo a largo plazo o indefinidamente en función de otros marcadores añadidos de recidiva y del riesgo hemorrágico. Este tipo de TEP ha centrado la atención de los estudios de los últimos años para tratar de mantener la eficacia minimizando el riesgo hemorrágico de la anticoagulación muy prolongada. Por un estudio reciente<sup>81</sup> de nivel 1 conocemos que después de los 6 primeros meses, y al menos durante una media de 2 años, mantener el tratamiento con dicumarínicos disminuyendo la INR a 1,5-2,0 reduce en más del 60% el riesgo de recidiva sin aumentar significativamente las complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, la controversia no ha quedado resuelta. Siguiendo a este estudio, en otro, igualmente de nivel 1<sup>82</sup> y también en TEP idiopáticas, una INR de 2,0-3,0 fue más eficaz e igual de segura que una INR de 1,5-1,9 tras casi 2 años y medio de tratamiento.

Para TEP de repetición la evidencia en cuanto a eficacia es favorable a prolongar la anticoagulación a muy largo plazo, aunque comporta mayor tendencia a las complicaciones hemorrágicas<sup>83</sup>.

En resumen:

–La duración de la profilaxis secundaria en la TEP es, en general, de 6 meses (grado de recomendación B).

–En la TEP idiopática la profilaxis secundaria se debe prolongar más allá de los 6 meses iniciales, aunque la duración total no está establecida (grado de recomendación B).

–Trombofilia, trombosis venosa residual, DD y cáncer son determinantes para decidir en muchos pacientes la duración de la anticoagulación (grado de recomendación B).

#### *Fármacos anticoagulantes durante la profilaxis secundaria*

##### *Dicumarínicos*

El acenocumarol y la warfarina son los 2 derivados del dicumarol disponibles en España. Interfieren competitivamente el metabolismo de la vitamina K e impiden que las proteínas dependientes de esta vitamina (factores II, VII, IX y X, y proteínas C, S y Z) participen en el proceso fisiológico de la coagulación. El acenocumarol tiene una vida media más corta y un aclaramiento metabólico más rápido que la warfarina. El control de la acción terapéutica requiere monitorización expresada en forma de INR. Su eficacia en la ETV está demostrada a una INR entre 2 y 3.

Los principales efectos adversos son las hemorragias, a veces por una excesiva anticoagulación y muchas por una enfermedad subyacente que se pone de manifiesto por la hemorragia. El impacto clínico de las complicaciones hemorrágicas en la ETV es considerable: la cifra de hemorragias cerebrales se estima en 1,15 pacientes/año<sup>84</sup>. Otras complicaciones poco frecuentes son alergias cutáneas, excesiva caída del cabello y necrosis cutánea durante los primeros días en pacientes con déficit de proteína C.

En el momento actual, en España el acenocumarol es el fármaco más utilizado durante la profilaxis secundaria. Su gran problema estriba en la dificultad para mantener la INR en rango terapéutico, motivado por su variabilidad de absorción e interferencia con alimentos, medicamentos y enfermedades intercurrentes.

##### *Heparinas de bajo peso molecular*

Constituyen una alternativa a los dicumarínicos durante períodos más o menos prolongados de la profilaxis secundaria. Una indicación apoyada por la evidencia de 2 estudios de nivel 1<sup>85,86</sup> es la de pacientes con cáncer. En el primero se demostró que la enoxaparina a dosis de 1,5 mg/kg/día (un 75% de la dosis aceptada para la fase aguda) es igual de eficaz pero más segura que la warfarina, y en el segundo la dalteparina a dosis de 200 U/kg/día el primer mes (igual dosis que en la fase aguda) y 150 U/kg/día en los 5 meses siguientes es más eficaz e igual de segura que la warfarina/acenocumarol.

En comparación con los dicumarínicos, aportan estabilidad en la anticoagulación y en general no requieren monitorización. Sin embargo, la dosis durante la profilaxis secundaria en pacientes sin cáncer no está establecida. En los primeros estudios se utilizaron las mismas que las indicadas en la profilaxis primaria de alto riesgo; en los últimos, las dosis son más próximas a las aceptadas para la fase aguda<sup>87</sup>.

Una de las preocupaciones no resueltas de las HBPM es el posible efecto osteopénico en los tratamientos de larga duración. A dosis de profilaxis primaria durante un período de 2 años en un estudio de nivel 2<sup>88</sup>, se ha comprobado que provocan una modesta pero progresiva pérdida de masa ósea, más evidente que con el acenocumarol.

##### *Ximelagatrán*

Después de los 6 primeros meses de anticoagulación con dicumarínicos, a dosis de 24 mg 2 veces al día, existe evidencia de nivel 1<sup>89</sup> de que es eficaz para prevenir las recidivas sin riesgo hemorrágico significativo, por lo que a esta dosis constituye una alternativa para la prolongación a largo plazo de la anticoagulación. Como efecto adverso se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas en el 6,4% de los pacientes.

En conclusión:

–El riesgo hemorrágico de los dicumarínicos no es despreciable (grado de recomendación B).

–En pacientes con cáncer, durante la profilaxis secundaria las HBPM, en dosis similares a la fase aguda, son más eficaces que los dicumarínicos (grado de recomendación B).

–En un futuro inmediato el ximelagatrán podría ser una alternativa para la profilaxis secundaria prolongada (grado de recomendación B).

### Resumen de recomendaciones

–Para utilizar los DD es aconsejable establecer previamente la probabilidad clínica (B).

–En las áreas de urgencias la combinación de probabilidad clínica baja y DD negativos por técnicas de alta sensibilidad descarta la TEP (B).

–Actualmente la angio-TC puede sustituir a la gammagrafía pulmonar (B).

–La combinación de probabilidad clínica, DD, angio-TC y ecografía venosa diagnóstica o excluye la TEP en la inmensa mayoría de los casos (B).

–El ecocardiograma es útil para valorar la gravedad de la TEP (B).

–Los trombolíticos están indicados en la TEP hemodinámicamente inestable (A).

–La indicación de trombólisis en pacientes normotensos con disfunción ventricular derecha no está bien establecida (B).

–En la TEP hemodinámicamente estable las HBPM son igual de eficaces y seguras que la HNF (A).

–La duración de la profilaxis secundaria en la TEP es, en general, de 6 meses (B).

–En la TEP idiopática la profilaxis secundaria se debe prolongar más allá de los 6 meses iniciales, aunque la duración total no ha sido establecida (B).

–Trombofilia, trombosis venosa residual, DD y cáncer son determinantes para decidir en muchos pacientes la duración de la anticoagulación (B).

–En pacientes con cáncer, durante la profilaxis secundaria las HBPM en dosis similares a las de la fase aguda son más eficaces que los dicumarínicos (B).

### BIBLIOGRAFÍA

- Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-8.
- Monreal M, Ruiz J, Fraile M, Bonet M, Davant E, Muchart J, et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2001;85:771-4.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8.
- Sorensen HT, Mellenkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
- Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138:128-34.
- Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410-21.
- Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:1-12.
- Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med* 2003;163:2766-70.

- Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J, and the EMET Group. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism. Results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.
- Souto JC, Coll I, Llobet D, Del Río E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-9.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(Suppl):132-75.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Satzman AH, Thompson T, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
- Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993;189:133-6.
- Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Rocco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
- Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;1:1888-96.
- 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.
- 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.
- Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;114:173-9.
- Chunnilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA* 2003;290:2849-58.
- Chagnon I, Bounameaux H, Anjosky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002;113:269-75.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
- Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Birmingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:113-44.
- Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003;49:1783-4.
- Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients to the Emergency Department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
- Leclercq MG, Lutsan JG, Van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AHJ, Van der Leur JCM, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and d-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89:97-103.

30. Schreengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons KGM, Gonias SL, Rose CE Jr, et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003;49:1483-90.
31. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
32. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004;230:329-37.
33. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* 1997;111:1246-8.
34. De Monye W, Van Strijen MJ, Huisman MV, Kieft GJ, Pattynama PM. Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism (ANTELOPE) Group. Radiology* 2000;215:184-8.
35. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
36. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
37. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-93.
38. Webber MM, Gomes AS, Roe D, La Fontaine RL, Hawkins RA. Comparison of Biello, McNeil, and PIOPED criteria for the diagnosis of pulmonary emboli on lung scans. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:975-81.
39. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. En: Hull, Pineo, editors. *Disorders of thrombosis*. Philadelphia; Saunders, 1996; p. 239-57.
40. Turkstra F, Kuijter PMM, Van Beek EJR, Brandjes DPM, Ten Cate JW, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;126:775-81.
41. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001;219:498-502.
42. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
43. 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.
44. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689-91.
45. Kruip MJHA, Leclercq MGL, Van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.
46. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
47. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AI, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-Dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
48. Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, Howarth N, Bounameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:39-44.
49. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:23-6.
50. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914-20.
51. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism. Part II. Risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003;108:2834-8.
52. Kline JA, Hernández-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulseoximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203-8.
53. Kucher N, Luder CM, Dörrhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:366-76.
54. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
55. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyrna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947-52.
56. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
57. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003;163:917-20.
58. Landefeld GS, McGuire E III, Rosenblatt MW. A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1990;89:569-78.
59. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997;134:69-72.
60. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 1997;157:2317-21.
61. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:92-6.
62. Hirsh J, Warkentin TE, Shughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119:64S-94S.
63. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
64. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.
65. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
66. Ginsberg JS, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Eriksson H, Fiessinger JN, et al. and the TRIVE Treatment Study. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with current standard therapy for acute, symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: the THRIVE treatment study [resumen]. *Blood* 2003;102.
67. 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.
68. De Gregorio MA, Gamboa P, Gimeno MJ, Madariaga B, Tobio R, Herrera M, et al. The Günther tulip retrievable filter: prolonged temporary filtration by frequent percutaneous repositioning within the inferior vena cava: results of a multicenter study. *JVIR* 2003;14:1259-65.
69. De Gregorio MA, Gimeno MJ, Mainar A, Herrera M, Tobio R, Alfonso R, et al. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. *JVIR* 2002;13:163-9.

70. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:3431-6.
71. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
72. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
73. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(Suppl 1):117-21.
74. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MA, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-60.
75. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
76. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirsch M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
77. Pinède L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *J Intern Med* 2000;247:553-62.
78. Van Dongen CJJ, Vink R, Hutten B, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1285-93.
79. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
80. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
81. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitch SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
82. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
83. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
84. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
85. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
86. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
87. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003;1:1906-13.
88. Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, Hajduk B, Torbicki A. Changes in bone density during long-term administration low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:64-7.
89. Schulman S, Wähländer K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, for the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-21.