

Consenso de enfermedad tromboembólica

Consenso Argentino SAC

Director

Dr. Jorge Ubaldini

Comité de Redacción

Dres. Julio Chertcoff

Eduardo Sampó

Marcelo Casey

José Ceresetto

Roberto Boughen

Miguel Veltri

Luis Flores

Mario Kenar

Ramón Suasnabal

Salvador De Francesca

Marcelo Pérez

Cecilia Perel

José A. Álvarez

ÍNDICE

1.	Grados de recomendación	412
2.	Niveles de evidencia	412
3.	Introducción	412
4.	Consideraciones fisiopatológicas	412
5.	Factores de riesgo	413
6.	Prevención de la TVP	413
6.1	Métodos de profilaxis de la TVP	413
a.	Métodos mecánicos	413
-	Compresión neumática intermitente	414
-	Medias de compresión graduada	414
b.	Métodos farmacológicos	414
-	Heparina no fraccionada subcutánea	414
-	Heparinas de bajo peso molecular	414
-	Pentasaacáridos	414
-	Anticoagulantes orales	414
-	Agentes antiplaquetarios	415
6.2	Recomendaciones generales para la prevención de la TVP	415
6.3	Consideraciones sobre profilaxis en situaciones especiales	415
a.	Unidad coronaria y cirugía cardiovascular	415
b.	Terapia intensiva	416
c.	Quemados	416
d.	Lesión medular	416
e.	Politraumatizados	416
f.	Neurocirugía	416
g.	Cirugía de cadera	417
h.	Cáncer	417
i.	Viajes de larga distancia	417
j.	Profilaxis prolongada	417
k.	Profilaxis y analgesia neuroaxial	417
7.	Diagnóstico de TVP	417
8.	Diagnóstico de TEP	418
8.1	Manifestaciones clínicas	418
8.2	Laboratorio de rutina	418
8.3	Radiografía de tórax	418
8.4	Electrocardiograma	418
8.5	Gases en sangre y gradiente alveoloarterial de O ₂	418
8.6	Dímero D	419
8.7	Troponinas	419
8.8	Ecocardiograma transtorácico	419
8.9	Ecocardiografía transesofágica	420
8.10	Centellograma de ventilación-perfusión (V/Q)	420
8.11	Tomografía computarizada helicoidal	420
8.12	Diagnóstico de TVP	420
8.13	Angiografía pulmonar	420
9.	Recomendaciones de métodos diagnósticos por imágenes	421
10.	Algoritmo diagnóstico-terapéutico	421
10.1	Modelos de estratificación clínica	421
11.	TEP de alto riesgo (masivo)	422
12.	Tratamiento de la enfermedad tromboembólica	422
12.1	Paciente de alto riesgo	422
12.2	Paciente de bajo riesgo	423
a.	Tratamiento anticoagulante	423
b.	Heparina no fraccionada	423
c.	Heparinas de bajo peso molecular	424
d.	Pentasaacáridos	424
e.	Trombolíticos	424
f.	Tratamiento mecánico y farmacológico en el laboratorio de hemodinamia	426
g.	Embolectomía quirúrgica	426
13.	Recomendaciones terapéuticas	426
14.	Filtros en la vena cava	426
15.	Tratamiento con dicumarínicos	427
16.	Recomendaciones para la prevención secundaria	427
17.	Embarazo	427

1. GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Clase I: Existe evidencia y/o consenso general de que el procedimiento es útil y efectivo.

Clase II: La evidencia es contradictoria o hay conflicto en la opinión sobre la utilidad y/o eficacia del procedimiento.

Clase IIa: El peso de la evidencia o la opinión de expertos se inclina a favor de su utilidad y su eficacia.

Clase IIb: La utilidad o la eficacia está menos establecida por la evidencia o por la opinión de expertos.

2. NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel de evidencia A: Evidencia sólida, proveniente de estudios aleatorizados o metaanálisis.

Nivel de evidencia B: Evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado.

Nivel de evidencia C: Consenso de expertos, estudios retrospectivos o registros.

3. INTRODUCCIÓN

La tromboembolia pulmonar es una de las causas más frecuentes de muerte en los pacientes internados e incluye un solo proceso patológico con dos componentes esenciales: la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (TEP), constituyendo ambas la denominada enfermedad tromboembólica. (1) Pasada la etapa aguda, todavía se ciernen amenazas sobre ellos: el síndrome posttrombótico, la hipertensión pulmonar y la recurrencia.

La enfermedad tromboembólica es la tercera causa de morbilidad cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Su incidencia anual está próxima a 100 casos/100.000 habitantes y su prevalencia en la población hospitalizada alcanza el 1%. En 1975, Dalen y colaboradores,

(1) sobre la base de diversos factores epidemiológicos y hallazgos patológicos, resumieron una historia natural para la enfermedad tromboembólica. La mayoría de los decesos se producen en las primeras horas (Figura 1). En este grupo de temprana mortalidad solamente la profilaxis la disminuirá en forma significativa. De los que sobreviven y pueden acceder a un tratamiento adecuado, la mortalidad es del 6-10%, pero puede alcanzar el 25-30% en los casos no diagnosticados y no tratados. Las estadísticas actuales son similares a las publicadas en 1975, lo que demuestra lo poco que se ha avanzado en el diagnóstico temprano de esta patología. Se estima que aún hoy el 70% de los casos no son diagnosticados. Esta situación refuerza la necesidad de, por una parte, mejorar la prevención y, por otra, intensificar las estrategias de diagnóstico precoz, comenzando por un cambio en la actitud médica, ya que es la sospecha clínica el primer eslabón ineludible de esta cadena. (2)

4. CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS

La gravedad del daño producido por estas embolias es en gran medida proporcional a su tamaño; es por ello que la mayor parte de las que generan manifestaciones clínicas provienen de los miembros inferiores, especialmente de las venas ilíacas y femorales. Otras localizaciones, como las venas de los miembros superiores, la pelvis, la vena cava inferior y también las cavidades derechas del corazón son fuentes alternativas menos frecuentes.

El compromiso hemodinámico será tanto más grave cuanto más proximal sea la localización y cuanto mayor sea el grado de obstrucción e inversamente proporcional a la reserva cardiopulmonar del paciente. En ocasiones, los trombos son los suficientemente friables como para que el flujo pulsátil los fragmente y los desplace hacia la periferia de la circulación

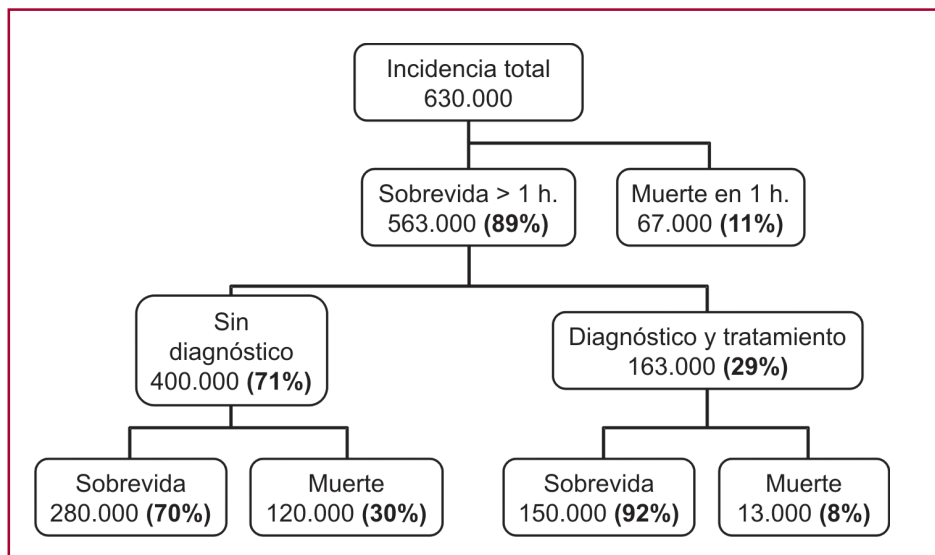


Fig. 1. Incidencia de embolia pulmonar por año en los Estados Unidos.

pulmonar, en donde el área de sección es mayor y, en consecuencia, el daño a la hemodinamia disminuye. Más del 50% de los émbolos son múltiples y en la mayoría de los casos están comprometidos los lóbulos inferiores, unilateral o bilateralmente. (3)

Los trombos más pequeños se alojan directamente en la periferia, con la producción de un impacto hemodinámico menor y a menudo son responsables de un proceso inflamatorio próximo a la pleura que produce dolor pleurítico, que no necesariamente implica infarto pulmonar.

Los trombos de mayor volumen pueden quedar atrapados transitoriamente en la aurícula derecha o entre las cuerdas tendinosas de la válvula tricúspide y los músculos papilares del ventrículo derecho (trombos en tránsito) y ser detectables mediante ecocardiografía. (4)

La asociación de trombos en tránsito con la presencia de un foramen oval permeable es especialmente grave, porque los trombos se cruzan con facilidad de la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda y provocan embolias en el circuito arterial periférico. Su desplazamiento en este sentido se ve facilitado por el aumento en la presión auricular derecha, a consecuencia de la hipertensión pulmonar producida por embolias pulmonares previas.

5. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo primarios y secundarios conocidos están en relación con la clásica tríada que Virchow describió en el siglo XIX (estasis venosa, hipercoagulabilidad sanguínea y lesiones en las paredes vasculares); los más importantes se resumen en la Tabla 1.

La predisposición congénita a la trombosis se considera relativamente frecuente, pero su verdadera pre-

valencia en nuestro medio no se conoce. Debe pensarse en pacientes con TVP inexplicada, en personas menores de 40 años o con TEP o TVP recurrente y/o historia familiar positiva. (6)

La incidencia de fenómenos trombóticos aumenta con la edad hasta la octava década. Con respecto al sexo, es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres.

La recidiva de los fenómenos tromboembólicos se presenta con mucha más frecuencia en el sexo masculino.

La enfermedad tromboembólica se ha comunicado en el 30-60% de los pacientes con accidentes cerebrovasculares, en el 5-35% de los pacientes con infarto agudo de miocardio y en el 12% de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuando no reciben profilaxis.

La inmovilización aun por lapsos cortos (mayores de 3 días) predispone a TVP. La frecuencia de TVP en pacientes sometidos a una simple cirugía de hernia puede ser de hasta el 5%, en cirugías mayores abdominales es del 15% al 30%, en la de cadera es del 50-70% y en lesiones medulares graves es del 50% al 100%.

Debemos tener en cuenta que el 25% de las embolias posoperatorias pueden producirse luego del alta hospitalaria.

El 70-90% de los trombos están en el área de la vena cava inferior, generalmente a nivel de venas femorales o ilíacas. Algunos estudios recientes mostraron un incremento de la incidencia de compromiso de venas pelvianas: periprostáticas o periuterinas.

En el 10-20% de los casos, los trombos se originan en el territorio de la vena cava superior y su frecuencia se ha incrementado en relación con los procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos que se realizan en la actualidad (catéteres, marcapasos, quimioterapia, etc.).

6. PREVENCIÓN DE LA TVP (7-10)

Registros realizados en distintos países demuestran que cerca de la mitad de los pacientes que necesitan prevención no la reciben en absoluto o reciben profilaxis inadecuada a su riesgo.

6.1 Métodos de profilaxis de la TVP (Tabla 2)

La profilaxis incluye métodos mecánicos y farmacológicos. Estos últimos son los que se han estudiado más extensamente y son la primera indicación. Los métodos mecánicos se emplean cuando los farmacológicos están contraindicados o como complemento de ellos en casos de mayor riesgo.

a. Métodos mecánicos

Se emplean muy poco en nuestro medio, a pesar de que su utilidad está relativamente comprobada. Se encuentran en marcha varios estudios para evaluarlos. No son tan eficaces como los farmacológicos, por lo que en cuanto la contraindicación que impidió su empleo esté superada, debe volverse a ellos.

Tabla 1. Factores de riesgo (5)

Factores primarios	Factores secundarios
Deficiencia de antitrombina III	Traumatismos
Síndrome antifosfolipídico	Reposo en cama (> 3 días)
Factor V de Leyden	Cirugía
Mutación de la protrombina 20210	Accidente cerebrovascular
Deficiencia de proteína C	Edad avanzada
Deficiencia de proteína S	Insuficiencia cardíaca
Deficiencia de factor XII	Enfermedad pulmonar crónica
Disfibrinogenemia	Neoplasias
Deficiencia de plasminógeno	Síndrome nefrótico
Hiperhomocisteinemia	Enfermedad de Crohn
	Viajes prolongados
	Embarazo/puerperio/anticonceptivos

- Compresión mecánica intermitente

El modo de acción de la compresión mecánica intermitente (CMI) no está totalmente aclarado. Algunos piensan que actuarían incrementando el flujo sanguíneo en las venas de los miembros inferiores. Otros atribuyen su acción a las sustancias fibrinolíticas liberadas por la compresión de las paredes venosas.

- Medias de compresión graduada

La medias de compresión graduada (MCG), al comprimir de manera decreciente desde la pantorrilla hacia la raíz del muslo, actúan incrementando el flujo sanguíneo. Son efectivas en pacientes con un riesgo quirúrgico moderado y se pueden combinar con métodos farmacológicos en pacientes de alto riesgo.

Las limitaciones son: a) no está demostrado fehacientemente que las MCG reduzcan el riesgo de TEP mortal, b) hay poca experiencia sobre su uso en pacientes no quirúrgicos, c) algunos pacientes no toleran su colocación y d) deben utilizarse con especial cuidado en los pacientes que padecen isquemia de los miembros inferiores.

Son muy útiles en la prevención de la recidiva y del proceso posflebítico. Todo paciente que ha padecido una enfermedad tromboembólica debería utilizar medias de compresión graduada desde que comienza la deambulación y por un lapso de dos años.

b. Métodos farmacológicos

- Heparina no fraccionada (HNF) subcutánea

Es el método usado con más frecuencia en la profilaxis de la TVP.

Hay un incremento del riesgo de hematomas posquirúrgicos, pero no de sangrado mayor o mortal. Las contraindicaciones de la heparina incluyen: trastornos hemorrágicos previos, sangrado activo, lesiones potencialmente sangrantes (úlceras activas, várices esofágicas, hipertensión grave, endocarditis) y también las primeras horas de la anestesia epidural. Puede ocurrir trombocitopenia en el 0,3% de los pacientes que reciben heparina profiláctica.

La dosis recomendada es de 5.000 U cada 12 horas para los enfermos de menor riesgo y de 5.000 U cada 8 horas para los de riesgo intermedio.

Sigue siendo la primera indicación para los pacientes con insuficiencia renal y los ancianos mayores de 75 años.

Todos los enfermos que reciben heparina (de cualquier tipo, HNF, HBPM, etc.) deben tener un hemograma con recuento de plaquetas al inicio de la terapéutica. Para los pacientes que recibieron heparina en los últimos 100 días se sugiere un recuento plaquetario antes y otro 24 horas después. Se recomienda un nuevo control al cuarto día y si se requiere continuar con el tratamiento, reiterar los controles cada 2 a 4 días.

- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Tienen algunas ventajas importantes: 1) la posibilidad de su administración en una sola dosis diaria, 2)

la menor incidencia de sangrado y 3) la menor incidencia de trombocitopenia.

Algunos estudios indican superioridad frente a la HNF, especialmente en los enfermos de mayor riesgo.

Su inconveniente más importante es su costo más elevado.

Las dosis de las drogas más utilizadas en nuestro medio se encuentran detalladas en la Tabla 2.

- Pentasacáridos

Los pentasacáridos son inhibidores selectivos del factor X activado. Recientemente se ha incorporado en nuestro medio el fondaparinux (Tabla 2).

Según los estudios, una inyección subcutánea diaria de estas drogas produce una reducción de la flebotrombosis profunda superior a las heparinas de bajo peso molecular, especialmente en los pacientes de cirugía ortopédica. Tiene las siguientes ventajas: 1) al ser un anti X puro, no interactúa con las plaquetas y, por lo tanto, no produce trombocitopenia, 2) en cirugía ortopédica, la primera dosis de profilaxis se aplica 6 a 24 horas después de finalizada la cirugía, lo que permite evaluar previamente el sangrado perioperatorio y 3) tiene una vida media más prolongada (17 horas).

No tiene un antagonista específico. Se sugiere no utilizarlo en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 ml/min.

- Anticoagulantes orales

Se han utilizado los dicumarínicos y se ha demostrado que son efectivos en pacientes con riesgo mediano y alto de TVP. La warfarina es el agente que más se ha estudiado. Se ha empleado en dosis bajas o en dosis escalonadas.

Su uso se reservaría para las profilaxis por tiempos prolongados, manteniendo una RIN de entre 2 y 3.

Nuevos anticoagulantes orales: se encuentran en estudio tres nuevas drogas. Un antitrombótico directo, el dabigatrán, que está ya disponible en nuestro medio, y dos anti X, apixabán y rivaroxabán, que están en un estado avanzado de desarrollo.

La dosis de dabigatrán en profilaxis de TVP es de 220 mg/día. En los operados se recomienda comenzar con 110 mg dentro de las 4 horas del posoperatorio y al día siguiente continuar con la dosis de 220 mg.

Tabla 2. Dosis de las drogas más utilizadas en nuestro medio

Heparina de bajo peso molecular	Dosis usual para profilaxis
Enoxaparina	40 mg por vía s.c./día
Nandroparina	3.400 UAXa por vía s.c./día
Dalteparina	5.000 U por vía s.c./día
Pentasacárido	
Fondaparinux	2,5 mg por vía s.c./día

Se aconseja no emplearlo con depuración de creatinina menor de 30 ml/min.

No tiene antagonista específico.

- Agentes antiplaquetarios

Drogas como el ácido acetilsalicílico (AAS), el dipiridamol y la ticlopidina no se han mostrado eficaces y no están indicadas en la prevención de la TVP.

La prevención de la TVP en pacientes quirúrgicos se esquematiza sobre la base de los distintos factores de riesgo, como se muestra en la Tabla 3.

6.2 Recomendaciones generales para la prevención de TVP (10)

Clase I

Los pacientes de bajo riesgo menores de 40 años con cirugías menores que van a permanecer en reposo por menos de 3 días no necesitan métodos de profilaxis. Lo mismo se recomienda para pacientes clínicos de bajo riesgo menores de 40 años internados por lapsos cortos (< 3 días).

Solamente se recomienda la movilización precoz frecuente (A).

Los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica y que no presenten riesgo adicional no requieren profilaxis (A). (11, 12)

Clase I

- Heparinas de bajo peso molecular (A).
- Fondaparinux (A).
- Heparina sódica 5.000 U c/12 horas para los pacientes de riesgo bajo (A).

- Heparina sódica 5.000 U c/8 horas para los pacientes de mayor riesgo (A).
- Para enfermos con múltiples factores de riesgo clínico o quirúrgico, a los que se considera de muy alto riesgo, se recomienda HNF 5.000 UI, 3 veces al día, o HBPM o fondaparinux, asociado con un método mecánico (MCG o CMI) (C).

Es muy importante tomar en cuenta la función renal cuando se emplean estas drogas, especialmente las que se eliminan por esta vía (HBPM, fondaparinux). En pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min, o creatinina plasmática superior a 2,5 mg/dl, sugerimos el empleo de HNF.

Clase I

- Manguitos de compresión neumática (B).
- Medias elásticas de compresión graduada (B). Estos métodos se recomiendan para los pacientes que no pueden recibir drogas antitrombóticas y para los de muy alto riesgo asociado con ellas.

Se desaconseja el empleo de aspirina como prevención de enfermedad tromboembólica en todos los casos (A).

6.3 Consideraciones sobre profilaxis en situaciones especiales

a. Unidad coronaria (13) y cirugía cardiovascular (14)
Para los pacientes con infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar y en general pacientes cardiológicos que no van a deam-

Tabla 3. Niveles de riesgo de TEP en pacientes quirúrgicos sin profilaxis (9)

Riesgo	Distal	Proximal	Clínica	Mortal	Estrategia
Bajo Cirugía menor en paciente < 40 años sin otro factor de riesgo	2%	0,4%	0,2%	< 0,01%	Movilización precoz
Moderado Cirugía menor en paciente con un factor de riesgo Cirugía en pacientes de 40-60 años sin factores de riesgo	10-20%	2-4%	1-2%	0,1-0,4%	HNF c/12 h HBPM/día MCG CMI
Alto Cirugía en pacientes mayores de 60 años, o de entre 40 y 60 años con un factor de riesgo (TVP previa, hipercoagulación, cáncer)	20-40%	4-8%	0,4-1%	0,4-1%	HNF c/8 h HBPM/día Fondaparinux CMI
Muy alto Cirugía en pacientes con múltiples factores de riesgo (edad > 40 años, cáncer, TVP previa) Cirugía o fractura de cadera o rodilla Politrauma, lesión medular	40-80%	10-20%	4-10%	0,2-5	HBPM/día Fondaparinux, HNF/HBPM + CMI/MCG

HNF: Heparina sódica no fraccionada. HBPM: Heparina bajo peso molecular. CMI: Compresión mecánica intermitente. MCG: Medias de compresión graduada. Geerts, et al. Chest 2004;126:3385-4005.

bulvar por un lapso superior a tres días y que no están bajo tratamiento anticoagulante, se sugiere efectuar profilaxis con antitrombóticos.

Clase I

- HNF, HBPM (B), fondaparinux (C).

El fondaparinux tiene más incidencia de trombosis en catéter que la enoxaparina. Si el paciente va a ser cateterizado, debe recibir una dosis de HNF, que se estima en 5.000 UI.

Para los pacientes en recuperación de cirugía vascular sin factor de riesgo se recomienda solamente deambulación frecuente y precoz.

Para los pacientes con factores de riesgo se recomienda profilaxis con antitrombóticos.

Clase I

- HNF, HBPM (B), fondaparinux (C).

Para enfermos sometidos a cirugía cardíaca (puentes aortocoronarios) se recomienda efectuar profilaxis.

La misma recomendación es válida para la cirugía torácica.

Clase I

- HBPM, HNF (C).
- CMI o MCG para los enfermos que no pueden recibir antitrombóticos (C).

b. Terapia intensiva (15)

Los enfermos críticos tienen múltiples factores de riesgo para TVP; algunos de ellos son: cirugía mayor reciente, politrauma, sepsis, ACV, edad avanzada, insuficiencia cardíaca o respiratoria, TVP previa o quemaduras extensas. Otros factores de riesgo se van adquiriendo durante la internación, como inmovilización prolongada, sedación o parálisis, vías centrales, asistencia respiratoria, diálisis, etc. La incidencia comunicada varía entre el 10% y el 90%, lo que refleja la gran variabilidad de los enfermos críticos.

Clase I

- HNF (A), HBPM (A), fondaparinux (A).
- Métodos mecánicos para los que no pueden recibir antitrombóticos (A).

c. Quemados (16)

Los pacientes con quemaduras extensas presentan un estado de hipercoagulabilidad sistémica importante, al que se le suman el efecto del reposo prolongado, las cirugías repetidas, los catéteres y los episodios sépticos repetidos.

Clase I

- HNF (A), HBPM (A).

Clase I

- Para los pacientes con riesgo de sangrado se recomienda tromboprofilaxis mecánica con MCG o CMI (A).

d. Lesión medular (17)

Más del 50% de los pacientes con lesiones medulares traumáticas presentan TVP cuando son controlados sistemáticamente. A pesar de conocerse el alto riesgo, la TEP sigue siendo la tercera causa de muerte en estos pacientes y su incidencia no ha disminuido en los años recientes.

La profilaxis con heparina no fraccionada, la compresión mecánica y/o las medias de compresión graduada solas no parecen ser efectivas. Su asociación o la utilización de heparina de bajo peso molecular está recomendada.

Clase I

- HBPM una vez que se obtiene una hemostasia adecuada (A).
- HNF con un método mecánico (B).
- En los pacientes con riesgo de sangrado o con un hematoma en el canal medular se recomiendan los métodos mecánicos (C).

e. Politraumatizados (18)

Los pacientes politraumatizados tienen un riesgo alto de desarrollo de TVP; sin profilaxis, estos pacientes la padecen en el 50% de los casos y la TEP es la tercera causa de muerte en los que sobreviven al primer día de internación.

Sobre la base de numerosos estudios, los factores que se asociaron con un incremento del riesgo incluyen lesión medular espinal, fractura de pelvis o extremidades inferiores, necesidad de cirugía, catéter venoso femoral e inmovilidad prolongada.

Clase I

- HBPM una vez que se obtiene una hemostasia adecuada (A).
- En los pacientes con riesgo de sangrado usar métodos mecánicos hasta que se pueda emplear HBPM (C).
- En los pacientes de más riesgo se sugiere asociar HBPM con un método mecánico (B).

f. Neurocirugía (19)

Los pacientes neuroquirúrgicos presentan un riesgo posoperatorio moderado de TVP, por lo que la profilaxis debe ser obligatoria. Los factores de riesgo más frecuentemente asociados con la TVP son la cirugía intracraneal (más que la medular), la presencia de cáncer activo, la duración de la cirugía, la debilidad prolongada y la edad avanzada. Los pacientes con tumores cerebrales malignos tienen un particular riesgo muy aumentado de TVP.

Clase I

- CMI hasta que se pueda usar HBPM o HNF (B).
- HBPM o HNF en el posoperatorio 12 a 24 horas después de la cirugía.
- Continuar con CMI + HBPM en los pacientes de alto riesgo.

g. Cirugía de cadera (11)

Los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera tienen un riesgo alto de TVP y los estudios realizados por flebografía han mostrado una incidencia del 50%. La incidencia de TEP mortal está comunicada en un rango del 1,4% al 7,5% dentro de los 3 meses de la cirugía.

Las heparinas de bajo peso molecular y especialmente los pentasacáridos tienen mayor efectividad en la prevención a expensas de un incremento en el costo. (20)

Está altamente recomendado que estos pacientes reciban una extensión de la profilaxis hasta los 28 a 35 días posteriores a la cirugía. Las opciones aceptadas son el fondaparinux, la heparina de bajo peso molecular o los anticoagulantes orales.

Clase I

- Fondaparinux 2,5 mg, comenzando en el posoperatorio, 6 a 24 horas luego de la cirugía (A).
- HBPM. Se puede comenzar en el prequirúrgico, 12 horas antes, o en el posoperatorio, 12 a 24 horas después de la cirugía (A).
- Si el riesgo de sangrado es elevado, se puede comenzar la profilaxis con métodos mecánicos hasta que disminuya (A) y luego rotar a antitrombóticos o asociarlos si el riesgo es alto (C).

h. Cáncer (11, 12)

El cáncer es un estado hipercoagulable que incrementa el riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa.

Los mecanismos patogénicos de la trombosis en pacientes neoplásicos se debe a una compleja interacción entre las células tumorales con el sistema hemostático, que genera una activación en el sistema de la coagulación, inhibición de los factores anticoagulantes y del sistema fibrinolítico, junto con un daño endotelial importante, que desembocan en un estado hipercoagulable. Además, cabe destacar que los factores extrínsecos también desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología, como son la cirugía, la quimioterapia y la colocación de catéteres endovenosos.

El paciente con cáncer presenta un incremento seis veces mayor del riesgo de enfermedad tromboembólica en comparación con el individuo sin esa patología. Cuando el cáncer se halla en actividad, produce casi el 20% de la totalidad de los nuevos episodios de enfermedad tromboembólica que ocurren en la población general. Cuando el paciente con cáncer es sometido a cirugía, en el posoperatorio presenta, como mínimo, el doble de riesgo de TVP y el triple de riesgo de TEP mortal que los pacientes sin cáncer sometidos a un procedimiento quirúrgico similar.

Por otra parte, el cáncer también es un predictor de respuesta disminuida a la profilaxis.

i. Viajes de larga distancia (21)

En viajes prolongados, en vuelos o en ómnibus, en los que se permanece sentado por más de 8 horas se reco-

mienda vestir ropas sueltas, evitar la compresión de los miembros inferiores, mantener una buena hidratación y efectuar ejercicios con los miembros inferiores, procurando la contracción de los músculos de las pantorrillas (Clase I -C-). En los pacientes de riesgo aumentado se recomienda el uso de medias de compresión graduada (Clase II -C-) o una dosis única de HBPM previo a la partida (Clase II -C-).

j. Profilaxis prolongada

Algunos enfermos requieren profilaxis extendida más allá de su internación:

- Pacientes clínicos o quirúrgicos que deben permanecer en reposo en cama luego del egreso hospitalario, mientras dure el reposo (Clase I -A-).
- Pacientes con cirugía ortopédica compleja: reemplazo total de cadera, reemplazo total de rodilla (Clase I -A-).
- Paciente con cirugía abdominopelviana por cáncer (Clase I -B-).

La duración de la profilaxis se extiende por un período de 2 a 4 semanas y puede realizarse con alguno de los antitrombóticos ya mencionados.

k. Profilaxis y analgesia neuroaxial

El empleo posoperatorio de anestesia neuroaxial prolongada es cada vez más frecuente. Cuando concluye, se debe retirar su catéter con el mínimo efecto antitrombótico, es decir, en el horario de la siguiente dosis de profilaxis, dosis que se debe diferir por 2 horas.

7. DIAGNÓSTICO DE TVP (22)

El diagnóstico de TVP basado exclusivamente en la clínica es poco confiable. Más del 70% son asintomáticas y el 50% de los diagnósticos clínicos de TVP son erróneos. Los hallazgos más comunes, edema y dolor, son inespecíficos y el signo clínico más específico, que es el edema unilateral, sólo se presenta en el 10% de los pacientes; por lo tanto, casi siempre se requiere un estudio confirmatorio. Por otra parte, el edema unilateral puede aparecer, por ejemplo, en un miembro inferior pléjico en ausencia de trombosis.

La venografía se ha descrito como el método patrón para el diagnóstico de TVP de los miembros inferiores, pero es invasivo y no siempre accesible en todos los hospitales. En la Tabla 4 se comparan los distintos métodos, sus ventajas, desventajas, sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de TVP.

Los nuevos tomógrafos *multislice* de alta velocidad pueden tomar las imágenes arteriales pulmonares y las de todo el sistema venoso con la misma inyección de contraste. Lo que no se puede evitar es el incremento de la radiación que asocia con la toma de una cantidad mayor de imágenes. En este sentido se han levantado voces de alarma, especialmente cuando se estudian pacientes jóvenes.

8. DIAGNÓSTICO DE TEP

8.1 Manifestaciones clínicas

Los síntomas y los signos de embolia pulmonar son de baja sensibilidad e inespecíficos (Tabla 5). Sin embargo, el estudio diagnóstico de embolia pulmonar se basa fuertemente en la probabilidad clínica de que ésta exista, que puede ser alta, mediana o baja según el grado de riesgo y la suma de síntomas y signos que la sugieren.

Aun considerando su bajo poder predictivo, conviene tener presente que los síntomas y los signos encontrados con más frecuencia son disnea, dolor pleurítico, taquipnea y taquicardia. La presencia de un cuarto ruido o un reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido son, en cambio, infrecuentes pero de mayor especificidad. Cuanto mayor sea el número de estos síntomas y signos, mayor será la probabilidad clínica de que el paciente efectivamente haya sufrido una embolia. Los exámenes auxiliares corrientes no modifican el valor predictivo del cuadro clínico. (23)

Lógicamente, es importante relacionar el cuadro clínico del paciente con los factores de riesgo.

La embolia pulmonar debe considerarse altamente probable frente a tres síndromes clínicos, que pueden presentarse en forma aislada o en conjunto:

Disnea aguda de causa desconocida. Estos pacientes presentan un cuadro de disnea súbita, taquipnea y taquicardia. El electrocardiograma y la radiografía de tórax pueden ser normales. Esta disnea puede manifestarse en forma intermitente, de tal forma que cuando el paciente es asistido el episodio ha concluido.

Hemoptisis y/o dolor pleurítico. Los enfermos con esta condición presentan al menos tres de las cuatro manifestaciones siguientes: dolor pleurítico, disnea, hemoptisis y un infiltrado radiográfico. Puede haber también fiebre, frotos pleurales y leucocitosis, que obligan al diagnóstico diferencial con neumonía.

Shock cardiogénico. Es la manifestación crítica de la embolia masiva. Los pacientes generalmente presentan algún grado de compromiso del estado de conciencia, angustia, disnea pronunciada, en ocasiones dolor torácico opresivo que hace sospechar un infarto del miocardio, acentuación del segundo ruido pulmonar y signos de shock.

8.2 Laboratorio de rutina (24)

No es de utilidad diagnóstica. Pueden existir cambios inespecíficos, como aumento de la eritrosedimentación y leucocitosis.

8.3 Radiografía de tórax

En los pacientes con patología previa, la radiografía de tórax tiene escaso valor. Sus manifestaciones dependerán en buena medida de éstas.

En el estudio PIOPED I en pacientes con TEP y sin patología cardiovascular previa, los hallazgos más frecuentes son los que se describen en la Tabla 6.

8.4 Electrocardiograma

Sus hallazgos dependen del nivel de hipertensión pulmonar y de la presencia de enfermedad cardiopulmonar preexistente.

En 117 pacientes sin patología cardiopulmonar incluidos en el estudio PIOPED, el 30% de los ECG fueron normales y el 70% restante presentó alteraciones inespecíficas; la anomalía más frecuente fue la taquicardia sinusal.

Los patrones S₁ Q₃ T₃ y S₁ S₂ S₃ se describieron en menos del 12% de los pacientes. La presencia de alteraciones del segmento ST y de la onda T se observa en las dos terceras partes de los casos. La inversión de la onda T en las derivaciones precordiales, así como la presencia de BCRD agudo, se relacionaron con la magnitud de la TEP, el aumento de la presión pulmonar y la gravedad de la disfunción del ventrículo derecho. Ocasionalmente, la elevación del segmento ST en las derivaciones V1, V2 y V3 tienen una magnitud y una morfología tales que pueden confundir con el diagnóstico de infarto agudo de cara anterior, aunque en realidad estos cambios son representativos de la lesión y la isquemia del ventrículo derecho.

La presencia de alteraciones agudas del ECG, ya sean arritmias, bloqueo de rama derecha, patente S1Q3 o alteraciones del segmento ST se asocia con una mortalidad mayor a los 30 días (29% versus 11%).

8.5 Gases en sangre y gradiente alveoloarterial de O₂

En la mayoría de los casos, el patrón gasométrico muestra hipoxemia, hipocapnia, alcalosis respirato-

Método	Sensibilidad	Especificidad	Costo	Desventajas
Flebografía	100%	100%	Bajo	Invasiva Contraste Rx
Doppler	66-90%	85-95%	Muy bajo	Dependiente del operador
TACHMI	95-100%	95-100%	Moderado	Contraste Rx Se realiza con TAC de Tx
RMN	90-97%	100%	Alto	Poco accesible

TACHMI: Tomografía computarizada helicoidal de miembros inferiores. RMN: Resonancia magnética nuclear.

Tabla 4. Métodos diagnósticos de TVP

Tabla 5. Valor diagnóstico de síntomas y signos aislados en la embolia pulmonar*

Signo o síntoma	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Disnea	73	28	32	31
Dolor pleurítico	66	41	34	66
Estertores crepitantes	51	60	38	28
Cuarto ruido	24	86	45	29
Segundo ruido	23	87	45	30

Modificada de Stein, et al. Chest 1991;100:598-603.* Pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa.VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

Tabla 6. Anormalidades más frecuentes halladas en la radiografía de tórax en la TEP

Anormalidades (n = 2.315)	%
Cardiomegalia	27
Derrame pleural	23
Elevación diafragmática	20
Agrandamiento de la arteria pulmonar	19
Atelectasia	18
Infiltrado intersticial	17
Congestión pulmonar	14
Oligohemia	8
Infarto de pulmón	5
Hiperinsuflación	5

ria y aumento del gradiente alveoloarterial de O₂. Esta combinación, en ausencia de otro diagnóstico alternativo, debería despertar la sospecha de embolia pulmonar.

La presencia de una PaO₂ normal no excluye el diagnóstico de TEP.

En la TEP masiva con shock e insuficiencia respiratoria puede haber hipercapnia con acidosis respiratoria simple, que puede ser mixta cuando el aumento del ácido láctico aporta el componente metabólico secundario a insuficiencia cardíaca grave.

8.6 Dímero D (25)

Es un producto de degradación de la fibrina que se forma cuando ésta es lisada por la plasmina. Detecta la presencia de trombos sometidos a un proceso de fibrinólisis.

En la mayoría de los pacientes con TEP se hallan niveles elevados de dímero D (> 500 unidades/ml). Estos niveles también pueden detectarse en otras circunstancias (pacientes añosos, hospitalizados, con enfermedad maligna, cirugía reciente, entre otras), lo que convierte a este marcador sensible en muy poco específico (< 40%) para el diagnóstico de enfermedad

tromboembólica (TVP - TEP). Por esta razón, su utilidad disminuye en pacientes internados, ya que un alto porcentaje de ellos tendrá una prueba positiva aun en su ausencia.

A pesar de su baja especificidad, varios trabajos han demostrado una sensibilidad elevada y especialmente un valor predictivo negativo alto para TVP - TEP

Las pruebas utilizadas para la determinación de dímero D pueden dividirse en dos grandes grupos con diferencias importantes entre sí:

1. Métodos de muy alta sensibilidad: alcanzan una sensibilidad ≥ 98% y un valor predictivo negativo muy elevado.
2. Métodos de sensibilidad moderada a alta: poseen una sensibilidad de entre el 85% y el 98%. Su valor predictivo negativo no es tan alto como para descartar por sí solo el diagnóstico de TEP y, por lo tanto, un resultado negativo requiere otro método para confirmarlo.

El método del látex convencional, muy utilizado en nuestro medio, tiene una sensibilidad baja (alrededor del 70%) y por supuesto también escasa especificidad.

En conclusión, se recomienda la utilización de los métodos de mediana y alta sensibilidad asociados con la clínica, para descartar tromboembolia con mayor exactitud. Los métodos de muy alta sensibilidad tienen un valor predictivo negativo tan alto que pueden emplearse en forma aislada.

Recientemente se han publicado estudios que muestran que la magnitud del incremento tiene valor pronóstico y que la persistencia de valores elevados aumenta las chances de recidiva. (26) Se ha propuesto continuar con el tratamiento anticoagulante mientras el DD permanezca elevado.

8.7 Troponinas (27)

Si bien los niveles séricos de troponina T y de troponina I no son de utilidad en el diagnóstico de TEP por su escasa especificidad, adquieren un valor creciente como marcadores de riesgo.

Se encuentran elevados en el 30-50% de los pacientes con TEP moderado o masivo.

Los pacientes con niveles altos de troponinas tienen cinco veces más riesgo de complicaciones que aquellos con aumentos moderados. Hay una incidencia mayor de shock cardiogénico y de mortalidad hospitalaria.

8.8 Ecocardiograma transtorácico

En el momento actual es un estudio indispensable en la evaluación de un paciente en el que se sospecha esta patología. Un alto porcentaje de los pacientes que padecen una TEP tienen anomalías en las cavidades cardíacas derechas detectables mediante el ecocardiograma transtorácico.

El signo de Mc Connell es el hallazgo más específico; consiste en la hipocinesia franca de la pared late-

ral del VD, con preservación de la motilidad de la punta. Pero la presencia de insuficiencia tricuspídea, con hipertensión pulmonar sistólica (no mayor de 40 a 50 mm Hg en un corazón previamente sano) que no tiene otra causa aparente, o simplemente la dilatación del ventrículo derecho, con dilatación e inmovilidad de la vena cava inferior, son elementos indirectos que pueden orientar el diagnóstico. (28)

Por otra parte, frente a un paciente en shock, un ecocardiograma transtorácico normal aleja la posibilidad de que la TEP sea la causa del deterioro hemodinámico.

Una vez confirmado el diagnóstico de TEP, el ecocardiograma transtorácico sigue siendo útil por su valor pronóstico. El compromiso del VD derecho es un fuerte predictor independiente de mortalidad.

Otro indicador de mala evolución, que se encuentra en el 4% de los ecocardiogramas, es la presencia de trombos en tránsito. En este caso, la asociación con foramen oval permeable aumenta el riesgo.

8.9 Ecocardiografía transesofágica (29)

Se utiliza cada vez con mayor frecuencia por la posibilidad de efectuarla al lado de la cama del enfermo. Su rendimiento mejora sustancialmente cuando se emplean transductores multiplanares. Tiene otra gran ventaja adicional: permite descartar otras patologías cardiovasculares graves como, por ejemplo, la disección aórtica.

8.10 Centellograma de ventilación/perfusión (V/Q)

Para que tenga valor diagnóstico, el centellograma debe estar adecuadamente realizado. Se deben tomar las imágenes en las seis posiciones que establece el estudio PIOPED (anterior, posterior y cuatro oblicuas).

Un centellograma normal excluye la TEP, pero ello ocurre en pocos pacientes. Por otra parte, sólo el 10% de las TEP tienen un estudio de alta probabilidad y la gran mayoría (65-78%) tiene una intermedia, por lo que es necesario otro estudio para arribar al diagnóstico. Además, la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa entran dentro de esta categoría. Es un método diagnóstico que, en buena medida, ha sido desplazado por la tomografía axial computarizada helicoidal (TACH). Sin embargo, cuando este último método no está disponible o no se considera conveniente, el centellograma V/Q sigue siendo una herramienta útil, especialmente en los individuos sin enfermedad cardiopulmonar previa. (30) Una radiografía de tórax normal aumenta significativamente la especificidad del método.

8.11 Tomografía computarizada helicoidal (31)

Si bien este método se ha utilizado en el diagnóstico en los últimos años, sólo recientemente se ha aceptado dentro del algoritmo diagnóstico, aunque con algunas consideraciones:

1. Los defectos intraluminales en arterias lobulares o el tronco de las pulmonares tienen un valor predictivo positivo del 85% y ello es equivalente a un centellograma de alta probabilidad.
2. Los defectos subsegmentarios son más difíciles de diagnosticar con este método.
3. Una TACH de un solo cabezal informada como normal reduce la posibilidad de TEP, pero no excluye el diagnóstico (similar a centellograma de baja probabilidad). Si el nivel de sospecha es alto, debería completarse con otros estudios.
4. Una TACH *multislice* normal, según estudios recientes, descartaría la TEP sin necesidad de otros exámenes.

En cuanto a las embolias en vasos de pequeño calibre (subsegmentarios), constituyen entre el 10% y el 30% de las embolias pulmonares. Algunos autores ponen en duda su significación clínica, aunque es probable que su trascendencia clínica sea mayor en los pacientes con reserva cardiopulmonar disminuida.

Los nuevos equipos con cabezales múltiples mejoran mucho la posibilidad de diagnosticar trombos periféricos, evaluar su grado de organización (indicativo de su antigüedad) y además permiten obtener una angiografía del territorio de la vena cava inferior con la misma inyección de contraste.

Su valor es equivalente al de la arteriografía pulmonar.

8.12 Trombosis venosa profunda

Su diagnóstico es una manera indirecta de determinar la posibilidad de TEP, dado que el tratamiento es similar.

En presencia de TEP, la TVP detectada por flebografía se halla presente en el 50% a 70% de los enfermos. Además, el 50% de los enfermos con TVP presentan una TEP asintomática si se investiga. Y en los pacientes con TVP y clínica de TEP, esta última se confirma en el 90% de los casos.

El eco-Doppler de los miembros inferiores es el método diagnóstico más útil, fácil y accesible para arribar al diagnóstico de TVP; sin embargo:

1. Un eco-Doppler normal no excluye TEP en pacientes con centellograma o TACH no diagnóstica, pero reduce su probabilidad.
2. La ausencia de TVP diagnosticada por eco-Doppler se acompaña de un riesgo bajo de recurrencia de TEP.

8.13 Angiografía pulmonar (7, 25, 28)

Es el método patrón para el diagnóstico de TEP, pero es invasivo, no siempre está disponible y es relativamente costoso. Su realización está indicada en pacientes con riesgo alto y pruebas no invasivas negativas o dudosas cuando es necesario llegar al diagnóstico de certeza en pacientes graves o cuando se vaya a utilizar algún tratamiento local, mecánico y/o farmacológico. Puede ser negativa en alrededor del 1-5% de los pacientes que efectivamente han padecido una TEP.

9. RECOMENDACIONES DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS POR IMÁGENES

Flebotrombosis profunda

Clase I

- Venografía con contraste radiológico (A).
- Eco-Doppler venoso (A).
- Venografía asociada con la tomografía computarizada pulmonar helicoidal *multislice* (A).

Embolia pulmonar

Clase I

- Angiografía pulmonar (A).
- Tomografía computarizada helicoidal *multislice* (A).

Clase IIa

- Centellograma V/Q (A).
- Tomografía computarizada helicoidal *monoslice* (A).
- Eco-Doppler transesofágico (A).

10. ALGORITMO DIAGNÓSTICO – TERAPÉUTICO (32)

El diagnóstico de tromboembolia pulmonar no es tarea sencilla. Es una de las enfermedades que con más frecuencia se encuentra en la autopsia sin que se haya sospechado previamente y, a la vez, una en la que más diagnósticos empíricos y tratamientos innecesarios se realizan, lo que lleva al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Además, dado que su incidencia es elevada, es una situación clínica con la que debemos enfrentarnos frecuentemente.

La creación de los algoritmos diagnósticos tiene el objetivo de esquematizar la trayectoria de los estudios para permitir más fácilmente la inclusión y la exclusión de los pacientes con esta patología, adaptarse al hospital en el que se realizan y ofrecer una relación costo-beneficio adecuada.

El punto inicial de cualquier estrategia diagnóstica es la sospecha clínica, la cual debe guiar el estudio a realizar. El dímero D (DD), el centellograma de ventilación/perfusión (V/Q), la tomografía computarizada helicoidal (TACH) y el ecocardiograma bidimensional son los estudios que deben realizarse a fin de establecer la estratificación del riesgo clínico.

Por supuesto, las conductas variarán si el paciente tiene signos de trombosis venosa profunda (TVP), lo cual determinará que el eco-Doppler de los miembros inferiores sea el estudio inicial dada su sensibilidad, su especificidad, facilidad de realización y menor costo.

10.1 Modelos de estratificación clínica

La sospecha clínica como paso inicial puede ser guiada por la experiencia clínica o reglada a través de esquemas preestablecidos. En este sentido, son varios los modelos que pueden implementarse en el enfoque inicial.

Modelos basados en puntajes

El esquema más utilizado ha sido el de Wells, que utilizó síntomas, signos, la presencia de otra alternativa

diagnóstica y la de factores de riesgo para clasificar a los enfermos como de baja, mediana o alta probabilidad de TEP (Tabla 7).

Con su esquema desarrollado para el departamento de emergencia, Wells encontró una prevalencia del 2% de TEP en el grupo de baja probabilidad (40% de los enfermos estudiados), del 19% en el de mediana (52% de los pacientes estudiados) y del 50% en el de alta probabilidad (8% de los pacientes).

En resumen, de acuerdo con distintos estudios, hay suficiente evidencia de que los parámetros clínicos utilizados en forma empírica, o estandarizada por reglas, permiten categorizar el riesgo de los pacientes. La prevalencia esperada de enfermedad es de alrededor del 10% en pacientes con baja probabilidad, del 25% en los de intermedia y del 60% en los de alta probabilidad clínica.

Situaciones especiales que modifican algunas de las conductas diagnósticas

1. Pacientes internados posquirúrgicos: generalmente tienen DD positivo (especificidad del 7% *versus* el 47% en pacientes externos).
2. Pacientes con cáncer: aun sin padecer ETE, el 85% tiene DD positivo.
3. Efecto de la edad en las pruebas: DD más positivo y V/Q más alterado en gerontes.
4. Tratamiento del TEP: la heparina reduce los niveles de DD, por lo que la sensibilidad de éste disminuye significativamente.
5. Alta probabilidad clínica: no alcanza con un DD negativo, aunque sea de alta sensibilidad.
6. La enfermedad cardíaca o vascular previa modifica el V/Q.

Basados en los estudios que hemos revisado, creemos que el último algoritmo publicado por Goldhaber en 2005 constituye una interesante propuesta para encarar esta entidad (Figura 2).

Tabla 7. Esquema propuesto por Wells para el diagnóstico presuntivo de TEP. Valor del puntaje y probabilidad preprueba (33)

	Puntaje
Cáncer activo	1,0
Hemoptisis	1,0
Cirugía reciente	1,5
TVP previa	1,5
FC > 100	1,5
Signos clínicos de TVP	3,0
Sin otro diagnóstico	3,0
Probabilidad preprueba	
Alta	≥ 6
Moderada	2,5-5,5
Baja	≤ 2

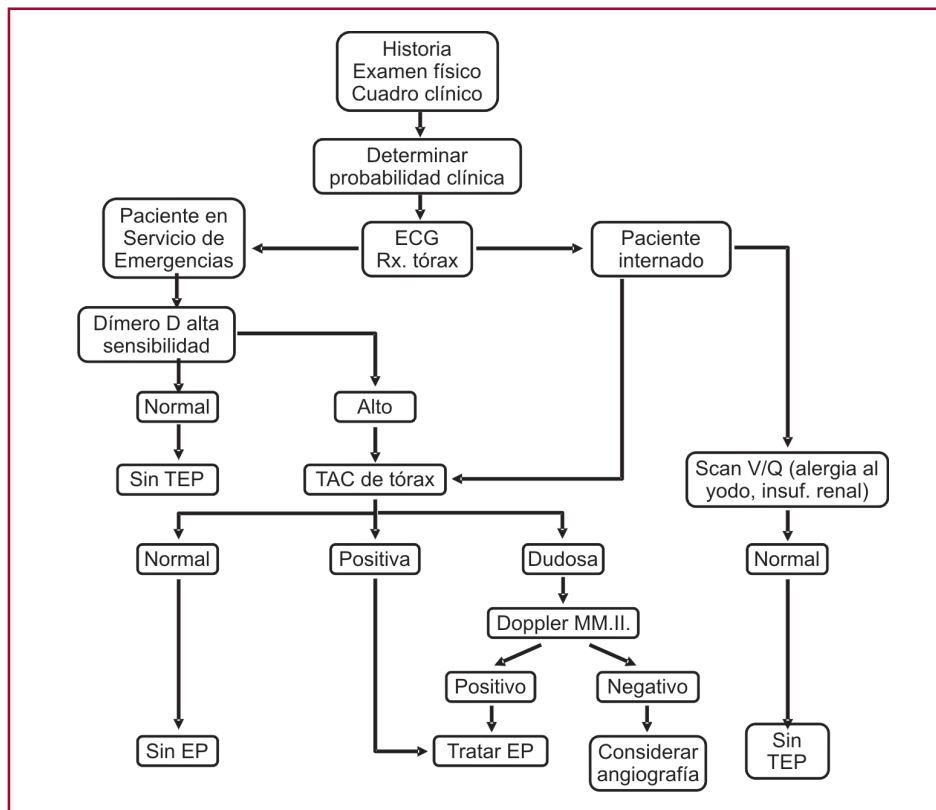


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico. (Adaptado de Piazza G, Godhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism Part I. Circulation 2006;114:e28-e32.)

11. TEP DE ALTO RIESGO (MASIVA) (34)

Por su trascendencia, merece una consideración especial. El concepto de TEP de alto riesgo o masiva actualmente es funcional y no anatómico. Se define como una TEP con hipotensión sistólica sostenida (menos de 90 mm Hg o una caída de más de 40 mm Hg en los hipertensos) por al menos 30 minutos, que no responde a la expansión con líquidos intravenosos y que no es explicable por otra patología concomitante (sepsis, hemorragia activa, arritmias).

Esta entidad, si no se trata en forma adecuada, tiene una mortalidad altísima en las primeras horas de evolución.

Estas embolias masivas achican el área de sección pulmonar, elevando la presión pulmonar, lo que provoca la dilatación aguda del ventrículo derecho. En los pacientes sin patología cardiopulmonar previa, la presión en la arteria pulmonar comienza a elevarse cuando la reducción del lecho pulmonar se aproxima al 50%. En cambio, en los que tienen reserva disminuida alcanza con que esta reducción sea del 25% o incluso menos en los más graves.

En pacientes sin hipertensión pulmonar previa no debe esperarse una presión sistólica pulmonar mayor de 50 mm Hg o una media superior a 40 mm Hg, ya que un ventrículo derecho no hipertrofiado difícilmente pueda superar estos valores. Cuando la obstrucción del lecho pulmonar alcanza el 75% (porcentaje que baja en los previamente enfermos), habitualmente el ventrículo derecho entra en falla y se produce un

desacople entre el consumo miocárdico de oxígeno y el aporte de las arterias coronarias, condicionado por la caída del volumen minuto, la disminución de la presión arterial y el aumento de la presión intramural, todo esto agravado si el enfermo tiene patología coronaria asociada. La muerte llega entonces como consecuencia de la sobrecarga sistólica inmanejable, asociada con isquemia y eventualmente infarto agudo del ventrículo derecho.

En la Figura 3 se puede apreciar la secuencia de eventos que llevan a la descompensación aguda del VD. La dilatación aguda del ventrículo derecho hace que el pericardio se transforme en restrictivo y el desplazamiento septal hacia la izquierda agrava el déficit de llenado del ventrículo izquierdo, con caída del volumen minuto y de la perfusión coronaria, en circunstancias en que el corazón derecho se encuentra sometido a una exigencia muy aumentada y con necesidad de flujo coronario máximo.

Estos conceptos explican el incremento de las troponinas en los pacientes más graves. (28)

12. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (35)

12.1 Paciente de alto riesgo (Figura 4)

Estos enfermos llegan a la Unidad de Cuidados Intensivos con compromiso hemodinámico y/o hipoxemia grave y requieren una actitud rápida y eficaz por parte del equipo médico. El primer paso es sostener las

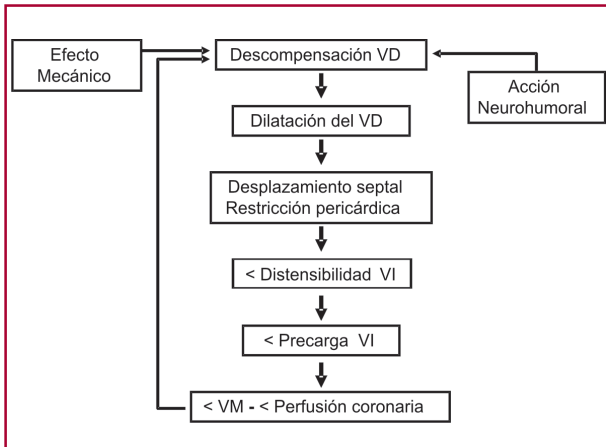


Fig. 3. Fisiopatología de la TEP masiva.

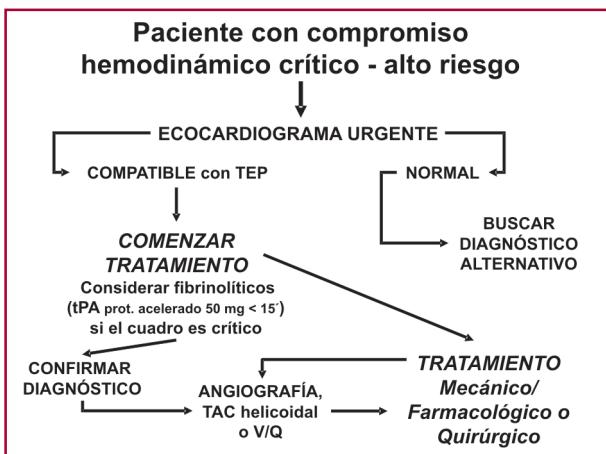


Fig. 4. Secuencia diagnóstico-terapéutica en el paciente con compromiso hemodinámico crítico.

funciones vitales. Hipovolemia y resistencias pulmonares aumentadas es una combinación muy peligrosa. Una expansión hídrica cuidadosa (500 a 1.000 cm³ en infusión rápida) puede sacar del shock a algunos enfermos en pocos minutos y es una de las primeras medidas a tomar. Debe evitarse expandir en exceso a estos enfermos, porque se corre el riesgo de dilatar aún más al ventrículo derecho desfalleciente.

El suplemento de oxígeno en concentraciones adecuadas también es fundamental. Los pacientes que a pesar de estas medidas iniciales permanecen en shock o muy hipóxicos deben ser ventilados mecánicamente sin dilación.

Si con estas medidas iniciales persiste el compromiso hemodinámico, agregamos agentes inotrópicos y/o vasoactivos siguiendo las normas para el tratamiento del shock cardiogénico.

Sin dudas, el tratamiento de fondo es la disolución o la fragmentación de los trombos. Cuando es posible, llevar al paciente al laboratorio de hemodinamia es la

opción preferida, para confirmar allí el diagnóstico y efectuar el tratamiento como hemos visto previamente. Si esto no es posible, optamos por la trombólisis por vía intravenosa, siguiendo los lineamientos previamente expuestos.

12.2 Paciente de bajo riesgo

a. Tratamiento anticoagulante (28)

La terapéutica anticoagulante es similar tanto para la TVP como para la TEP, ya que ambas son manifestaciones de la misma enfermedad.

Sin embargo, merecen considerarse algunas diferencias: en primer término, la mortalidad es significativamente mayor en los enfermos que han padecido TEP y, segundo, la recurrencia es tres veces mayor en los que han tenido una TEP *versus* los que solamente han tenido TVP. En tercer lugar, debe tomarse en cuenta la secuela pulmonar de los pacientes con TEP, ya que a mediano plazo alrededor del 4% desarrollarán hipertensión pulmonar importante. (36)

Este tratamiento tiene el objetivo de interrumpir la progresión de los fenómenos trombóticos, pero no actúa sobre los trombos ya formados. Sobre estos últimos actuará a mediano plazo la fibrinólisis endógena.

La anticoagulación con heparina en alguna de sus formas se mantiene actualmente por 5 días. Si no hay contraindicaciones, en el primero o el segundo día ya comenzamos con dicumarínicos por vía oral. Hacia el quinto día es habitual que tengamos una anticoagulación adecuada con estos últimos y estemos en condiciones de suspender la heparina.

En los pacientes con sospecha clínica de enfermedad tromboembólica, y en ausencia de contraindicaciones, se sugiere comenzar el tratamiento con algunas de las formas de heparina actualmente en uso, hasta que se pueda descartar o confirmar de manera fehaciente el diagnóstico.

b. Heparina no fraccionada

La anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF) es el tratamiento clásico de la enfermedad tromboembólica. La ventaja de esta droga es su vida media corta. Su desventaja es que por su baja biodisponibilidad es difícil alcanzar tiempos útiles con rapidez. Se ha demostrado que cuanto mayor es la demora en obtener tiempos de anticoagulación adecuados, mayor es la posibilidad de progresión de la trombosis y también mayor la posibilidad de recidiva. Es por esto que se recomienda alcanzar tiempos útiles dentro de las 24 horas de comenzada la heparinización. El tratamiento se inicia con un bolo de 5.000 UI por vía intravenosa, seguido por un goteo de 15 a 18 UI/kg por hora (promedio 1.250 U/h), lo que hace un total, para individuos de peso promedio, de 25.200 a 30.240 UI por día, administrados por bomba de infusión continua. El objetivo es alcanzar rápidamente un KPTT de 1,5 a 2, cinco veces el basal. Se recomienda controlar el KPTT cada 2 a 4 horas hasta alcanzar el valor

deseado y luego, cada 24 horas. En base a los resultados, ajustamos las dosis de heparina siguiendo un nomograma. Hay varios en uso; el que proponemos es el que se muestra en la Tabla 8.

Continúa siendo la droga de elección para los pacientes hemodinámicamente inestables, para los que tienen mayor riesgo de sangrado, los más ancianos (según el estado general, pero se estima de 75 años en adelante), para los que presentan falla renal y para los que se prevé una cirugía a corto plazo.

Se desaconseja el empleo de la heparina en forma de bolos intermitentes, ya que esta metodología incrementa considerablemente el riesgo de sangrado.

Esta terapéutica no está exenta de complicaciones, de las que la más frecuente es el sangrado. Otro inconveniente inherente al uso de esta droga son: la ya mencionada variabilidad en su efecto, debido a su acción indirecta a través de la antitrombina III, y la resistencia que algunos pacientes tienen a ella, causada por su unión a proteínas plasmáticas, con liberación ulterior de forma no predecible.

Una complicación importante, que se observa en el 1% a 3% de los casos es la trombocitopenia autoinmune. Ésta suele aparecer entre el tercero y el quinto día del tratamiento. En ese momento está indicado efectuar un recuento de plaquetas, y si éstas caen por debajo de $100.000/\text{mm}^3$, o a la mitad o menos del valor basal, debe interrumpirse el tratamiento. Este riesgo es algo inferior cuando se emplean HBPM.

La FDA aprobó el uso de bivalirudina para pacientes que no pueden recibir heparina, básicamente para los que presentan cuadros de trombocitopenia por esta droga. Se administra con un bolo inicial de 0,10 mg/kg, seguido por una infusión de 0,25 mg/kg/h, ajustando la dosis para mantener un KPTT de dos veces el valor basal.

La otra droga que por su mecanismo de acción (actúa sobre el factor Xa y no sobre las plaquetas) tiene un riesgo de trombocitopenia mínimo o nulo es el fondaparinux; se administra por vía subcutánea y actualmente se encuentra disponible en nuestro medio.

c. Heparinas de bajo peso molecular (Tabla 9)

A diferencia de la heparina no fraccionada, que actúa inhibiendo a la trombina, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) actúan esencialmente sobre el factor Xa y en menor medida sobre la trombina. Por esta razón, el KPTT no se altera en forma significativa y no es un parámetro adecuado para evaluar su actividad. Con excepción de algunas situaciones especiales (insuficiencia renal, embarazo, obesidad extrema), no es necesario monitorizar la coagulación. Si fuera necesario, se debe medir el factor Xa.

Son más estables y predecibles y tienen menos incidencia de trombocitopenia autoinmune y de osteoporosis. Su efectividad es por lo menos similar a la de la HNF y en algunos estudios se considera superior, tanto en la prevención como en la terapéutica de la

Tabla 8. Nomograma para el manejo de la heparina intravenosa

KPTT (seg)	Bolo IV	Cambio de goteo
< 35	80 UI/kg	Aumentar el goteo 4UI/kg/h
35-50	40 UI/kg	Aumentar goteo 2 UI/kg/h
51-70	————	Igual
71-90	————	Disminuir goteo 2 UI/kg/h
> 90	Suspender infusión 1 hora	Disminuir goteo 3 UI/kg/h

Tabla 9. HBPM y pentasacáridos en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica

HBPM	Dosis recomendada
Enoxaparina	1 mg/kg s.c. cada 12 h (máximo 180 mg)
Nandroparina	85 UAXa/kg s.c. cada 12 h
Dalteparina	100 UAXa/kg s.c. cada 12 h
Pentasacáridos	
Fondaparinux	7,5 mg dosis única s.c./día

enfermedad tromboembólica. En los enfermos con cáncer se ha demostrado una disminución de la mortalidad.

Tienen las desventajas de una vida media más prolongada y que sólo son parcialmente inhibidas por la acción de la protamina. Por lo tanto, en pacientes con alto riesgo de sangrado y en los que pueden requerir una cirugía a corto plazo se prefiere continuar utilizando HNF, lo mismo que en los que presentan insuficiencia renal con una creatinina superior a 2,5 mg/dl.

Una vez suspendida, la HBPM cesa su efecto en aproximadamente 6 horas. (37, 38)

d. Pentasacáridos (Tabla 9)

En 2008 se aprobó por la FDA y en nuestro país el uso de fondaparinux para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Es una droga de síntesis con actividad anti-Xa pura, que se administra en dosis única de 2,5 mg/s.c./día para profilaxis y 7,5 mg para el tratamiento. Esta última es dosis fija para los enfermos cuyo peso se encuentra entre 50 y 100 kg. No necesita controles de laboratorio, salvo situaciones especiales.

Su vida media es de 17 horas, lo que permite una sola aplicación al día. No tiene antagonista específico.

e. Trombolíticos

La trombólisis parece, al menos teóricamente, como una opción formidable; lisa los trombos dentro del sistema venoso y los émbolos en el pulmón, con todo lo que esto significa en términos de mejoría hemodiná-

mica y clínica inmediata. Sin embargo, sumando todos los estudios aleatorizados de trombolíticos *versus* placebo, solamente podemos contabilizar entre todos ellos poco más de 800 pacientes.

El estudio reciente más importante que evaluó el tratamiento con trombolíticos más heparina contra heparina sola fue el MAPPET. (39) La droga estudiada fue tPA y se incluyeron pacientes con disfunción ventricular derecha. El resultado fue favorable a los trombolíticos, pero el estudio recibió fuertes críticas metodológicas.

El registro ICOPER (40) que incluyó 2.454 pacientes, 304 de ellos con tratamiento trombolítico, no mostró que mejorara la sobrevida. En cambio, hubo una incidencia del 3% de sangrado intracraneano.

Un metaanálisis publicado en el año 2002 resume nueve publicaciones que incluyen un total de 461 participantes. De estos ensayos, solamente tres se hicieron con doble ciego.

La mayoría de estos estudios mostró una mejor y más rápida resolución de los trombos con los trombolíticos en relación con la heparina, especialmente dentro de las primeras 24 horas. Pero el resultado más importante de este metaanálisis fue que los trombolíticos no proveían ningún beneficio a la población general de enfermos con embolia pulmonar (riesgo relativo 0,63, 95% IC 0,32-1,93).

Hay un consenso de expertos para indicar este tratamiento a pacientes con compromiso hemodinámico grave, es decir, enfermos con tensión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg o 40 mm Hg por debajo de su presión habitual si es que son hipertensos, y que no responden a la expansión en un lapso breve (30 a 60 minutos), y a los que requieren el empleo de drogas vasopresoras. También se acepta su empleo en enfermos con hipoxemia refractaria. Son pacientes cuya vida está en riesgo y en los que una rápida mejoría de la circulación pulmonar puede significar la diferencia entre la vida y la muerte.

También se sugiere su empleo en los enfermos en los que se visualizan por imágenes trombos en tránsito, especialmente cuando se asocian con foramen oval permeable.

Es motivo de debate si cabe su empleo en otras circunstancias, como el compromiso del ventrículo derecho o la embolia pulmonar grave en pacientes con reserva cardiopulmonar disminuida. En estos casos, la decisión se tomará en forma individual, contraponiendo los riesgos a los posibles beneficios. (28)

Todos los pacientes que han recibido trombolíticos deben quedar anticoagulados (si no surge alguna contraindicación) con HNF en goteo continuo, con los controles que se señalaron previamente. Si el paciente venía recibiendo heparina, la postura más recomendable es suspender la anticoagulación mientras se administra el trombolítico. Cuando se termina su infusión se verifica un KPTT al finalizarla y luego cada dos horas. La heparinización se reinicia cuando el KPTT baja de los 80 segundos.

En la Tabla 10 se describen los distintos regímenes terapéuticos que usamos habitualmente y en la Tabla 11, las principales contraindicaciones.

Los regímenes de administración prolongados (infusiones con duración mayor de 12 horas) se han abandonado por su menor efectividad y por el riesgo incrementado de sangrado.

Precauciones que deben tomarse en cuenta cuando se utilizan trombolíticos como tratamiento de la embolia pulmonar:

- Evitar dentro de lo posible procedimientos invasivos, como punciones en lugares no compresibles (p. ej., vena subclavia) o punciones arteriales.
- No se requieren controles de coagulación luego de su administración, ya que se emplean dosis fijas. Este tratamiento debe realizarse bajo control estricto, en un área de cuidado intensivo. Se recomienda suspender la infusión si durante el tratamiento se produce un deterioro del sensorio que hace sospechar sangrado intracerebral o aparecen signos sugestivos de sangrado intraabdominal.

Otro aspecto controversial es la vía de administración de los trombolíticos. Tradicionalmente se ha sostenido que la vía de administración intravenosa es tan eficaz como la infusión directa en la arteria pulmonar. Sin embargo, algunos estudios experimentales sugieren que en pacientes con embolias masivas, la aplicación del trombolítico mediante un catéter, directamente en la masa del trombo, en dosis más bajas (10% a 20% de la que se emplea por vía venosa),

Tabla 10. Regímenes de administración usados en nuestro medio

tPA	100 mg IV en dos horas de goteo continuo. Los primeros 10 mg pueden pasarse en bolo
Estreptoquinasa	1.500.000 unidades IV a pasar en 2 horas en goteo continuo
tPA	0,6 mg/kg IV con un máximo de 60 mg en 5 a 15 minutos, en pacientes en situación crítica

Tabla 11. Contraindicaciones para el uso de trombolíticos

Absolutas	Relativas
ACV hemorrágico	Diátesis hemorrágica o plaquetopenia < 100.000/mm ³
Neoplasia intracraneana	Hipertensión no controlada (sistólica > 180 mm Hg, diastólica > 110 mm Hg)
Cirugía o trauma craneal en los últimos 2 meses	ACV isquémico en los últimos 6 meses
Sangrado interno en los últimos 6 meses	Cirugía en los 10 días precedentes

podría derivar en un resultado mejor, con un riesgo de sangrado menor. Esta modalidad terapéutica se ha empleado en pequeños estudios en pacientes críticos, con resultados alentadores.

Ventana de tiempo: clásicamente se estima que hasta dos semanas después de producido el episodio agudo es posible mejorar la perfusión pulmonar mediante la lisis del trombo. En la práctica, la realidad nos dice que la mayoría de las muertes por TEP se producen dentro de las primeras horas.

f. Tratamiento mecánico y farmacológico en el laboratorio de hemodinamia

Hoy es poco frecuente que llevemos al laboratorio de hemodinamia a un paciente solamente para diagnosticar una embolia pulmonar.

En la mayoría de los casos adoptamos esta conducta frente a un enfermo con embolia pulmonar masiva, según criterio hemodinámico, con el objetivo de certificar rápidamente el diagnóstico y además destruir o fragmentar el trombo cuando está cabalgando en la bifurcación de la arteria pulmonar o en alguna de sus ramas proximales. Para este fin hay diversos modelos de catéteres diseñados especialmente, pero si se carece de ellos se pueden emplear catéteres angiográficos (p. ej., *pigtail*). En forma complementaria, el trombolítico, como ya hemos señalado, se puede infundir en la masa misma del trombo, en dosis del 10% al 20% de las de uso sistémico.

g. Embolectomía quirúrgica

Hasta hace muy poco, la embolectomía quirúrgica se empleaba excepcionalmente y en pacientes *in extremis*. La técnica de Trendelenburg se ha abandonado casi por completo y la mayoría de los procedimientos se efectúan con circulación extracorpórea y con una mortalidad muy elevada, aun en los grandes centros quirúrgicos del mundo. Últimamente, un grupo de investigadores de Boston ha resucitado esta técnica y ha publicado muy buenos resultados en pacientes con TEP grave, pero sin situación crítica. Creemos que por el momento ésta es una opción para grandes centros, con equipos quirúrgicos especialmente entrenados.

13. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Clase I

Los pacientes con TEP se anticoagulan por 5 días y hasta que la RIN sea ≥ 2 durante como mínimo 24 horas, con alguna de las siguientes drogas:

- Heparina no fraccionada en goteo continuo (A).
- Heparinas de bajo peso molecular (A).
- Pentasacáridos: fondaparinux (A).

Los pacientes en shock y los que presenten dudas de la absorción de medicamentos por vía subcutánea deben recibir HNF por vía intravenosa.

Los pacientes con fuerte sospecha clínica de TEP pero sin diagnóstico de certeza deberían permanecer

anticoagulados hasta que se confirme el diagnóstico, siempre que no presenten contraindicaciones para recibir anticoagulantes (C).

Clase IIa

- Bivalirudina o fondaparinux para los pacientes que deben ser anticoagulados y que no pueden recibir heparina (B).

Clase I

- Fibrinolíticos para el shock (C).
- tPA 100 mg en dos horas.
- Estreptocinasa 1.500.000 unidades en 90 minutos.

Clase IIa

- Fibrinolíticos para la hipoxemia no controlable con asistencia respiratoria.
- Mecánica y alta fracción inspirada de O₂ (C).
- Fibrinolíticos para los pacientes con trombos en tránsito (C).
- Tratamiento mecánico asociado o no con fibrinolíticos en la TEP (A).
- Embolectomía quirúrgica (B).
- En caso de detención circulatoria inminente se ha recomendado la administración de 50 mg de tPA en bolo (en menos de 15 minutos) (C).

Clase IIb

- Fibrinolíticos para la TEP con compromiso ecográfico del ventrículo derecho, pero sin compromiso hemodinámico (B).

14. FILTROS EN LA VENA CAVA

Recomendaciones para la colocación de filtros en la vena cava

Clase I

- Pacientes con sangrado activo (C).
- Pacientes que siguen embolizando a pesar de una anticoagulación correcta (C).
- Pacientes que han sangrado en el transcurso de una anticoagulación correcta (C).

Otras indicaciones: evitar el riesgo de una nueva embolia en un paciente que ha padecido una TEP masiva, en pacientes con reserva cardíaca o pulmonar disminuida o en los que se ha efectuado una embolectomía quirúrgica o percutánea, son motivo de debate. En estas situaciones especiales se debe evaluar cada caso en particular y revisar las actualizaciones del tema, antes de tomar una conducta.

Excepcionalmente, también se han colocado filtros en la vena cava superior.

Recientemente han salido al mercado filtros removibles que pueden permanecer colocados durante 15 días, al cabo de los cuales se debería tomar la decisión de retirarlos o de dejarlos implantados en forma definitiva.

Actualmente son pocos los enfermos que reciben filtros en la vena cava (3% a 5%). Los estudios disponibles hasta el momento no han podido demostrar una disminución significativa de la mortalidad y sí en cambio un descenso moderado de la morbilidad a corto plazo.

15. TRATAMIENTO CON DICUMARÍNICOS

Este tratamiento nos permitirá continuar la anticoagulación a largo plazo y de esta forma evitar las recidivas. Su mecanismo de acción es la inhibición de los factores dependientes de la vitamina K. Debemos recordar que, aunque se prolongue el tiempo de protrombina, su efecto máximo recién se obtiene transcurridos cinco días desde el comienzo de su administración, que es cuando se inhiben efectivamente todos los factores involucrados en la cadena de la coagulación. Por eso, igual en la TEP que en la TVP, asociamos el dicumarínico elegido con heparina durante 4 o 5 días y luego continuamos solamente con dicumarínicos. No hay estudios confiables que nos indiquen por cuánto tiempo hay que seguir con este tratamiento anticoagulante. En consecuencia, se propone seguir, en líneas generales, las normas propuestas por el American College of Chest Physicians (Tabla 12).

No está determinada la conducta en pacientes con un primer evento y:

- Factor V de Leyden - homocistinemia - deficit de proteína C o S;
- Trombofilia de causa reversible (Hyers TM, et al. Chest 2001;169:176S).

Si se produce una hemorragia grave, debe tratarse de inmediato con concentrado de factores protrombóticos, y eventualmente plasma fresco (5 o 6 unidades). Si se administra vitamina K en dosis de 10 mg por vía parenteral, el efecto del dicumarínico se revertirá en un lapso de 6 a 12 horas, pero cuando se desee reiniciar este tratamiento se encontrará una resistencia relativa a él por 10 a 15 días.

16. RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

- En pacientes con TVP se recomienda la deambulación precoz, en la medida en que sea tolerada (Clase I -B-).
- Se recomienda comenzar con antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos), en el primer día de tratamiento con heparina, y superponer ambas drogas por 3 a 5 días (Clase I -B-).
- Se recomienda mantener una RIN de 2 a 3 (Clase I -A-).
- En pacientes con dos o más episodios de ETE documentados se recomienda anticoagulación en forma indefinida (Clase II -A-).

Tabla 12. Duración del tratamiento anticoagulante

3-6 meses Primer evento con una causa transitoria o reversible
6 meses Primer evento de TVP idiopático
12 meses a toda la vida Primer evento con neoplasia o hasta su resolución - Anticuerpos anticardiolipina - Recurrencia de un episodio idiopático - Segundo evento con trombofilia

- Cuando la TVP responde a una causa transitoria reversible, se recomienda anticoagular con antagonistas de la vitamina K por 3 meses (Clase I -A-).
- Para pacientes con TVP y cáncer se recomienda el empleo de HBPM por 3 a 6 meses y luego anticoagulación por tiempo indefinido o hasta que el cáncer esté resuelto (Clase I -C-).
- En pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos o que reúnen dos o más condiciones trombofílicas recomendamos tratamiento por 12 meses (Clase I -C-).
Se sugiere la posibilidad de tratamiento indefinido (Clase II -C-).
- Si la TVP es idiopática, debe considerarse la anticoagulación en forma indefinida (Clase II -A-).
- Cuando se indica anticoagulación por tiempo indefinido, esta indicación debe ser revisada periódicamente, tomando en cuenta en cada caso la relación riesgo-beneficio del tratamiento (Clase I -C-).

17. EMBARAZO

Las mujeres durante el embarazo y el puerperio y las que reciben tratamiento hormonal tienen un riesgo incrementado para padecer una enfermedad tromboembólica. El puerperio es el período de mayor riesgo, ya que éste se quintuplica en relación con el período de gestación y el riesgo de desarrollar TEP es quince veces mayor.

En la etapa diagnóstica se prefiere usar métodos que no interfieran con la gestación, pero si se considera necesario efectuar una TC helicoidal para establecer fehacientemente el diagnóstico, ésta debe realizarse con el cuidado de proteger al feto lo mejor posible.

En cuanto a la terapéutica, en la etapa aguda se procede a anticoagular con heparina de la misma forma que con los demás pacientes. Si hay riesgo de vida, se debe considerar también el empleo de trombolíticos (hay solamente comunicación de casos aislados, con buenos resultados). La terapéutica de mantenimiento se realiza habitualmente con HBPM, ya que los dicumarínicos son teratogénicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
2. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003;168:183-94.
3. Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Chest* 1984;5:403-10.
4. Veltri MA, Perez MH, Soloaga ED, Chertcoff FJ, Manuale O, Ubaldini JE. Impending paradoxical embolism. *Medicina* 2006;66:558-60.
5. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PLOPED II. *Am J Med* 2007;120:871-9.
6. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
7. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
8. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453s.
9. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
10. Francis CW. Clinical Practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007;356:1438-44.
11. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, Bordenave L, Brehm OA, Brücke P, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surgery* 1997;21:2-8.
12. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical surgery prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169:1689-93.
13. Haas SK. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:577-84.
14. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Ryan TJ, Isom OW, Bennett E, et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2003;290:773-80.
15. Geerst WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
16. Barret JP, Dziewulski PG. Complications of the hypercoagulable status in burn injury. *Burns* 2006;32:1005-8.
17. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. Consortium for Spinal Cord Medicine. *J Spinal Cord Med* 1997;20:259-83.
18. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490-6.
19. Iorio A, Agnelli G. Low- molecular-weight und unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000;160:2327-32.
20. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004;126:501-8.
21. Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrøm M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004002.
22. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism. Part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114:e28-e32.
23. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT. 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.
24. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
25. Wittram C, Waltman AC, Shepard JA, Halpern E, Goodman LR. Discordance between CT and angiography in the PLOPED II study. *Radiology* 2007;242:883-9.
26. Palareti G, Cosmi B, Legnani, Tositto A, Brusi C, Iorio A. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
27. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic values of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
28. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
29. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszczyk B. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;112:722-8.
30. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology* 2008;246:941-6.
31. Goldhaber SZ. Multislice computed tomography for pulmonary embolism— a technological marvel. *N Engl J Med* 2005;352:1812-4.
32. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295-305.
33. 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 with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2002;135:98-107.
34. Wood KE. Major pulmonary embolism: Review of pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
35. 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-5s.
36. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;146:211-22.
37. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
38. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
39. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
40. Goldhaber SZ, Visan L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.