

DEPARTAMENT DE MEDICINA

VALORACIÓN DE LA ARTERIOGRAFÍA PULMONAR Y
VENOGRAFÍA DE MIEMBROS INFERIORES POR
TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE, COMO
TÉCNICA DIAGNÓSTICA DE ELECCIÓN EN LA EMBOLIA
PULMONAR

JOSE PAMIES GUILABERT

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 18 de juliol de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Julio Marín Pardo
- D. Antonio Mateo Navarro
- D. Miguel Angel de Gregorio Ariza
- D. Manuel Monreal Bosch
- D. Jose Gascó Gómez de Membrillera

Va ser dirigida per:

D^a. Dolores Nauffal Manzur

D. Maximiliano Lloret Llorens

©Copyright: Servei de Publicacions
Jose Pamies Guilabert

Depòsit legal:

I.S.B.N.: 978-84-370-7239-5

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**“VALORACIÓN DE LA ARTERIOGRAFÍA PULMONAR
Y VENOGRAFÍA DE MIEMBROS INFERIORES POR
TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE,
COMO TÉCNICA DIAGNÓSTICA DE ELECCIÓN EN
LA EMBOLIA PULMONAR”**

Presentada por:

■ **D. Jose Pamies Guilabert**

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por los doctores:

■ **Dra. Dolores Nauffal Manzur**

■ **Dr. Rafael Maximiliano Lloret Llorens**

*A **Mar**,
por tu comprensión,
dedicación y cariño*

RAFAEL MAXIMILIANO LLORET LLORENS, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico de Adultos del Hospital Universitario La Fe de Valencia y Ex profesor Asociado de Radiodiagnóstico del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Valencia

DOLORES NAUFFAL MANZUR, Doctora en Medicina, Médico Adjunto Neumólogo del Hospital Universitario La Fe de Valencia y Coordinadora del Grupo de Trabajo de Trastornos Circulatorios del Pulmón, dentro de la Sociedad Valenciana de Neumología.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “**VALORACIÓN DE LA ARTERIOGRAFÍA PULMONAR Y VENOGRAFÍA DE MIEMBROS INFERIORES POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE, COMO TÉCNICA DIAGNÓSTICA DE ELECCIÓN EN LA EMBOLIA PULMONAR**”, ha sido realizada bajo nuestra dirección conjunta, por **D. JOSE PAMIES GUILABERT**, Licenciado en Medicina y Cirugía. Una vez redactada, ha sido revisada por nosotros y la encontramos conforme para que sea presentada ante la Comisión que en su día se designe para aspirar al Título de Doctor.

Y para que así conste, se presenta este certificado en Valencia, a cinco de abril de dos mil ocho.



Fdo: Dr. R. Maximiliano Lloret



Fdo: Dra. Dolores Nauffal

Agradecimientos

Este trabajo ha podido realizarse gracias a la colaboración de diferentes personas a las que debo mi mayor agradecimiento.

- A mis directores de Tesis, a los que he de agradecer su confianza y su estimable colaboración en los momentos más necesarios.
- A Lola, especialmente, porque sin ella este trabajo no hubiera sido posible. De su mano he aprendido a conocer esta enfermedad y espero haber contribuido a mejorar el diagnóstico de sus pacientes.
- A Maxi por animarme a emprender y completar este difícil pero grato trabajo de Tesis Doctoral.
- Al Servicio de Medicina Nuclear y, en especial, a M^a Jose Torres y Pilar Bello por su dedicación en la valoración y revisión de los estudios.
- A la Sección de TAC del Servicio de Radiodiagnóstico. A Emilio Sifre por su ayuda, comprensión y paciencia, y al magnífico grupo humano de ATS, Técnicos y auxiliares por su profesionalidad.

Listado de abreviaturas utilizadas en el texto:

- ACCP: American Collage of Chest Physicians
- ECG: Electrocardiograma
- EP: Embolia pulmonar.
- ETV: Evento tromboembólico venoso
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- HNF: Heparina no fraccionada
- INR: International Normalized Ratio (Rango internacional normalizado de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K)
- IV: Intravenoso
- KV: Kilovoltios
- MAA: Macroagregados de albúmina
- mAs: Miliamperios/segundo
- MBq: Megabequerelios
- mCi: Milicurios
- mGy: Miligrays
- MHz: Megahercios
- PaCO₂: Presión parcial del dióxido de carbono
- PaO₂: Presión parcial de oxígeno
- RIETE: Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Española
- Rx: Radiografía
- SPT: Síndrome post-trombótico
- TAC: Tomografía axial computarizada
- TC: Tomografía computarizada
- TCMC: Tomografía computarizada multicorte
- TEV: Tromboembolismo venoso
- TVP: Trombosis venosa profunda
- UH: Unidades Hounsfield (información numérica contenida en cada píxel en la tomografía computarizada. Se utiliza para representar la densidad del tejido)
- VPN: Valor predictivo negativo
- V/P: Ventilación-Perfusión
- μm: Micrometros

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN:	1
EL TROMBOEMBOLISMO O ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	
1. 1. Trombosis venosa y embolia pulmonar	3
1. 2. Epidemiología	5
1.2.1. Incidencia	
1.2.2. Influencia de la edad	
1.2.3. Influencia del sexo	
1.2.4. Influencia estacional	
1.2.5. Influencia racial	
1.2.6. Mortalidad	
1. 3. Trombogénesis	11
1.3.1. Factores etiológicos:	
A. Estasis sanguínea	
B. Lesión vascular	
C. Estado de hipercoagulabilidad	
1.3.2. Formación del trombo	
1.3.3. Trombo plaquetario	
1.3.4. Trombo de fibrina: coagulación	

1.3.5.	Fibrinolisis	
1. 4.	Factores de riesgo	23
1.4.1.	Factores de alto riesgo	
1.4.2.	Factores de moderado riesgo	
1.4.3.	Factores de riesgo leves	
1. 5.	Historia natural de la enfermedad	48
1.5.1.	TVP distal	
1.5.2.	TVP proximal y riesgo de EP	
1.5.3.	EP y mortalidad	
1.5.4.	Recurrencia de TEV	
1.5.5.	Síndrome post-trombótico	
1.5.6.	Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo crónico	
1. 6.	Diagnóstico	62
1.6.1.	Hallazgos clínicos	
1.6.2.	Pruebas complementarias	
1.6.3.	Probabilidad clínica	
1.6.4.	Pruebas diagnósticas	

2. OBJETIVOS	93
2. 1. Objetivo principal	95
2. 2. Objetivos secundarios	95
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
3. 1. Selección de pacientes	99
3. 2. Clínica y pruebas complementarias	100
3. 3. Pruebas diagnósticas:	102
A. Tomografía computarizada multicorte	
B. Gammagrafía pulmonar V/P	
C. Ecografía en modo B y doppler color en	
miembros inferiores	
3. 4. Algoritmo diagnóstico	126
3. 5. Seguimiento de pacientes	128
3. 6. Probabilidad Clínica estandarizada	129
3. 7. Dímero-D	130
3. 8. Estudio estadístico	132

4. RESULTADOS.....	135
4. 1. Resultados demográficos	137
4. 2. Resultados de los datos clínicos	139
4. 3. Factores de riesgo y antecedentes	141
4. 4. Resultados de las pruebas diagnósticas	143
4. 5. Seguimiento clínico	146
4. 6. Resultados globales	150
4. 7. Otros resultados	153
5. DISCUSIÓN	161
5. 1. Pacientes del estudio	163
5. 2. Prevalencia del TEV	165
5. 3. Presentación clínica	169
5. 4. Antecedentes y factores de riesgo	171
5. 5. Falsos negativos de la prueba	173
5. 6. Valor predictivo negativo de la TCMC	178
5. 7. Sensibilidad de la prueba de TCMC	180
5. 8. La venografía por TC	183
5. 9. Limitaciones del estudio	186

6. CONCLUSIONES	193
7. ANEXOS	197
7.1. ANEXO A	199
7.2. ANEXO B	203
7.3. ANEXO C	207
8. BIBLIOGRAFÍA	211

1. INTRODUCCIÓN

EL TROMBOEMBOLISMO O ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA.

1. 1. TROMBOSIS VENOSA Y EMBOLIA PULMONAR.

Se entiende por *trombo* la masa sólida formada en el interior del sistema circulatorio a partir de los elementos de la sangre (plaquetas, trombina, fibrina...), mediante los complejos mecanismos de la trombosis y la coagulación. El desprendimiento de un fragmento del trombo, genera un *émbolo*, que es arrastrado por la corriente sanguínea hasta otro lugar del sistema circulatorio donde quedará atrapado y dará lugar a una embolia.

La embolia pulmonar (EP) es un fenómeno que ocurre cuando se forman y desprenden trombos, que son arrastrados hasta el sistema arterial pulmonar. El árbol arterial pulmonar forma un filtro, constituido por vasos que van disminuyendo progresivamente de calibre desde el tronco de la arteria pulmonar hasta los capilares sanguíneos de los alvéolos, de forma que los émbolos son atrapados en este sistema circulatorio en vasos de mayor o menor calibre dependiendo de su tamaño.

La trombosis «in situ» en arterias pulmonares es extremadamente rara. La EP se produce en un 90% por émbolos que proceden de trombos formados en el sistema venoso profundo de los miembros inferiores (sobre

todo entre venas poplíteas e ilíacas) o en venas pélvicas ¹. Por tanto, la EP es en la mayoría de los casos, una complicación de la trombosis venosa profunda (TVP) y ambos procesos se han de considerar parte de la misma enfermedad: *el tromboembolismo venoso (TEV) o enfermedad tromboembólica venosa*. No obstante, durante muchos años se han considerado entidades clínicas diferentes. En el resto de casos, la EP es debida a trombos formados en otras venas con catéteres, marcapasos, en cavidades cardiacas o a coagulopatías.

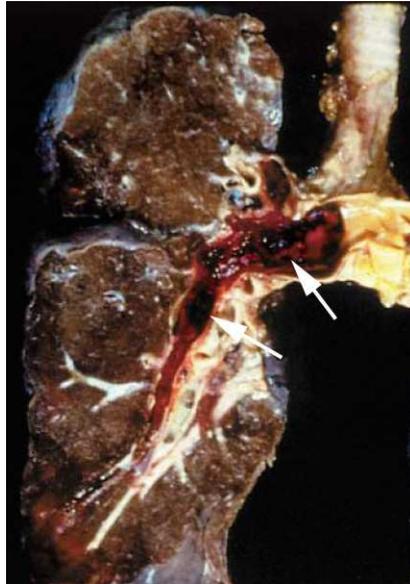


Figura 1.01.

Pulmón de una autopsia que muestra la presencia de émbolos en las arterias principal, intermediaria y arteria lobar inferior.

1. 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL TEV.

La EP es una enfermedad frecuente que provoca el 3,5% de todas las muertes en nuestro país y es una de las principales causas de muerte súbita ². A pesar de los avances diagnósticos y de la profilaxis realizada en los últimos años, no parece disminuir el número de casos. Probablemente sea debido a los avances de la medicina: métodos de reanimación y anestesia más segura con mayor supervivencia de los pacientes traumatizados, aumento de cirugía cardíaca y ortopédica (prótesis de caderas, rodillas), el uso más generalizado de catéteres permanentes, y a otros procedimientos médicos y quirúrgicos, sobre todo en pacientes de edades avanzadas. Existe por tanto, un aumento de la población con factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa.

1.2.1. INCIDENCIA.

Existen numerosos estudios realizados sobre la incidencia general del TEV, que sitúan la incidencia anual entre 70-117 casos/100.000 habitantes ^{3, 4, 5}. La mayoría de estos estudios están realizados en diversas zonas de los Estados Unidos, siendo escasos los estudios publicados en nuestro país. Aunque en Andalucía y Extremadura, se han publicado algunos estudios sobre la incidencia del TEV ^{6, 7}, obteniendo en un área rural de Extremadura una incidencia anual de 63 casos/100.000 habitantes.

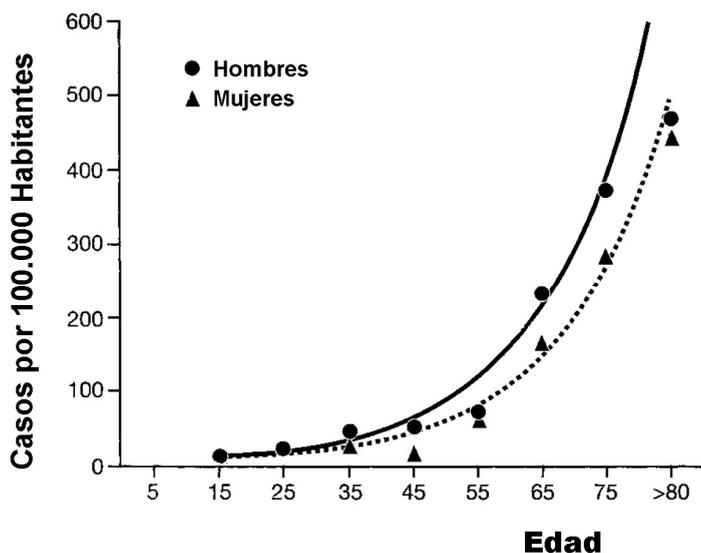
El porcentaje de casos debidos a EP o a trombosis venosa, varía de unos estudios a otros dependiendo de si en el estudio de incidencia se incluyen datos de las autopsias. En aquellos estudios en los que no se incluyen datos de las autopsias, el porcentaje de EP es de un 33% frente al 66% de trombosis venosa ^{4, 8}; mientras que en los estudios con autopsias, el porcentaje de EP es del 55% frente al 45% de trombosis venosa ^{3, 9}. Probablemente, las autopsias sobreestimen la incidencia de EP al detectar casos asintomáticos, mientras que el diagnóstico clínico subestima su incidencia.

1.2.2. INFLUENCIA DE LA EDAD.

Existen claras evidencias de una relación entre la edad y el TEV. Algunos estudios demuestran una relación exponencial. Anderson et al. ⁴ muestran una incidencia anual inferior a 5 casos/100.000 habitantes en personas de menos de 15 años, hasta una incidencia anual superior a 300 casos/100.000 habitantes en personas mayores de 70 años (Figura 1.02). Otros estudios aumentan todavía más la incidencia anual en personas mayores de 70 años, entre 440-765 casos 100.000/habitantes ^{9, 10}. Incluso Nordströwm et al. ¹⁰ en un estudio realizado en Suecia, estiman una probabilidad acumulada de desarrollar tromboembolismo en la población general, entre los 50 y 80 años, del 10,7 %.

Figura 1.02.

Distribución exponencial de la incidencia anual del tromboembolismo por edad y sexo ⁴.



1.2.3. INFLUENCIA DEL SEXO.

En la mayoría de estudios publicados no existen diferencias significativas en la incidencia general de TEV entre hombres y mujeres ^{3, 9, 10}. No obstante, la incidencia media ajustada por la edad demuestra una incidencia algo superior en la mujer en su edad fértil (probablemente, debido al uso de anticonceptivos y de hormonas posmenopáusicas) y una incidencia ligeramente superior en el hombre después de los 45 años ^{5, 9}.

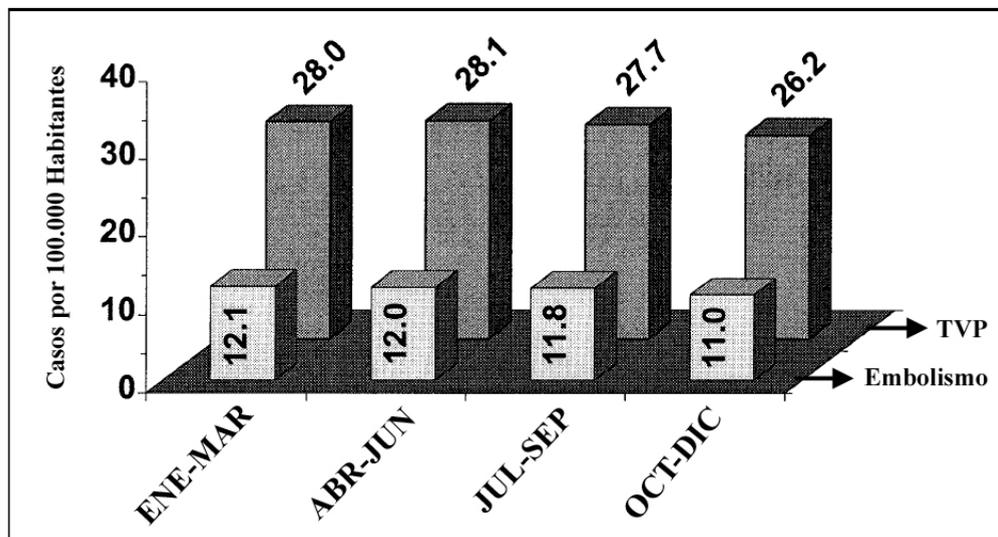
Algunos autores han encontrado una incidencia de las recurrencias de TEV, superior en los hombres que en las mujeres ¹¹. En el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Española (RIETE), realizado con la participación de múltiples hospitales de nuestro país, también se ha comprobado este aumento de riesgo en las recurrencias, entre los varones ¹².

1.2.4. INFLUENCIA ESTACIONAL.

Hay estudios publicados que revelan diferencias en la incidencia de trombosis venosa y EP a lo largo del año ^{13, 14, 15}. Boulay et al. ¹³ muestran, en un estudio realizado en Francia, un aumento del TEV durante los meses de invierno y una menor incidencia de éste en los meses de verano. Igualmente, en un estudio realizado en un nuestro país (en Galicia), se observa un aumento de los casos de EP en los meses más fríos del año ¹⁶. Esto podría estar relacionado con la disminución de la actividad física de la población durante los meses fríos del año, por la conocida relación inversa entre la actividad física y el desarrollo de la trombosis venosa. No obstante, un estudio basado en los datos de *The National Hospital Discharge Survey* en Estados Unidos, que abarca un largo periodo de 21 años (1979-1999), no consigue demostrar diferencias significativas entre las cuatro estaciones del año (Figura 1.03) ¹⁷.

Figura 1.03.

Media de la incidencia anual de EP y TVP, entre 1979 y 1999, en los 4 periodos estacionales del año ¹⁷.



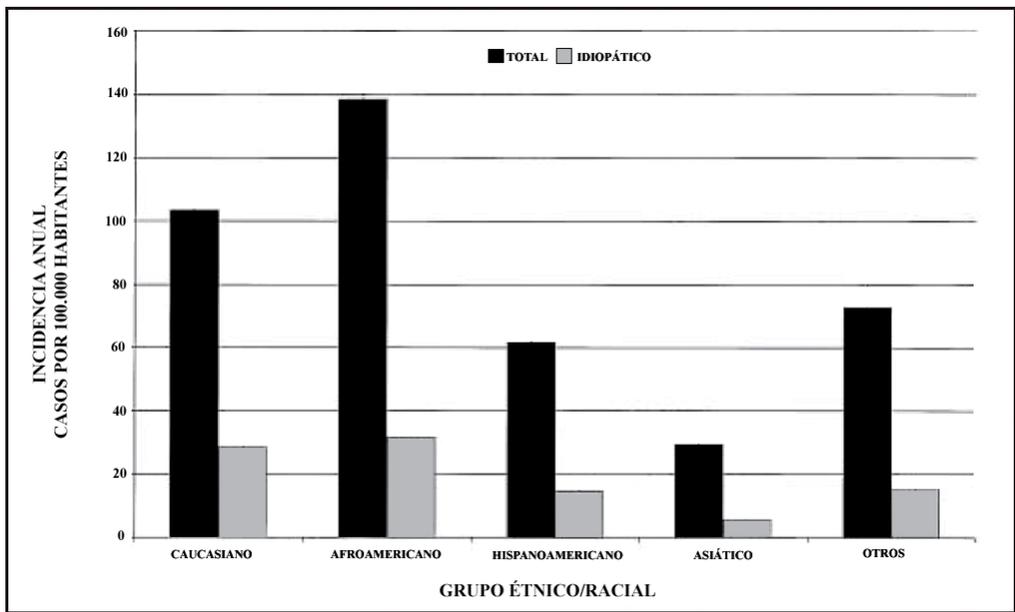
1.2.5. INFLUENCIA RACIAL.

Diversos estudios han demostrado que existen diferencias en la incidencia del TEV, entre las distintas etnias raciales. Un estudio realizado en California ^{18, 19}, con 21.002 casos de TEV durante el año 1996, muestra una incidencia general de 90 casos/100.000 habitantes. Pero la distribución de la incidencia en cada etnia o grupo racial por cada 100.000 habitantes, es de 104 casos en la raza caucasiana, de 141 casos en afro-americanos, 55 casos en hispanoamericanos y 21 casos entre personas de origen asiático y de Oceanía. Además, estas diferencias no son debidas a causas secundarias, sino que se mantienen al calcular la incidencia entre los casos de TEV de

causa idiopática en los diferentes grupos (Figura 1.04). Otros estudios también han demostrado esta baja incidencia en asiáticos y se ha atribuido a factores genéticos ²⁰, como la baja prevalencia del factor V de Leiden (0,5%) que es un conocido factor de riesgo del TEV.

Figura 1.04.

Incidencia del tromboembolismo total y de causa idiopática, según su étnia racial, por cada 100.000 habitantes adultos en California ¹⁸.



1.2.6. MORTALIDAD.

La EP es una grave enfermedad que provoca una elevada mortalidad. Es la causa directa de la muerte de casi el 10% de los pacientes que fallecen en un hospital general. En un registro internacional de pacientes con EP

aguda (ICOPER), la mortalidad fue del 17,4% durante los 3 primeros meses del diagnóstico ²¹. En nuestro país, en una casuística recogida en el Hospital Germans Trias i Pujol ^{22, 23} durante el periodo de 1993-1999, la EP fue la responsable de un 7,1% de las muertes hospitalarias.

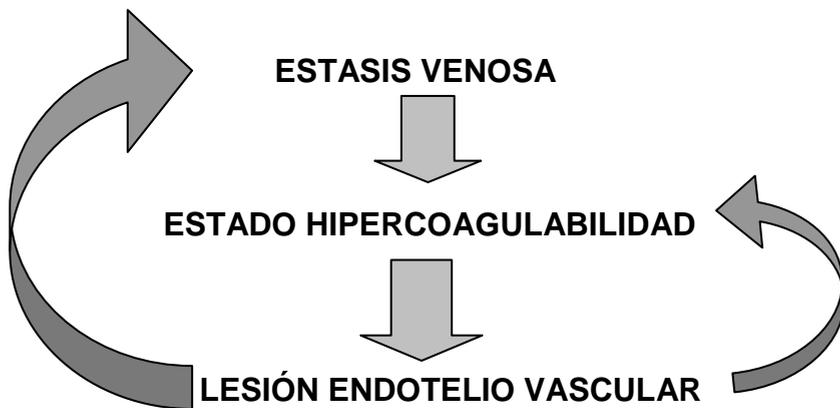
El tratamiento anticoagulante es el principal factor del que depende el curso natural de la EP aguda, reduciendo su mortalidad. En un estudio clásico, Barrit et al. ²⁴ mostraron que el 26% de los pacientes con diagnóstico clínico de EP, sin tratamiento, fallecían en un periodo aproximado de 2 semanas y otro 26% presentaba recurrencias de EP. En general, se estima que sin tratamiento la EP asocia una mortalidad de aproximadamente el 30%, mientras que una efectiva terapia anticoagulante disminuye la mortalidad a un 2-8% ²⁵.

1. 3. TROMBOGÉNESIS.

1.3.1. FACTORES ETIOLÓGICOS ²⁵.

La enfermedad tromboembólica se inicia con la formación de trombos, habitualmente en las venas profundas de las extremidades inferiores, por una excesiva activación de los procesos de trombogénesis y coagulación. La trombosis, como ya propuso en 1884 Rudolph Virchow, es el resultado de al menos uno de estos tres factores etiológicos: enlentecimiento del flujo sanguíneo, lesión del endotelio vascular e hipercoagulabilidad de la sangre.

Estos tres factores se relacionan entre sí. La sangre estancada favorece la activación del sistema de la coagulación, provocando un estado local de hipercoagulabilidad (Figura 1.05). Pero la propia coagulación activa la fibrinólisis, que a su vez, provoca daños en el endotelio vascular. Además, si se produce una lesión en el vaso, provoca una dilatación con estasis sanguínea y la activación del sistema de la coagulación. Así se origina un ciclo, que favorece la formación de trombos.



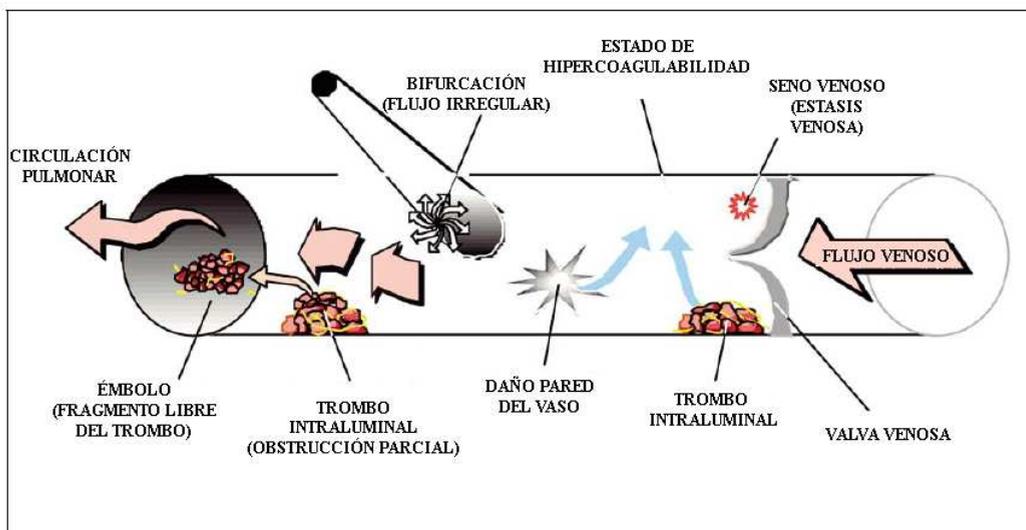
A. Estasis venosa.

El enlentecimiento del flujo venoso es un importante factor patogénico en el desarrollo de los trombos. La mayoría de los trombos venosos se producen en los senos de las válvulas de las venas de la pantorrilla y del muslo, o en las bifurcaciones venosas. Estos, son los lugares del sistema circulatorio en donde el flujo sanguíneo es más lento, sobre todo, en determinadas circunstancias como la inactividad física, reposo en cama, parálisis, etc. Durante la actividad física, la contracción

muscular provoca un aumento del flujo venoso y la presencia de las válvulas en las venas de la extremidad inferior, evitan el reflujo y favorecen el retorno sanguíneo hacia la vena cava inferior y la aurícula derecha. La inactividad o la afectación de estas válvulas, favorecen la estasis venosa.

Figura 1.05.

Proceso patogénico y factores que intervienen en la formación de los trombos en el TEV ²⁵.



B. Estado de hipercoagulabilidad.

Se conocen algunas situaciones clínicas en las que existe una alteración en la autorregulación del sistema de la coagulación y que favorecen la aparición de fenómenos trombóticos, como son: algunos tumores malignos, la presencia de trombos residuales (TEV previos), el embarazo, algunos tratamientos como los anticonceptivos orales, fármacos

de quimioterapia (talidomida, tamoxifeno). Pero la mayoría de los casos, en los que existe un estado de hipercoagulabilidad, son debidos a las trombofilias. Éstas son un conjunto de trastornos, congénitos o adquiridos, que alteran el sistema de la coagulación o de la fibrinólisis, favoreciendo la formación de trombos. Se conocen varios defectos genéticos, siendo los más frecuentes e importantes la mutación G20210A del factor II (protrombina) y la mutación en el factor V (Factor de Leiden). Entre las trombofilias adquiridas destaca la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la hiperhomocisteinemia. Posteriormente se comentarán más ampliamente estas trombofilias como factores de riesgo del TEV.

C. Lesión en la pared del vaso.

La lesión del endotelio vascular provoca un aumento de los componentes del complejo macromolecular factor Von Willebrand y una adhesión plaquetaria que favorecen la activación de la coagulación. Además, también se produce una vasodilatación de la vena, que genera un enlentecimiento del flujo sanguíneo. La lesión de la pared y del endotelio vascular es un factor predisponente, particularmente importante, en la trombosis venosa después de una cirugía ortopédica (prótesis de rodilla o cadera), de fractura de cadera o fracturas de pelvis o de huesos largos en el miembro inferior.

1.3.2. FORMACIÓN DEL TROMBO ^{26, 27}.

Los trombos venosos están constituidos principalmente por fibrina y hematíes (trombos rojos), a diferencia de los trombos arteriales que están formados predominantemente por plaquetas (trombos blancos). Esto indica

una diferencia en la formación de los trombos dependiendo de su lugar de origen. Es posible, que en los trombos venosos intervengan menos las plaquetas y exista una mayor activación del sistema de la coagulación. No obstante, en la formación de todos los trombos se distinguen varias fases:

- trombo plaquetario
- trombo de fibrina
- fibrinólisis.

1.3.3. TROMBO PLAQUETARIO.

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la formación del trombo, actuando en tres fases cruciales: la adhesión plaquetaria, la liberación de gránulos y la agregación plaquetaria. En la formación del trombo plaquetario intervienen también otros elementos como la pared del vaso, proteínas del plasma y hematíes.

Cuando se produce una lesión en la pared del vaso, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales, pierden su forma discoide y se vuelven esféricas, emitiendo pseudópodos que logran la máxima superficie de adhesión. A través de receptores específicos de su membrana (glucoproteínas I y II) se unen a las fibras de colágeno del subendotelio, aunque necesitan de la presencia del factor Von Willebrand que forma de enlace entre el receptor y las fibras de colágeno.

Las plaquetas adheridas, liberan gránulos preformados (gránulos densos y gránulos alfa) que contienen muchos factores, cofactores y enzimas que van a actuar en la coagulación (Factor Von Willebrand,

fibrinógeno, Factor V, factor de crecimiento plaquetario, proteína que neutraliza la heparina, calcio, serotonina, adenosin-difosfato...). Posteriormente tiene lugar una tercera fase, la agregación plaquetaria, donde las plaquetas se unen entre sí y con las adheridas al endotelio. También, a través de otros receptores (glucoproteínas del grupo IIb-IIIa) forman enlaces con el fibrinógeno circulante.

1.3.4. TROMBO DE FIBRINA: COAGULACIÓN.

La coagulación plasmática consiste en la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble) gracias a la acción de una enzima proteolítica, la trombina. La trombina, a su vez, se forma por la activación de la protrombina. Este complejo proceso tiene lugar mediante una reacción en cascada de los factores de la coagulación (enzimas), que resultan de la activación de proenzimas.

A excepción del calcio, el resto de los factores de la coagulación son proteínas de las que se distinguen tres grupos: factores dependientes de la vitamina K, factores sensibles a la trombina y factores de contacto. Los factores dependientes de la vitamina K son la protrombina (Factor II) y los factores VII, IX y X. Estos factores se sintetizan en el hígado aunque requieren de vitamina K para su formación y se hallan en el suero habitualmente, puesto que no se consumen en la coagulación (a excepción de la protrombina). Los factores sensibles a la trombina son el fibrinógeno y los factores V, VIII y XIII. Estos, se consumen en la coagulación y por tanto no se encuentran normalmente en el suero. Los factores de contacto son el XI, XII, precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN		
Factor I		Fibrinógeno
Factor II		Protrombina
Factor III		Factor tisular (Tromboplastina tisular)
Factor IV		Calcio
Factor V		Proacelerina (Factor labil)
Factor VII		Proconvertina (Factor estable)
Factor VIII		Factor antihemofílico A
Factor IX		Factor antihemofílico B (Factor Christmas)
Factor X		Factor Stuart
Factor XI		Tromboplastínico
Factor XII		Factor de contacto (Factor Hageman)
Factor XIII		Factor estabilizante de la fibrina
Precalicroína	o Factor Fletcher	
Cininógeno de alto peso molecular	o Factor Fitzgerald	
Factor Von Willebrand		

La activación de la protrombina puede ocurrir por dos sistemas: intrínseco o sanguíneo y extrínseco o tisular. Aunque ambos sistemas confluyen tras la activación del factor X:

- **Sistema intrínseco:** La lesión del endotelio permite que tres proteínas plasmáticas, el factor XII, precalicroína y cininógeno de alto peso molecular, formen un complejo sobre el colágeno del subendotelio vascular. Después de unirse estas proteínas al colágeno, se produce una activación de la calicroína y del factor XII que, a su vez, provocan la activación del factor XI. El factor XIa (factor XI activado) genera la activación del factor IX. Finalmente, se forma un nuevo complejo para

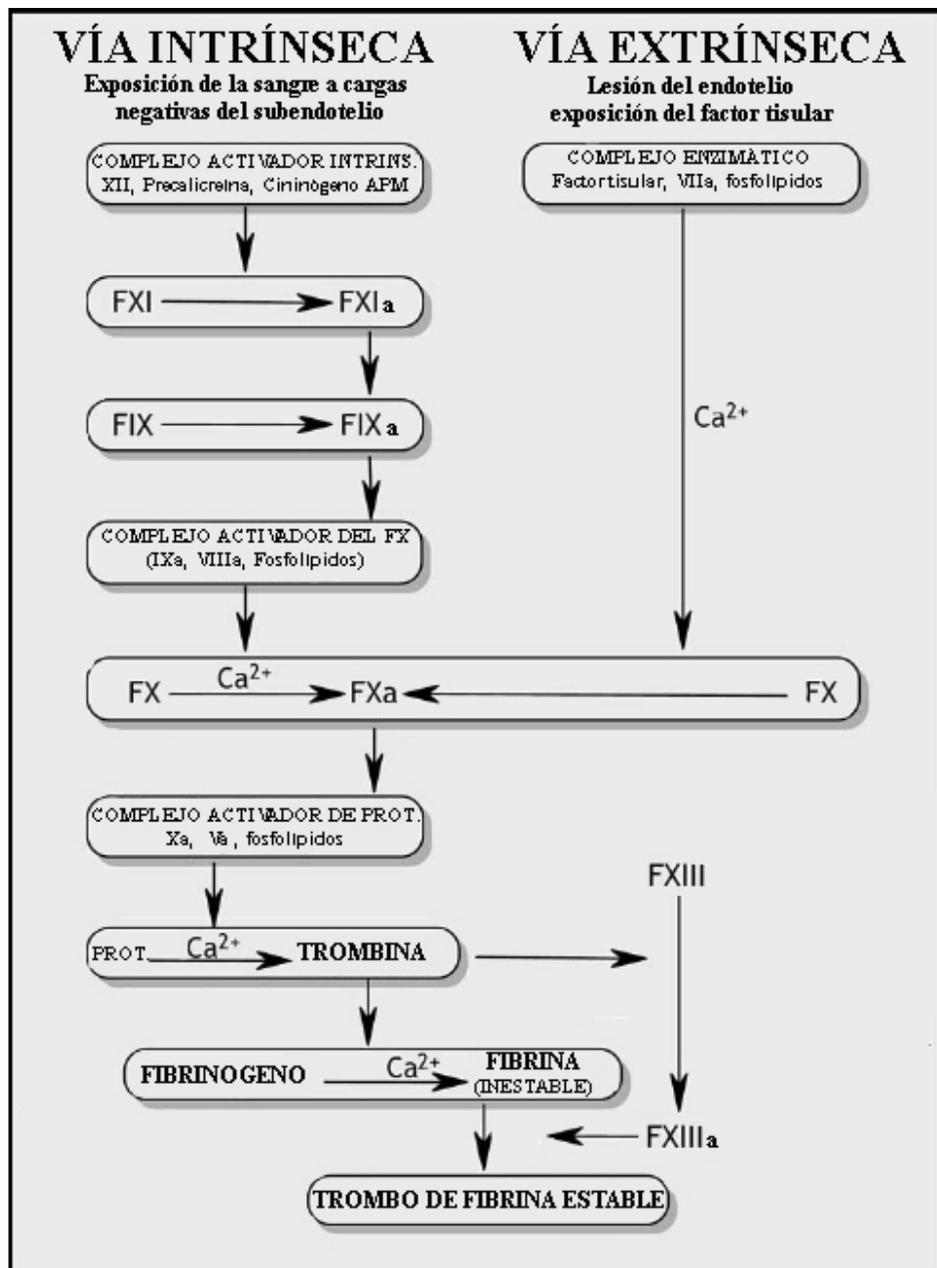
activar el factor X, que está formado por el factor VIIIa, factor IXa, calcio y fosfolípidos (Figura 1.06).

- **Sistema extrínseco:** Se desencadena cuando la sangre contacta con el factor tisular, que es una lipoproteína que se encuentra en casi todas las membranas celulares y que queda expuesta después de una lesión del endotelio. El factor tisular también puede ser sintetizado por los monocitos ²⁸. Entre el factor tisular y el factor VII que se encuentra circulante en el plasma a bajas concentraciones, se forma un complejo enzimático y con la presencia de calcio y fosfolípidos provoca la activación del factor X, directamente, y también del factor IX (Figura 1.06).

Por ambos sistemas se alcanza la activación del factor X, que es un factor clave en la coagulación. El factor Xa forma parte de un nuevo complejo activador junto al factor V, calcio y fosfolípidos, capaz de convertir la protrombina en trombina. La trombina es una potente enzima proteolítica que tiene múltiples funciones en la hemostasia. Su papel principal es la conversión del fibrinógeno en fibrina liberando los fibrinopéptidos A y B, y generando el monómero de fibrina que se polimeriza formando un gel insoluble. Pero la trombina también estimula la agregación y secreción plaquetaria, provoca la activación de los factores V y VIII (incrementando el sistema de la coagulación) y la activación del factor XIII.

Figura 1.06.

Sistema de la coagulación (APM: alto peso molecular, PROT: protrombina).



El polímero de fibrina necesita ser estabilizado, a través de enlaces cruzados entre las cadenas individuales, para formar finalmente un trombo de fibrina estable. Esto se realiza mediante el factor XIIIa, activado por la trombina. La producción local de fibrina refuerza y organiza el trombo plaquetario. Las plaquetas adheridas y agregadas, secretan sustancias que activan y potencian la coagulación. Los factores y cofactores de la coagulación tienen múltiples bucles de retroalimentación que amplifican el proceso, activando más factores. El trombo de fibrina además, atrapa otras plaquetas y células sanguíneas. Así, el tamaño final del trombo puede adquirir un tamaño crítico, que conduzca a su fragmentación originando el tromboembolismo ²⁵.

El sistema plasmático de la coagulación requiere de una estrecha regulación. En tan solo un mililitro de sangre, existe el suficiente potencial como para coagular todo el fibrinógeno corporal en 10-15 segundos. Pero existe una serie de factores que ayudan a esta autorregulación. El flujo sanguíneo ejerce una función importante reduciendo la concentración de reactantes, disminuyendo la absorción de factores de la coagulación en las superficies, y aportando múltiples inhibidores de la coagulación en el plasma. Los inhibidores naturales más importantes son:

- **Antitrombina**: Es el principal inhibidor de la trombina. Se une a ella, formando un complejo no activo que provoca la inactivación del 75% de la trombina. También tiene una potente acción inhibidora sobre el factor Xa y otra menor acción de inactivación sobre los factores IXa, XIa, XIIa y calicreína. La acción inhibidora de la antitrombina, es acelerada por la

heparina y otras sustancias endógenas similares. Este es el mecanismo de acción de los potentes anticoagulantes utilizados, como la HNF y HBPM.

- **Proteína C:** La proteína C es una serin-proteína sintetizada en el hígado y dependiente de la vitamina K. Es activada por la trombina, lo que demuestra la autorregulación de la coagulación puesto que la proteína más importante del sistema de la coagulación (la trombina), activa un inhibidor de este sistema. La acción de la proteína C activada es la destrucción proteolítica de los factores Va y VIIIa, lo cual aminora la velocidad de dos reacciones críticas de la coagulación. Además, la proteína C estimula la liberación del activador tisular del plasminógeno por las células endoteliales, activando la fibrinólisis.
- **Proteína S:** Es una glucoproteína sintetizada en el hígado que también depende de la vitamina K. Actúa de cofactor de la proteína C acelerando la inhibición de los factores Va y VIIIa.
- **Otros inhibidores:** Se conocen otros inhibidores “in vitro” que tienen menos trascendencia, como el inhibidor del factor tisular de la vía extrínseca, alfa-1-antitripsina (inhibe el factor XIa), alfa-2-antiplasmina, C1-inhibidor...

1.3.5. ACTIVACIÓN DE LA FIBRINOLISIS.

La lisis del coágulo comienza inmediatamente después de la formación del trombo de fibrina. El proceso de la fibrinólisis se caracteriza

por la producción de plasmina a partir de un precursor inactivo, el plasminógeno.

El plasminógeno es una glucoproteína sintetizada en el hígado. El 20% se encuentra libre en el plasma y el resto se encuentra unido a proteínas plasmáticas, entre las cuales se encuentra el fibrinógeno y la fibrina (a las que se une el 15% del plasminógeno total). Esto genera una relativa elevada concentración del plasminógeno en el trombo. Se conocen tres activadores principales del sistema fibrinolítico:

- **Fragmentos del factor Hageman (Factor XII):** El complejo formado por el factor XII y la calicreína es capaz de activar la plasmina in vitro, aunque su significación biológica es cuestionable.
- **Urocinasa:** La urocinasa es una proteína secretada por las células endoteliales y epiteliales. Sobre todo, es secretada en los conductos excretores del organismo (como los túbulos renales) eliminando la fibrina que se deposita en ellos.
- **Activador tisular del plasminógeno:** Es el principal activador fisiológico del plasminógeno. Es liberado por las células endoteliales y convierte al plasminógeno que se encuentra en el trombo, en plasmina. A diferencia de la urocinasa, tiene una gran afinidad por la fibrina del trombo y no tanto, por el fibrinógeno circulante.

La plasmina degrada el polímero de fibrina en pequeños fragmentos que son eliminados por el sistema monocito-macrófago. Aunque la plasmina también es capaz de degradar el fibrinógeno circulante, la reacción permanece localizada porque: a) el activador tisular del plasminógeno actúa con mayor eficacia activando el plasminógeno absorbido en el trombo de fibrina y b) toda la plasmina que penetra en la circulación es rápidamente neutralizada por la alfa-2-antiplasmina y la alfa-2 macroglobulina. Además, este sistema también está regulado por un inhibidor (PAI-1) que secretan las células endoteliales, bloqueando la acción del activador tisular del plasminógeno.

La acción de la plasmina sobre la fibrina produce cuatro fragmentos: X, Y, D y E. Aunque los fragmentos X e Y, también se van degradando progresivamente en otros fragmentos D y E. Cuando la acción de la plasmina se efectúa sobre la fibrina estabilizada por el factor XIIIa, se produce un antígeno conocido como dímero-D compuesto por dos fragmentos D unidos por un enlace covalente. Este dímero-D puede detectarse y cuantificarse en el plasma, y tiene una gran importancia clínica (más adelante se comentará) pues indica que en el organismo se están formando y lisando trombos de fibrina.

1. 4. FACTORES DE RIESGO.

Se conocen algunos factores y condiciones clínicas que favorecen el desarrollo de eventos tromboembólicos. Estos factores influyen sobre

algunos de los procesos fisiopatológicos (Figura 1.07) que pueden originar la trombosis, aumentando el riesgo de sufrir episodios tromboembólicos.

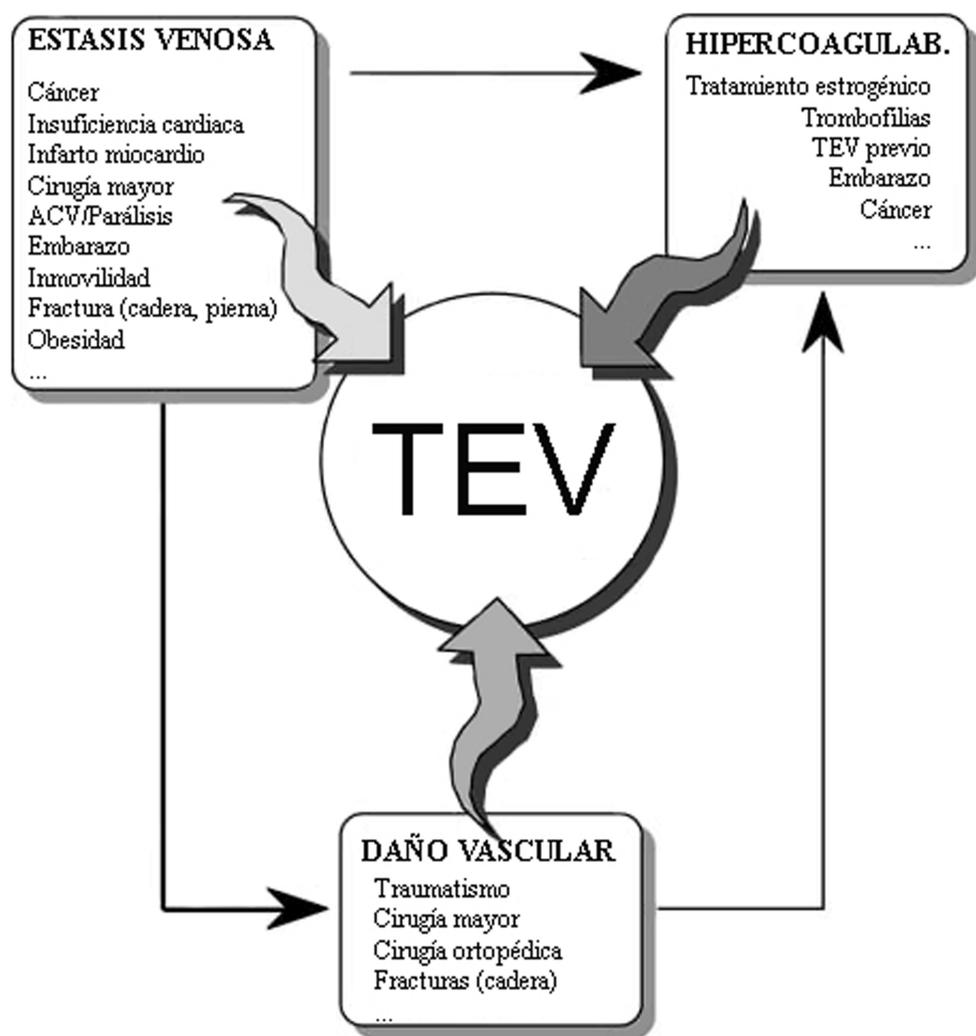
Entre un 25 y 50% de los casos de TEV se consideran idiopáticos, es decir, no se conoce causa alguna que haya provocado la enfermedad. Sin embargo, en el resto de los casos, sí se reconoce algún factor de riesgo. Algunos autores consideran estos casos como secundarios ^{3, 6, 29, 30}, aunque no todos consideran los mismos factores de riesgo, y esto provoca grandes diferencias en los porcentajes que cada estudio considera idiopáticos. Los principales factores de riesgo, considerados por todos los autores, son: cáncer activo, antecedente traumático, cirugía reciente e inmovilización.

Varios estudios han intentado determinar todos los factores de riesgo y valorar la importancia de cada uno de ellos ^{30, 31, 32}. El más reciente, publicado por Anderson y Spencer ³¹ con 1.231 pacientes tratados de TEV, determina el odds ratio de cada factor de riesgo clasificándolos como:

- Factores de alto riesgo → Odds Ratio > 10
- Factores de moderado riesgo → Odds ratio 2-9
- Factores de bajo riesgo → Odds ratio < 2

Figura 1.07.

Fisiopatogenia de los factores de riesgo en el TEV ²⁵.



1.4.1. FACTORES DE ALTO RIESGO.

El principal factor de riesgo en estudios que valoran el impacto relativo de estos factores, es **la hospitalización**, que alcanza el 60% de los pacientes con un primer evento tromboembólico venoso (ETV) ³⁰. Aunque este factor de riesgo no es independiente y está en función de otros factores que condicionan la hospitalización, como la cirugía, enfermedades graves, cáncer, etc. Los factores de riesgo que se han mostrado independientes y con un odds ratio superior a 10 son:

- **Cirugía mayor:** Aunque el término es impreciso, la mayoría de los investigadores aplican este término a pacientes que han recibido una cirugía abdominal, urológica, ginecológica, torácica o vascular, con anestesia general superior a los 30 minutos. La incidencia de TVP en estos pacientes se ha demostrado en estudios que han utilizado fibrinógeno marcado para detectar la trombosis, en un 25-30% de los pacientes sin profilaxis, y en estudios que han realizado flebografías en un 19% ³³. La prevalencia general se estima entre un 15-40% (Tabla 1.01), aunque la TVP sintomática es inferior al 5% y la EP sintomática es de un 1,6%, es decir, que en la mayoría de los pacientes el TEV tiene una clínica silente. Esto puede provocar una falta de conciencia de la verdadera magnitud del problema y de la necesidad de prevención.

La profilaxis que se puede aplicar, se divide en métodos mecánicos y farmacológicos. Los procesos mecánicos están destinados a favorecer el retorno venoso, disminuyendo la estasis venosa. Estos procedimientos son: las medias compresivas, la compresión neumática intermitente en las piernas e incluso el bombeo venoso en el pie. La profilaxis

farmacológica se dirige a disminuir la coagulabilidad sanguínea, siendo los fármacos más utilizados las heparinas no fraccionadas (HNF) y las modernas heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La profilaxis con HBPM o baja dosis de HNF, son las que se han mostrado más eficaces, reduciendo la incidencia de TVP en el postoperatorio en el 80% y la mortalidad por EP del 0,7 al 0,2% ³³. En nuestro país, la profilaxis más utilizada en pacientes quirúrgicos es la HBPM (99%), según se desprende del estudio de Otero et al. ³⁵ realizado en 8 hospitales universitarios.

Tabla 1.01.

Riesgo absoluto de TVP en pacientes hospitalizados sin profilaxis ³⁴.

GRUPO DE PACIENTES	PREVALENCIA TVP (%)
- CIRUGÍA ABDOMINAL	15-40
- CIRUGÍA MAYOR GINECOLÓGICA	15-40
- CIRUGÍA MAYOR UROLÓGICA	15-40
- NEUROCIRUGÍA	15-40
- INFARTO CEREBRAL	20-50
- PRÓTESIS DE RODILLA, CADERA O FRACTURA DE CADERA	40-60
- POLITRAUMATISMO	40-80
- LESIÓN MEDULAR AGUDA	60-80
- ENFERMEDAD MÉDICA GRAVE	10-20

En el último consenso realizado por el *American Collage of Chest Physicians (ACCP)*, se clasifica a los pacientes quirúrgicos por nivel de riesgo y se recomienda unas medidas profilácticas para cada nivel, como se muestra en la Tabla 1.02.

Tabla 1.02.

Recomendaciones de la “Seventh American Collage of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy”, que clasifica a los pacientes quirúrgicos por nivel de riesgo de TEV. (MC: medias compresivas. CNI: compresión neumática intermitente) ³⁴.

Nivel de Riesgo	% TVP		% EP		Profilaxis
	Infrapoplítea	Proximal	Sintomático	Fatal	
Bajo riesgo Cirugía menor en pacientes < 40 años, sin factores de riesgo adicionales	2	0'4	0'2	< 0'001	No profilaxis específica. Movilización precoz.
Moderado riesgo Cirugía menor en pacientes con otros factores de riesgo. Cirugía en pacientes de 40-60 años sin otros factores de riesgo adicionales	10-20	2-4	1-2	0'1-0'4	HBPM (< 3.400 U/día), HNF (q12h), medias de compresión o compresión neumática intern.
Alto riesgo Cirugía en pacientes > 60 años o edad de 40-60 con adicional factor de riesgo (TEV previo, cáncer, hipercoagulabilidad)	20-40	4-8	2-4	0'4- 1	HBPM (>3400 U/día), HNF (q8h) o compresión neumática intermitente
Excesivo riesgo Cirugía en paciente con múltiples factores de riesgo (TEV previo, cáncer, > 40años) Prótesis de cadera o rodilla, fractura de cadera Politraumatismo, lesión medular aguda	40-80	10-20	4-10	0'2- 5	HBPM (>3.400 U/día), fondaparinux, Antagonistas vit. K (INR 2-3) o MC/CNI + HBPM/HNF

- **Neurocirugía:** Las intervenciones neuroquirúrgicas también presentan un riesgo similar, con una incidencia de TVP entre el 20-50% y de EP de 1,5-5% ³⁶. Pero, además, la neurocirugía presenta una relativa contraindicación a la anticoagulación profiláctica (debido a las complicaciones hemorrágicas) ³⁷, por lo que se prefieren otros medios mecánicos de profilaxis, como las medias compresivas y la compresión neumática intermitente, que han demostrado ser un tratamiento eficaz.

No obstante, hay algunos estudios que afirman que la profilaxis con HBPM es segura en estas intervenciones ³⁸. En la actualidad, se recomienda profilaxis en todos los pacientes con compresión neumática intermitente o la utilización de HBPM o baja dosis de HNF. Además se sugiere la combinación de profilaxis mecánica (medias compresivas o compresión neumática intermitente) y profilaxis farmacológica (HBPM o baja dosis de HNF) en pacientes que asocien otros factores de riesgo ³⁴.

- **Cirugía ortopédica:** En concreto, la cirugía ortopédica de la extremidad inferior: prótesis de cadera, prótesis de rodilla. Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar un TEV a pesar de las modernas técnicas quirúrgicas y de la movilización precoz. La incidencia de TVP demostrada por flebografía en pacientes sin profilaxis, es del 45-57% en la cirugía de prótesis de cadera, y del 40-84% en la cirugía de prótesis de rodilla. Además, también presentan una elevada incidencia de EP, incluso intraoperatoria ³³. La ecografía y la pletismografía se han intentado utilizar como técnicas de screening en estos pacientes para evitar la profilaxis farmacológica, pero no han revelado suficiente sensibilidad. En comparación con la flebografía, la ecografía ha presentado sólo una sensibilidad del 62% en la detección de trombosis proximal (en vasos venosos de poplítea a vena cava) ³⁹.

La anestesia epidural o espinal ha mostrado una disminución de la incidencia de la TVP en el postoperatorio, cuando se compara con la anestesia general ⁴⁰. No obstante, la incidencia del TEV sigue siendo elevada y justifica una profilaxis. La utilización de HBPM y baja dosis

de HNF, han demostrado en numerosas publicaciones ser segura y eficaz. También han resultado eficaces otros medios no farmacológicos como las medias compresivas, la compresión neumática intermitente y la deambulaci3n precoz³³. Incluso se aconseja la utilizaci3n de un filtro de vena cava inferior, en pacientes con alto riesgo de trombosis venosa, cuando este contraindicada la profilaxis farmacol3gica⁴¹.

- **Fractura de la pelvis, cadera o huesos largos:** Numerosos estudios han demostrado un elevado riesgo de desarrollar un tromboembolismo tras una fractura de cadera. El primer estudio controlado que se realiz3 en 1959, present3 una disminuci3n de hasta un 10% en la mortalidad por EP, al administrar profilaxis⁴². La incidencia de TVP tras una fractura de cadera sin profilaxis es del 50-70%³³, siendo algo m3s frecuente en las fracturas pertrocant3reas que en las fracturas subcapitales⁴³. Este alto riesgo tambi3n se ha demostrado en pacientes con fracturas de pelvis, f3mur o tibia, que adem3s requieren inmovilizaci3n. La profilaxis, en la cirug3a de la fractura de cadera, se recomienda comenzarla lo m3s pronto posible previamente a la cirug3a y se mantiene durante un mes despu3s del ingreso. Tanto la HBPM como la anticoagulaci3n con antagonistas de la vitamina K (INR 2-3) se han mostrado eficaces³⁴, disminuyendo el riesgo de TVP en un 50%, aunque pueden aumentar el riesgo de complicaciones hemorr3gicas³³. Se recomienda la profilaxis mec3nica cuando est3 contraindicada la anticoagulaci3n, o en combinaci3n con la HBPM o HNF.

- **Traumatismo múltiple:** No sólo existe un alto riesgo de desarrollar un ETV en pacientes con fracturas en la extremidad inferior o en pelvis, sino también en pacientes traumáticos con lesiones en cara, tórax o abdomen. Geerts et al.⁴⁴ observaron mediante venografía y pletismografía, un 58% de TVP en pacientes politraumatizados, aunque la prevalencia general de TVP en estos pacientes se estima entre el 40-80%³⁴. La profilaxis es necesaria, pero no siempre puede aplicarse. La profilaxis farmacológica a menudo puede no estar indicada por el elevado riesgo de sangrado, sobre todo, en traumatismos abdominales. Los métodos compresivos (medias de compresión o compresión neumática) no se pueden aplicar en pacientes con fracturas en los miembros inferiores. En algunos casos, puede valorarse la colocación de filtros de vena cava inferior³³.
- **Lesión de médula espinal:** La parálisis provocada por una lesión aguda de la médula espinal genera un elevado riesgo de TVP, que se estima en un 60-80%³⁴. Aunque la incidencia de TVP y de EP sintomática, en un estudio multicéntrico con 1.419 pacientes, fue del 14,5% y 4,6% respectivamente. El periodo de mayor riesgo de tromboembolismo son las 2 primeras semanas posteriores a la lesión y es poco frecuente una EP fatal después de los 3 primeros meses⁴⁵. Por tanto, es conveniente seguir una profilaxis durante los tres primeros meses siguientes a la lesión. Se recomienda la combinación de profilaxis farmacológica (HBPM o baja dosis de HNH) y métodos no farmacológicos, como las medias compresivas o la compresión neumática intermitente³³.

1.4.2. FACTORES DE MODERADO RIESGO.

Otros importantes factores de riesgo independientes en el desarrollo de eventos de tromboembolismo venoso, que han mostrado un odds ratio entre 2 y 9 en el estudio de Anderson et al.³¹, son:

- **Malignidad:** El cáncer y sus tratamientos son un bien conocido factor de riesgo para desarrollar un TEV. Se estima que el riesgo es de 4-6 veces superior en estos pacientes que en la población general^{32, 34, 46}. Aunque el riesgo concreto va a depender del tipo de tumor, estadio, extensión y del tratamiento de éste. Además se asocia con otros factores de riesgo como la cirugía, la quimioterapia, la inmovilización, edad... El mecanismo fisiopatológico que favorece el desarrollo de eventos tromboembólicos, parece ser una activación subclínica del sistema de la coagulación a través de mediadores de la inflamación⁴³. Los tumores malignos que más trombosis provocan son los carcinomas de mama, colon y pulmón, debido a su alta prevalencia en la población, pero los tumores más trombogénicos son los tumores malignos de páncreas, ovario y cerebrales⁴⁶.

Un TEV idiopático puede ser la primera manifestación de una neoplasia oculta. Aproximadamente, un 10-20% de estos pacientes tiene una neoplasia maligna que, utilizando amplias técnicas de screening, podría ser diagnóstica en un estadio precoz⁴⁷. Aunque estudios que han realizado estrategias de búsqueda de cáncer en pacientes con tromboembolismo, no han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes en los que se ha detectado una neoplasia⁴⁸. No obstante,

debido a la alta prevalencia de la etiología idiopática en el TEV, no se recomienda realizar estas estrategias de forma rutinaria ⁴⁶.

La profilaxis con HBPM en pacientes con tumor maligno no ha demostrado mejorar la supervivencia, pero la presencia de un ETV en pacientes con cáncer, sí reduce la supervivencia ⁴⁶. En el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Española (RIETE) se ha comprobado que en los pacientes con TEV y tumor maligno, hay una mayor frecuencia de EP fatal y hemorragia fatal que entre los pacientes con TEV pero sin cáncer ⁴⁹. La profilaxis e incluso el tratamiento de episodios de TEV, se recomienda realizarlos con HBPM en estos pacientes, porque ha demostrado mejores resultados y tiene un probable efecto antineoplásico ^{46, 50, 51}.

- **Quimioterapia:** Se calcula que el tratamiento con quimioterapia aumenta el riesgo de trombosis venosa y arterial 6,5 veces, y la combinación de tumor maligno y quimioterapia tiene una incidencia anual de TEV en 1 de cada 200 pacientes ^{32, 46}. Existen numerosas publicaciones demostrando esta relación, aunque el riesgo concreto dependerá del tipo de fármaco. Algunos fármacos son especialmente tromboembólicos, como el tratamiento con talidomida en el mieloma múltiple o el tamoxifeno en el cáncer de mama, con el que se aconseja en los pacientes en un estadio avanzado, un tratamiento con baja dosis de anticoagulantes orales ^{31, 52}.
- **Catéter venoso central:** Estos catéteres son muy útiles en los pacientes con cáncer porque facilitan la aplicación de quimioterapia, transfusiones

sanguíneas, extracciones de sangre, nutrición parenteral... Aunque el uso prolongado de estos catéteres, especialmente con la quimioterapia en paciente con cáncer, aumenta el riesgo de trombosis en las venas de la extremidad superior (axila, subclavia, yugular) y de recurrencias de TEV^{53, 54}. La incidencia de trombosis en estos vasos, demostrada por venografía, varía entre un 27 y 66%, y la trombosis sintomática entre un 0,3% y 28,3%⁵⁵. El mecanismo fisiopatogénico por el cual se produce la trombosis, puede ser tanto la lesión del vaso, como la disminución del flujo sanguíneo provocado por el catéter, como el estado de hipercoagulabilidad relacionado con el tumor maligno. Hay estudios que han mostrado una disminución de la incidencia de trombosis con la utilización profiláctica de anticoagulantes orales o con HBPM⁵⁶. Sin embargo, no se recomienda la profilaxis rutinaria, pero si es necesaria, se recomienda realizarla con anticoagulantes orales (warfarina)³⁴.

- **Enfermedad cardiaca:** El infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardiaca congestiva se han asociado con el tromboembolismo, pero el riesgo es especialmente alto cuando se dan ambos casos. El riesgo de desarrollar un ETV en los pacientes con infarto agudo de miocardio es similar al riesgo moderado de un paciente sometido a cirugía general, es decir, una incidencia de 20-25% de trombosis venosa y un 2% sintomática⁵⁷. En la insuficiencia cardiaca clasificada en grado III o IV, se ha demostrado una incidencia algo menor, de un 15%⁵⁸. En estos pacientes se ha mostrado eficaz la profilaxis farmacológica. En la actualidad, se recomienda la profilaxis con HBPM o baja dosis de HNF

cuando los pacientes son encamados o presentan otros factores de riesgo asociados ³⁴.

- **ACV isquémico:** El infarto cerebral es un importante factor de riesgo cuando provoca una hemiplejía o parálisis de un miembro inferior. La incidencia de TVP en estos pacientes se ha demostrado en un 42% ^{33, 59}. El uso de HBPM mientras persiste la inmovilización, se ha mostrado como una profilaxis eficaz ⁴³.
- **Trastornos de la coagulación:** Se conocen varias alteraciones de la coagulación que favorecen el desarrollo de trombosis y constituyen un importante factor de riesgo del TEV. Estos trastornos pueden ser congénitos o adquiridos y se conocen como: trombofilias.

A. Trombofilias congénitas o hereditarias: En la Tabla 1.03 se muestran los diferentes síndromes hereditarios de trombofilia, algunos descubiertos en las últimas décadas. Producen alteraciones en el complejo sistema de la trombogénesis o de la coagulación ⁶⁰, favoreciendo los fenómenos de trombosis.

A.1. Déficit de antitrombina.

Fue descrito por primera vez en 1965 ⁶¹ y aunque su déficit está ligado a múltiples alteraciones genéticas (Tabla 1.04), su herencia es autonómica dominante. La antitrombina es una glucoproteína sintetizada en el hígado y su función es la inactivación de la trombina y de otras proteasas séricas activadas en la

coagulación (factor Xa, IXa, XIa XIIa y calicreína). El déficit de antitrombina supone 5 veces un mayor riesgo de tener un ETV que en la población general, y el riesgo en estos pacientes, es superior que el déficit de proteína C o proteína S. Más del 50% de las personas afectadas, desarrolla un primer ETV antes de los 50 años ⁴³. No obstante su frecuencia es baja en la población (Tabla 1.03).

Tabla 1.03.

Frecuencia de los síndromes hereditarios de trombofilia en la población general y en una población seleccionada (pacientes jóvenes menores de 45 años y/o con TEV recurrente). Tabla ampliada y adaptada de De Stefano, et al. ⁶⁰. (AT: Antitrombina, PC: proteína C, PS: proteína S, APC: activación de la proteína C).

Síndrome	% Población general	% Pacientes con TEV	% Pacientes con TEV (< 45 años y/o TEV recurrente)
DÉFICIT AT	0.02–0.17	1.1	0.5–4.9
DÉFICIT PC	0.14–0.5	3.2	1.4–8.6
DÉFICIT PS	—	2.2	1.4–7.5
DÉFICIT APC	3.6–6.0	21.0	10–64
PROTROMBINA (20210A)	1.7–3.0	6.2	18
HIPERHOMOCISTEINEMIA	0.3–1.4	—	13–19

A.2. Déficit de proteína C.

Es una glucoproteína dependiente de la vitamina K, sintetizada en el hígado. En 1981 se demostró la asociación del déficit de proteína C con la enfermedad tromboembólica ⁶². La proteína C es activada por la trombina y unida a la proteína S,

produce la inactivación de los cofactores Va y VIIIa que son factores claves en la coagulación. Su déficit se ha asociado a múltiples mutaciones (Tabla 1.04), pero la mayoría de los individuos son heterocigotos porque los individuos homocigotos asocian trombosis y púrpura fulminante neonatal. La herencia puede ser autosómica dominante o recesiva. Cuando el déficit de proteína C se expresa como dominante, el 70% de los sujetos afectados desarrollaran algún ETV durante su vida, mientras que la expresión autosómica recesiva rara vez desarrolla tromboembolismo ⁴³. Su frecuencia en la población es mayor que el déficit de antitrombina, aunque en general, el riesgo de trombosis es inferior (Tabla 1.03).

A.3. Déficit de proteína S.

Es otra glucoproteína dependiente de la vitamina K, sintetizada en el hígado. Fue en 1984 la primera vez que se asoció su déficit con el riesgo de trombosis ⁶³. La proteína S actúa como cofactor del complejo proteína C activado, que produce la inactivación de los cofactores Va y VIIIa. El déficit de la proteína S en la población es muy bajo.

A.4. Resistencia a la proteína C activada.

Esta alteración fue descrita por primera vez en 1993 como causa de trombofilia ⁶⁴. Es debida a una mutación en el factor V de la coagulación, conocido como el factor V de Leiden. Esta mutación es frecuente en la población europea, entre un 3,6-6% de la población (Tabla 1.03) mientras que es poco frecuente (<0,5%) en la población

nativa de África, sureste de Asia o de Oceanía ²⁰. Su herencia es autosómica dominante y es la responsable de entre el 20-60% de los tromboembolismos recurrentes en la población. Se considera la más trombogénica, incrementando el riesgo de trombosis venosa de 3 a 7 veces respecto a la población general. Se ha observado que el 60% de las mujeres que padece TEV durante el uso de anticonceptivos orales, presenta una resistencia a la proteína C activada por la mutación del factor V de Leiden ³¹.

A.5. Alteración del Factor II (protrombina).

Fue descrita por primera vez en 1996 ⁶⁵. Se debe a una mutación en el alelo 20210A y presenta una herencia autosómica dominante. Se ha descrito que esta alteración genética provoca una elevación de los niveles plasmáticos de protrombina y un incremento de la trombosis venosa. Es la responsable del 18% de los tromboembolismos en los pacientes menores de 45 años o con trombosis recurrente (Tabla 1.03). Su frecuencia en la población es elevada en Europa, afectando ente 1,7-3% de la población, incluso esta mutación es más frecuente en la población española que el factor V de Leiden, según han observado investigadores de la Universidad de Valencia ⁶⁶. Se estima que esta mutación incrementa el riesgo de ETV en 2,8 veces ³¹, respecto a la población general. En nuestra región, es la que presenta mayor asociación con el TEV, entre las mujeres que toman anticonceptivos orales ^{67,68}.

Tabla 1.04.

Alteraciones genéticas conocidas en las trombofilias hereditarias.

DEFECTO GENÉTICO	Nº DE DIFERENTES MUTACIONES	TIPOS	MUTACIONES MÁS FRECUENTES	ACCIÓN
DÉFICIT AT	> 79	TIPO I	Delección total o parcial de gen (< 10% de casos)	No se produce la proteína
		TIPO II	Mutaciones puntuales (múltiples)	Alteración de la proteína: a) Defecto en su lugar de acción b) Defecto en su lugar de unión a la heparina c) Defectos funcionales múltiples
DÉFICIT PC	> 160	TIPO I	Múltiples	No se produce la proteína
		TIPO II	Múltiples	Disfunción de la proteína
DÉFICIT PS	> 13	TIPO I	Delección del gen Mutaciones puntuales	Disminución de la proteína en el plasma
		TIPO II	Mutaciones puntuales	Disfunción de la proteína
RESISTENCIA APC	1		Mutación en la molécula del factor V	Disfunción del factor V
PROTROMBINA	1		Mutación en la molécula del factor II (G20210A)	Aumento de Protrombina

A.6. Hiperhomocisteinemia.

El aumento plasmático de la homocisteína puede ser debida a un déficit hereditario de una enzima involucrada en el metabolismo de la metionina, o también puede deberse a una etiología adquirida por el déficit vitamínico de cobalamina, folato o piridoxina. La incidencia en la población general es del 0,3 al 1,4%. El mecanismo

de acción por el cual los niveles altos de homocisteína provocan un aumento de la trombosis no se conoce, pero en algunos estudios se ha mostrado como un factor de riesgo independiente en el TEV, aunque no se ha estimado el grado de riesgo ⁴³.

Existen otras alteraciones, como el incremento del PAI-1 o del factor XI, que en algunos estudios han tenido una marcada relevancia ⁶⁹. En conjunto, las trombofilias hereditarias constituyen casi un 40% de los pacientes con un ETV idiopático (Tabla 1.03), y más del 50% de los pacientes jóvenes o con tromboembolismos recurrentes. Las técnicas de screening para detectar estas alteraciones genéticas, pueden potencialmente identificar a pacientes que podrían beneficiarse de una profilaxis. También estas técnicas de screening entre los miembros de la familia, pueden identificar a individuos asintomáticos que podrían beneficiarse de medidas profilácticas. Se ha demostrado que los pacientes jóvenes menores de 40 años cuando están expuestos a factores de riesgo y son tratados con profilaxis, reducen la morbilidad del 77% al 33% ⁷⁰. No obstante, no se recomienda en individuos asintomáticos no expuestos a factores de riesgo ^{60, 71}. En la actualidad, se recomienda profilaxis con HBPM o HNF, en casos de cirugía, inmovilidad, puerperio e incluso embarazo. En caso de un alto riesgo de trombosis, como cirugía en paciente con cáncer o cirugía ortopédica, se recomienda terapia transfusional con plasma que contenga las proteínas deficientes ⁶⁰. También se recomienda tratamiento con anticoagulantes orales durante largo tiempo (incluso de forma indefinida), para pacientes con tromboembolismos recurrentes.

B. Trombofilia adquirida:

B.1. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Se trata de un heterogéneo grupo de inmunoglobulinas en el que destaca el anticoagulante lúpico y el anticuerpo anticardiolipina. Tienen afinidad por los fosfolípidos impidiendo el proceso de la coagulación “in vitro”. Actúan alterando el proceso normal de conversión de la protrombina en trombina por el factor Xa, pero a pesar de alterar el proceso de la coagulación, en estos pacientes son frecuentes las trombosis tanto venosas como arteriales, los abortos de repetición y la trombocitopenia. Se cree que estos anticuerpos actúan lisando las plaquetas y favoreciendo el proceso de la trombogénesis. Se han detectado en el 30-40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero también en otras patologías e incluso en población sana ⁴³. Aunque no está establecido, se estima que estos anticuerpos se pueden encontrar entre el 1 y el 5% de la población general. Tampoco hay estudios controlados que establezcan el riesgo concreto de estos anticuerpos en el TEV, aunque se estima que afecta a un 6-8% de los individuos con anticuerpos ³¹. Actualmente, su presencia junto a algún otro factor de riesgo se considera una indicación para la profilaxis con heparinas.

- **Episodio previo de tromboembolismo:** Los pacientes con un episodio previo tienen un alto riesgo de recurrencia, y sobre todo, si asocian otros factores de riesgo (cirugía, inmovilidad, enfermedad grave...). El 19% de los pacientes con TEV, tiene al menos un episodio clínico

diagnosticado previamente ³¹. Existen numerosas publicaciones que muestran diferentes porcentajes de recurrencias, dependiendo del método diagnóstico y del tratamiento. En un estudio realizado en la cercana población de Xátiva, se demostró que un 11,9 % de los pacientes, tenían episodios de recurrencia. La incidencia acumulada del TEV recurrente después de 2, 5 y 10 años, era de 7,6, 10 y 12,4% respectivamente ⁷². No obstante, diversos estudios muestran una incidencia más elevada, de entre un 7-12% en el primer año, hasta un 30% a los 5-8 años ^{3, 73, 74}. Las recurrencias del TEV son más frecuentes en el periodo inmediato después del diagnóstico, pero también se producen recurrencias tardías, por lo que su incidencia aumenta en el tiempo como se muestra en la Figura 1.09 ³. En este grupo de pacientes con recurrencias, es importante identificar sus factores de riesgo y probables trombofilias adquiridas o congénitas, para valorar si pueden beneficiarse de un tratamiento anticoagulante a más largo plazo o incluso de por vida ⁷⁵.

- **Artroscopia de rodilla:** Los pacientes sometidos a una cirugía menor como la artroscopia de rodilla, han demostrado un bajo-moderado riesgo de eventos tromboembólicos. En estos pacientes, probablemente, no está justificada la profilaxis si no existen otros factores de riesgo asociados ^{76, 77}. No obstante la decisión última de realizar profilaxis, debe realizarse después de una valoración particular del riesgo de cada paciente, teniendo en cuenta la duración de la intervención, el tiempo de recuperación postoperatorio y otras condiciones concomitantes ^{31, 77}. Las recomendaciones en la séptima conferencia del ACCP ^{34, 78}, son la

profilaxis de todos los pacientes quirúrgicos, a excepción de pacientes menores de 40 años, sin otros factores de riesgo y que hayan recibido una cirugía menor, como la artroscopia (Tabla 1.02).

- **Anticonceptivos orales y tratamiento de hormona sustitutiva:** Es uno de los factores de riesgo del TEV más controvertido y extensamente estudiado. A finales de los años 60 se produjo una importante alarma, al detectarse la relación entre el uso de los estrógenos orales como tratamiento de anticoncepción y el TEV, que afectaba a mujeres jóvenes y sanas ³¹. Un reciente estudio caso-control concluye que la incidencia anual de un ETV en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos, es de 1-3 casos por 10.000 ⁷⁹. Según estos datos, podemos estimar si el riesgo de una EP fatal es del 1%, que se produce una muerte por embolia tras la toma de anticonceptivos en 1-1,5 casos por millón de mujeres al año.

Se ha observado que el riesgo está en relación con la dosis de estrógenos. Así el embarazo aumenta 5 veces el riesgo, los anticonceptivos de tercera generación 4 veces y los anticonceptivos de segunda generación 3 veces. Los nuevos progestágenos de los anticonceptivos de tercera generación (gestodene y desogestrel), se ha demostrado que son más trombogénicos que los estrógenos utilizados en los anticonceptivos orales anteriores. El aumento del riesgo de TEV es más importante a partir de los 4 meses de comenzar la toma de anticonceptivos orales y desaparece 3 meses después de abandonar su uso ⁴³.

El tratamiento de hormona sustitutiva contiene una dosis de estrógenos del 20-25% de la que contienen los anticonceptivos orales

modernos. El riesgo de desarrollar un ETV en las mujeres que reciben un tratamiento de hormona sustitutiva, se estima en 2-4 veces superior a las mujeres que no lo toman ³¹. También se ha observado un aumento del riesgo en los pacientes que toman tratamiento con estrógenos para el carcinoma de próstata.

1.4.3. FACTORES DE RIESGO LEVES.

Otros factores que han mostrado una relación con el TEV, aunque en menor medida (odd ratio < 2), son:

- **Embarazo y puerperio:** El riesgo absoluto de desarrollar un TEV sintomático durante el embarazo o el puerperio, afortunadamente, es bajo. El mayor riesgo ocurre durante el periodo inmediato del postparto, donde se ha demostrado un riesgo 20 veces superior en comparación a mujeres de la misma edad sin embarazo ⁸⁰. El riesgo durante el embarazo se ha estimado en 5 veces superior con respecto a las mujeres de la misma edad ⁷⁹. Este riesgo se ve incrementado al asociarse a otros factores como trombofilias, obesidad e incluso el tabaco ⁸¹. En un reciente estudio publicado por el grupo del RIETE, el 40% de las mujeres que desarrolla un ETV durante el embarazo, lo hace durante el primer trimestre y presentan una importante relación con las trombofilias ⁸².
- **Encamado superior a 3 días:** La relación entre la inmovilización y el TEV ha sido confirmada en numerosos estudios clínicos y de autopsias ⁴³. La influencia de la inmovilización como factor de riesgo, es

particularmente elevada en estudios de hemiplejía ³³. También en algunos estudios, se ha mostrado como el factor de riesgo más frecuente entre los pacientes con TEV ⁸³. La profilaxis se recomienda en los casos de una inmovilización prolongada, sobre todo, cuando está asociado a otros factores de riesgo ³¹.

- **Inmovilidad en viaje prolongado (coche, avión):** Es conocida recientemente la asociación entre los viajes de larga duración y el TEV, que se conoce popularmente como el “síndrome de la clase turista “. En un estudio con 231 sujetos que realizaron un viaje en avión superior a 8 horas, sin historia de tromboembolismo previo, el 10% desarrolló una trombosis venosa asintomática demostrada en ecografía ⁸⁴. Aunque un estudio reciente demuestra que se produce con mayor frecuencia en desplazamientos prolongados por tierra (en automóvil, camión, autocares, etc.) que en desplazamientos aéreos ⁸⁵.

La mayoría de casos publicados sobre trombosis sintomáticas, después de grandes trayectos, afectan a población de riesgo con antecedentes de tromboembolismo previo o con otros factores predisponentes ³⁴. Por tanto, el beneficio de la profilaxis con terapia de anticoagulación en esta población, es dudoso si no se asocia a otros factores de riesgo. Se recomienda tomar precauciones, como mover frecuentemente las piernas, tomar una adecuada hidratación durante el viaje, incluso el uso de aspirina ³⁴.

- **Cirugía laparoscópica:** Existen pocos estudios controlados sobre el riesgo del tromboembolismo en las, cada vez más frecuentes, cirugías

laparoscópicas. Un estudio realizado en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, muestra un bajo riesgo de tromboembolismo y cuestiona la profilaxis de todos los pacientes ⁷⁶. En comparación a la cirugía abierta, en la cirugía laparoscópica existe una reducción del tejido dañado y permite una movilización precoz del paciente. No obstante, también se ha demostrado que induce un estado de hipercoagulabilidad similar al que se produce en la cirugía abierta ⁷⁸. De la misma forma que en la artroscopia, la decisión última de realizar profilaxis debe realizarse después de una valoración particular del riesgo de cada paciente, teniendo en cuenta la duración de la intervención, el tiempo de recuperación postoperatorio y otras condiciones concomitantes ^{31, 77}. Siguiendo la guía del ACCP, no se recomienda la profilaxis con anticoagulantes en pacientes menores de 40 años, sin otros factores de riesgo y que hayan recibido una cirugía menor, como la cirugía laparoscópica (Tabla 1.02), aunque sí se recomienda una movilización muy precoz del paciente ³⁴.

- **Obesidad:** Se ha observado que la obesidad incrementa el riesgo de TVP en pacientes postoperados. También en algunos estudios prospectivos ha demostrado ser un factor de riesgo independiente y significativo en pacientes con EP ⁴³. No obstante, esta última asociación no se ha podido confirmar en otros estudios ³². Aunque puede que exista una débil asociación, son necesarios más estudios para definir la relación entre el incremento de peso corporal y el TEV, como factor de riesgo independiente.

- **Varices venosas:** También es controvertida la importancia de las varices venosas en los miembros inferiores, como un factor de riesgo independiente en el TEV. Heit et al.³⁰, muestran una débil relación al determinar el impacto relativo de los factores de riesgo. Es conocido que las varices predisponen a la tromboflebitis superficial, pero no existe una clara relación con el TEV^{31,43}. Además no hay estudios que demuestren que el riesgo de tromboembolismo disminuya tras la cirugía de varices.

- **Edad avanzada:** Son numerosos los estudios que demuestran la relación entre el incremento de edad y la alta incidencia de TEV, como ya hemos descrito anteriormente (Apartado 1.2.2). Aunque es controvertido calificarlo como un factor de riesgo independiente, puesto que con la edad aparecen más enfermedades médicas y quirúrgicas predisponentes, así como el sedentarismo que es muy difícil de cuantificar⁸⁶. No obstante, es un factor de riesgo que por sí solo es de baja incidencia y no justifica una profilaxis si no se asocia a otros factores de riesgo mayores.

- **Otros:** Otras causas y enfermedades que se han relacionado con el TEV son⁸⁶: policitemia vera, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behçet, antipsicóticos...

1. 5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

El TEV se origina habitualmente en las venas profundas de los miembros inferiores. El sistema venoso profundo se puede dividir en venas distales, que incluyen las venas de los pies y sobre todo las venas de la pantorrilla, y las venas proximales que incluyen las venas poplíteas, femorales e iliacas. En la mayoría de los casos, la trombosis comienza en las venas de la pantorrilla, aunque es habitual una resolución espontánea de los trombos. Pero la trombosis puede progresar extendiéndose a las venas proximales e incluso, pueden liberarse estos trombos provocando una EP. Así podemos distinguir tres grados de TEV:

- TVP distal (en venas de la pantorrilla)
- TVP proximal (en venas desde poplíteas a iliacas)
- EP.

En cualquiera de estos grados de TEV pueden darse o no, síntomas clínicos de la enfermedad. El desarrollo de síntomas dependerá de la extensión de la trombosis, del adecuado desarrollo de vasos colaterales, del grado de oclusión vascular y de la presencia de inflamación ⁸⁷.

1.5.1. TVP DISTAL.

Se ha podido observar que en el 99% de los pacientes con TVP proximal también existe TVP en las venas de la pantorrilla. Además, existe

una continuidad de la trombosis en más del 90% de los casos, lo que pone de manifiesto que su origen se produce en las venas distales. En venografías realizadas en pacientes intervenidos quirúrgicamente, se ha observado que los trombos se originan, incluso durante la intervención, en las venas de las pantorrillas. Aproximadamente en la mitad de los casos se resuelven espontáneamente en las primeras 72 horas, aunque en un 17% se extienden a las venas proximales ⁸⁷. No obstante, después de una intervención quirúrgica los trombos se pueden originar días, semanas o meses después. El riesgo es más elevado en las 2 primeras semanas después de la cirugía, aunque se mantiene elevado durante 2-3 meses.

La TVP distal es asintomática habitualmente. Se calcula que de todas las TVP sintomáticas, menos del 20% de los casos corresponden a una TVP distal aislada ^{87, 88}. Pero cuando la TVP distal es sintomática, sin tratamiento, aumenta el porcentaje de casos en los que se extiende a las venas proximales (entre un 25-33 %), y la mayoría de estos casos se producen en la primera semana.

La EP sintomática es poco frecuente en la TVP distal aislada. No obstante, en estudios de perfusión pulmonar en pacientes con una TVP distal sintomática, se ha observado la presencia de émbolos pulmonares en un 20-30% de los pacientes, aunque sin manifestaciones clínicas pulmonares ^{43, 89}.

El tratamiento con anticoagulación oral ha demostrado evitar la progresión y reducir las recurrencias en la TVP distal sintomática. En un

estudio con 2 grupos de pacientes con TVP distal aislada, se trató a un grupo con anticoagulación oral durante 3 meses y al otro grupo sin anticoagulación oral, demostrando recurrencias o extensión en los 3 meses siguientes, en un 29% en el grupo sin anticoagulación frente al 0% en el grupo anticoagulado⁹⁰. La incidencia de recurrencias es similar cuando el tratamiento se realiza durante 6 o 12 semanas, por lo que el tratamiento debe extenderse durante al menos 6 semanas⁷⁵. No obstante otros estudios han demostrado que a largo plazo, independientemente de un tratamiento inicial adecuado, la TVP sintomática distal desarrolla, en más de un 30% (en un periodo de seguimiento de 5-8 años), recurrencias tromboembólicas y síndromes post-trombóticos. Además, sus porcentajes no difieren de los que se observan en pacientes con TVP proximal⁴³.

1.5.2. TVP PROXIMAL Y RIESGO DE EP.

Aunque la mayoría de las TVP proximales son debidas a una extensión de la TVP distal, en algunos casos los trombos pueden originarse en las venas proximales, sobre todo, cuando éstas han sido lesionadas durante la cirugía. Esto ocurre en la cirugías ortopédicas (fractura o prótesis de cadera, prótesis de rodilla) y en la cirugía de pelvis⁸⁷.

La mayoría de las trombosis venosas proximales son sintomáticas. Hasta el 80% de todas las trombosis sintomáticas corresponden a una TVP proximal⁸⁸. La afectación de las venas proximales incrementa el riesgo de desarrollar una EP. Se estima que aproximadamente un 50% de los pacientes sin tratamiento, desarrolla una EP sintomática en un periodo de 3 meses⁸⁷. Además, entre un 40-50%, presenta una gammagrafía de

ventilación-perfusión de alta probabilidad, aún sin manifestaciones clínicas pulmonares^{89,91}.

La TVP proximal requiere de anticoagulación con HNF o HBPM durante 5-10 días, seguido de una terapia de anticoagulación oral durante 3-6 meses. El tratamiento reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas a corto plazo (a un 5-8% aproximadamente) mientras se mantiene la terapia anticoagulante^{43,73}. En pacientes que tienen factores de riesgo temporales, como un tratamiento quirúrgico o una fractura ósea, sin otros factores de riesgo asociados, puede ser suficiente un tratamiento con anticoagulación oral durante 3 meses. En cambio, para pacientes con TVP proximal idiopática o con factores de riesgo permanentes, el tratamiento se recomienda prolongarlo durante 6 meses⁹². Aunque, varios estudios estiman que a largo plazo, sobre un 30% de pacientes, presentará recurrencias (TVP y EP) con un mayor riesgo en los primeros 6-12 meses⁷³⁻⁷⁴.

1.5.3. EP SINTOMÁTICA Y MORTALIDAD.

Se calcula que hasta el 90% de las embolias pulmonares se producen por trombos formados en el sistema venoso profundo de los miembros inferiores⁹³. Diversos estudios muestran que la EP sintomática se produce con elevada frecuencia en la TVP proximal y es rara en una TVP distal aislada^{89,94}.

La EP es una grave enfermedad que provoca una elevada mortalidad. Se estima que aproximadamente un 10% de las embolias pulmonares sintomáticas, provocan la muerte en la primera hora haciendo imposible

cualquier actuación o tratamiento ^{87, 95}. Ello implica que muchas embolias pulmonares fatales no sean identificadas sin una autopsia y se subestime la mortalidad global.

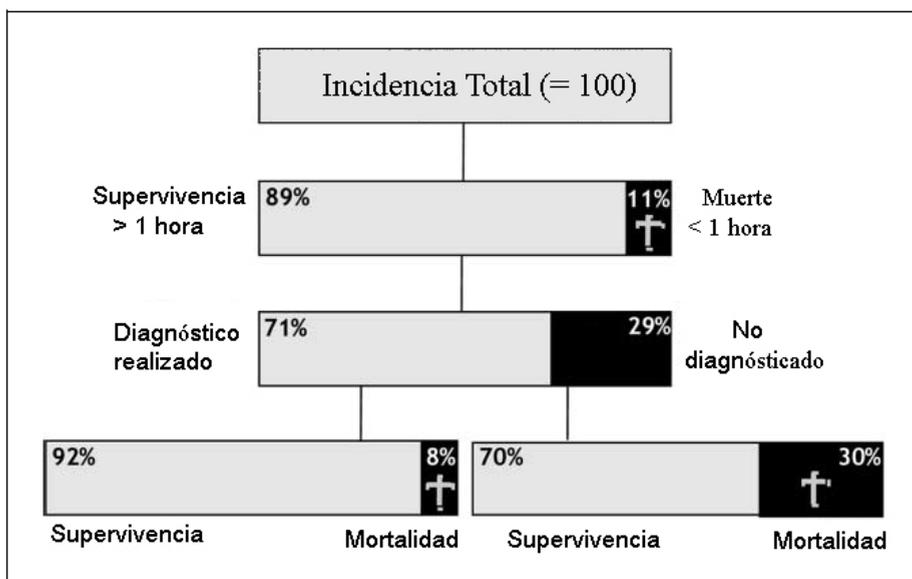
El tratamiento anticoagulante es el principal factor del que depende el curso natural de la EP aguda, reduciendo su mortalidad (Figura 1.08). Como ya hemos comentado en el apartado 1.2.6, sin tratamiento se estima una mortalidad global del 30%. Los principales factores que afectan a su curso natural, son ⁴³:

- la extensión de la obstrucción embólica
- el grado de afectación hemodinámica
- el estado previo del sistema cardiopulmonar
- el grado de actividad trombolítica del endotelio vascular pulmonar.

La mortalidad está condicionada por la hipotensión y el fallo ventricular derecho. Entre el 5-10% de las muertes por EP, ha debutado clínicamente con un shock o parada cardiaca. Esta forma de presentación clínica, presenta una mortalidad del 25-50% ⁸⁷, y el 50% presenta en el momento del diagnóstico, una disfunción ventricular derecha en la ecocardiografía, que es un factor de mal pronóstico y se asocia a una muerte precoz ⁹⁶. También el aumento de troponina I cardiaca provocada por la isquemia o infarto miocárdico del ventrículo derecho, se ha mostrado como un factor independiente de mortalidad a corto plazo ⁹⁷.

Figura 1.08.

Mortalidad en la EP sintomática a corto plazo. La mayoría de las muertes se produce en pacientes no tratados, por una rápida muerte que no hace posible el tratamiento o en pacientes no diagnosticados ²⁵.



El tratamiento de la EP es igual que el que se administra en la TVP proximal, recomendándose una terapia con heparinas (HNF o HBPM) durante los primeros días (5-10 días) y la administración de anticoagulación oral durante 3-6 meses (INR 2-3). Pero los pacientes, que se presentan con hipotensión, disfunción del ventrículo derecho o elevación de troponina I cardiaca, podrían beneficiarse de estrategias terapéuticas más agresivas, como la fibrinólisis ^{96, 98}. No obstante, son necesarios otros estudios prospectivos y randomizados que demuestren este beneficio.

Los porcentajes de mortalidad después de un episodio de EP son altos a pesar de un tratamiento adecuado. Aproximadamente el 25% de los pacientes fallece en el primer año, aunque la mayoría de las muertes son debidas a otras causas subyacentes como el cáncer, infecciones o enfermedad cardiopulmonar. Los factores de mal pronóstico identificados durante los 3 primeros meses de una EP aguda, son la edad > 70 años, cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva, EPOC, hipotensión sistólica y taquipnea ²¹.

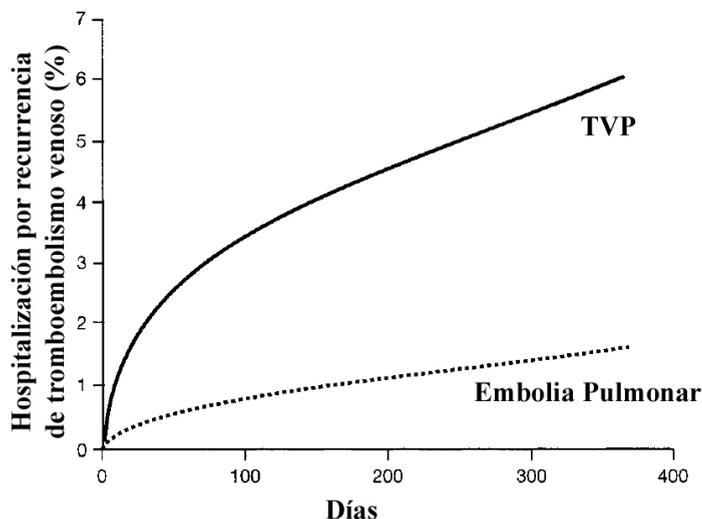
1.5.4. RECURRENCIA DE TEV.

El tratamiento anticoagulante ha demostrado reducir la mortalidad y las recurrencias después de un primer ETV. Pero la resolución de la TVP, incluso en pacientes anticoagulados, es lenta. En un estudio en el que se realizaron venografías repetidas 6 meses después del episodio de TVP, se demostró una lisis completa de los trombos en el 38%, una lisis parcial en el 54% y una progresión en el 7% ⁹⁹. Esta lenta resolución de los trombos es la responsable de las recurrencias de TVP y EP, y también de las complicaciones como el síndrome post-trombótico.

Diversos estudios muestran una incidencia en las recurrencias, de entre un 7-12% en el primer año, hasta un 30% a los 5-8 años ^{3, 73, 74, 100}. Las recurrencias se presentan con mayor frecuencia en el periodo inmediato después del diagnóstico y va disminuyendo progresivamente su frecuencia en el tiempo (Figura 1.09) ³. La mayoría ocurre en las tres primeras semanas después del diagnóstico y las recurrencias mortales, suceden mayoritariamente en la primera semana ¹⁰¹.

Figura 1.09.

Evolución de la rehospitalización de los pacientes con episodio previo de TEV, por recurrencia de TVP o EP ³.



Las recurrencias son más frecuentes en los pacientes que mantienen factores de riesgo, como la presencia de tumor maligno o trombofilias congénitas o adquiridas ⁸⁷. Estos pacientes pueden beneficiar de tratamientos de anticoagulación más prolongados o incluso anticoagulación continua ⁷⁵. En cambio, la cirugía, traumatismo o fractura reciente, se asocian a una disminución de recurrencias de TEV al tratarse de factores de riesgo temporales, por lo que puede realizarse una anticoagulación menos prolongada ⁷³.

El riesgo de recurrencias es similar en pacientes con TVP proximal o con EP. Pero Murin et al. ⁸, muestran un diferente patrón en las recurrencias

dependiendo de si el primer episodio fue una TVP o una EP. Tras una TVP las recurrencias que se producen, son el 86% nuevos casos de TVP y tan solo un 14% de EP, mientras que tras una EP las recurrencias son en el 66% otros casos de EP y en un 34% TVP.

1.5.5. SÍNDROME POST-TROMBÓTICO.

El síndrome post-trombótico (SPT) se caracteriza por la presencia de dolor, hinchazón y edema de la pierna, que se agrava estando de pie o andando. Con el tiempo se pueden producir lesiones en la piel y en el tejido subcutáneo que incluyen eczema varicoso, atrofia subcutánea (lipodermatoesclerosis), hiperpigmentación y úlceras cutáneas crónicas.

La TVP puede provocar daños en las válvulas del sistema venoso profundo. Estas válvulas evitan el reflujo venoso durante las contracciones de la musculatura de la pierna, favoreciendo el retorno venoso hacia la vena cava y cavidades cardíacas derechas. La destrucción de estas válvulas provoca un reflujo y una hipertensión venosa en el miembro inferior, que incluso puede afectar a otros segmentos venosos no involucrados primariamente por la trombosis. El desarrollo del SPT es el resultado de la combinación de la hipertensión venosa, del daño de las válvulas, de la obstrucción venosa y del mal funcionamiento de la microcirculación o función linfática ¹⁰².

La incidencia del SPT después de un episodio de TVP, es muy variable. Teniendo en cuenta los numerosos estudios publicados, oscila entre un 16-82% (Tabla 1.05) ¹⁰³⁻¹¹¹. No obstante, esta variabilidad reflejada

en los estudios depende del tiempo de seguimiento, de los tratamientos administrados, de la definición de SPT y del tamaño de la muestra. Se calcula en general, que una tercera parte de los pacientes con TVP desarrollará en los siguientes 5 años, secuelas post-trombóticas graves (dolor crónico, edema permanente o úlceras). La mayoría de pacientes comienza a desarrollar los síntomas en los 2 primeros años del episodio agudo ¹⁰².

Tabla 1.05.

Estudios publicados en los últimos 25 años, sobre la incidencia del síndrome post-trombótico tras un episodio de TVP, que contienen un número amplio de pacientes (superior a 100).

SPT = Síndrome post-trombótico. * Incidencia acumulada.

Referencia	Año	Nº Pacientes	Años de Seguimiento	Incidencia de SPT	
				Casos	%
Widmer et al. ¹⁰³	1985	341	5	71	21
Eichlisberger et al. ¹⁰⁴	1994	223	13	143	64
Prandoni et al. ¹⁰⁵	1997	528	> 8	119	30*
AbuRahma et al. ¹⁰⁶	1998	105	5	38	36
Holmstrom et al. ¹⁰⁷	1999	256	5 a 14	195	76
Mohr et al. ¹⁰⁸	2000	1.527	7	245	16
Ziegler et al. ¹⁰⁹	2001	161	1 a 20	132	82
Gabriel et al. ¹¹⁰	2004	135	1	84	62
Kahn et al. ¹¹¹	2005	145	2,2	54	37

La falta de recanalización del sistema venoso profundo, por persistencia de trombosis residual en los primeros 6 meses del episodio agudo, es un importante factor que predice el desarrollo del SPT. Otros factores que se han asociado a un mayor riesgo son: la recurrencia ipsilateral

de la TVP (aumenta hasta 6 veces ⁷³), la edad > 70 años, la obesidad y un insuficiente tratamiento con anticoagulación oral ¹⁰². Sorprendentemente, los individuos con una alteración genética del factor V de Leiden o una mutación en el factor II (protrombina), parecen tener un menor riesgo de desarrollar el SPT ¹¹¹ aunque, como ya hemos comentado, tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos recurrentes.

Algunos estudios han demostrado una disminución de la incidencia del SPT, tras un episodio de TVP, con la utilización de medias de compresión elástica y una adecuada anticoagulación ^{43, 112, 113}. En dos estudios controlados y prospectivos, las medias de compresión elástica han reducido a la mitad el número de pacientes que desarrolla un SPT tras un episodio agudo de TVP (Tabla 1.06).

Tabla 1.06.

Estudios prospectivos randomizados, que establecen dos grupos de pacientes con la utilización o no de medias de compresión elástica, para determinar su eficacia en la prevención del SPT.

Referencia	Año	Nº Pacientes	Medias de compresión elásticas	Años de Seguimiento	Incidencia de SPT				Reducción de riesgo %
					Casos	%	Casos Severos	%	
Brandjes et al. ¹¹²	1997	96	SI	6	30	31	11	11	57
		98	NO		69	70	23	23	
Prandoni et al. ¹¹³	2004	90	SI	5	23	26	3	3	48
		90	NO		44	49	10	11	

1.5.6. HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A TROMBOEMBOLISMO CRÓNICO.

Los estudios de angiografía pulmonar demuestran que, en ausencia de enfermedad cardiopulmonar, debe afectarse al menos un 25% de las arterias para aumentar la presión arterial pulmonar. Pero en el 50% de los pacientes con EP, existe un aumento de la presión arterial pulmonar ⁸⁷. Esta presión va descendiendo progresivamente con el tratamiento, debido a la reversible vasoconstricción de las arterias y la lisis de los émbolos.

La trombolisis se ha observado que sucede más rápidamente en el pulmón que en las piernas, probablemente debido al mayor flujo sanguíneo que expone los émbolos al plasminógeno, y también por una mayor capacidad trombolítica existente en las arterias pulmonares que en las venas distales. Un tratamiento adecuado, en los pacientes con EP aguda, provoca una resolución de los émbolos del 10% a las 24 horas, del 40% a la semana y del 50% a las 2-4 semanas. El tratamiento fibrinolítico acelera la resolución (un 10% a las 2 horas, 30% a las 24 horas, 45% a la semana y 50% 2-4 semanas) ⁸⁷. La historia natural de la mayoría de los émbolos pulmonares es la resolución completa o con un mínimo residuo, pero con restauración de los valores hemodinámicos pulmonares normales.

Un estudio reciente, demuestra que el 3,8% de los pacientes con EP aguda desarrolla una hipertensión pulmonar (>50 mm de Hg) por tromboembolismo pulmonar crónico ¹¹⁴. Otros estudios muestran una incidencia de entre el 0,5-5% ^{115, 116}. Es una enfermedad poco frecuente, que puede mantenerse asintomática durante meses o años. El proceso

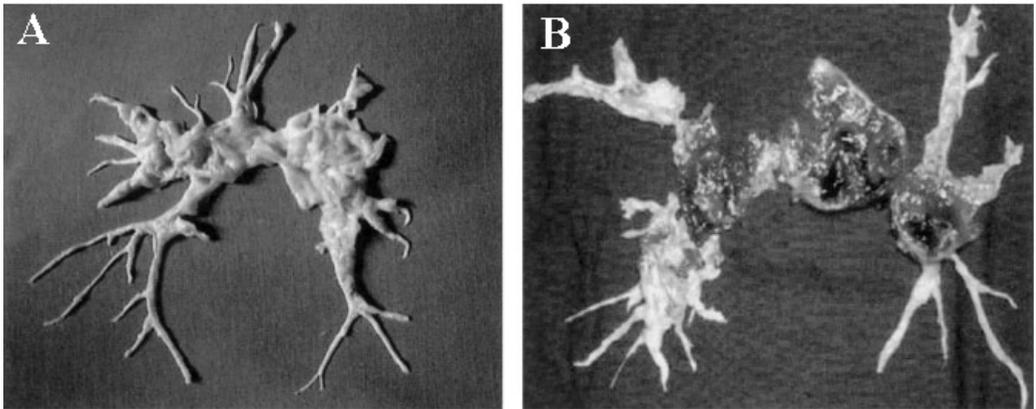
fisiopatológico por el que se produce una progresión de la hipertensión, durante ese periodo, no está bien definido. Pero la extensión de la obstrucción pulmonar es el mayor determinante de la hipertensión, y en la mayoría de los pacientes más del 40% de la red arterial pulmonar está obstruida ¹¹⁷. La obstrucción se produce en las arterias musculares, debido a una resolución incompleta o a una organización de los émbolos que son incorporados a su pared. Esto provoca un incremento de la resistencia vascular y como consecuencia, un aumento de la presión arterial pulmonar.

La hipertensión pulmonar secundaria al tromboembolismo pulmonar crónico es una enfermedad progresiva y letal porque no hay un tratamiento médico efectivo. La supervivencia a los 5 años en pacientes con una presión arterial pulmonar superior a 40 mm Hg, sin tratamiento quirúrgico, se ha demostrado en un 30% y sólo el 10% cuando la presión excede de 50 mm de Hg ¹¹⁸. El tratamiento de elección es una tromboendarterectomía quirúrgica. Está indicada en pacientes sintomáticos y que tienen una afectación hemodinámica e hipoxemia, en reposo o con el ejercicio. Pero sobre todo, está indicada cuando la mayoría de los trombos son proximales, afectando a las arterias principales, lobares o primeras segmentarias. Los trombos más distales no son accesibles. Por tanto, es importante determinar la cantidad de trombos accesibles y su repercusión hemodinámica previamente a la cirugía. La mortalidad de este tratamiento varía de un 5-24%, pero en la mayoría de los pacientes provoca una mejoría substancial de sus valores hemodinámicos, de su estado funcional y de la supervivencia ¹¹⁷. El trasplante pulmonar está indicado sólo en pocos casos cuando la endarterectomía no es posible ¹¹⁴. También se están utilizando tratamientos

con fármacos vasodilatadores en pacientes no quirúrgicos. Tres tipos de fármacos están siendo estudiados: prostanoides (iloprost, epoprostenol), antagonistas del receptor endotelial (bosentan) e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil) ^{119, 120, 121}.

Figura 1.10.

Grandes trombos extraídos por endarterectomía pulmonar. A. Trombo recubierto de intima sin evidencia de trombo agudo (aproximadamente el 70%). B Trombo irregular con material fibroso y en diferentes estadios de organización (aproximadamente el 30%) ¹¹⁴.



1. 6. DIAGNÓSTICO.

Estudios basados en autopsias demuestran que el TEV sigue siendo una enfermedad subestimada en el diagnóstico y que su prevalencia no ha disminuido en las últimas décadas. Hay evidencias de que la EP es la causa más frecuente de las muertes que se producen sin un diagnóstico en pacientes hospitalizados ²⁵. Entre el 55-70% de las muertes producidas por la EP, se producen sin ser diagnosticadas ^{95, 122}. Pero la EP necesita de un diagnóstico y tratamiento rápido, porque como ya hemos comentado, un 30% de los pacientes fallecen si no se tratan, y el 90% de los que fallecen lo hacen en las primeras 24 horas ¹²³.

1.6.1. HALLAZGOS CLÍNICOS.

El diagnóstico clínico es difícil porque la presentación clínica es muy variada e inespecífica. Tanto la EP como la TVP pueden presentarse con una clínica silente, o en cambio, la primera manifestación puede ser una EP fatal. La mayoría de las veces, la EP se presenta con escasos síntomas específicos, que se superponen a la sintomatología presentada por otras patologías cardíacas y pulmonares.

Se piensa que la presentación clínica puede depender de la localización, número, tamaño y cronicidad de los émbolos. Así, se han descrito cinco síndromes clínicos de presentación del TEV, con su correlación patológica como se muestra en la Tabla 1.07. Aunque estos

síndromes pueden coexistir y los pacientes pueden presentar combinaciones de síntomas de más de uno de estos síndromes, o en cambio, pueden mostrar un único síntoma aislado. La presentación clínica de la EP aguda, se agrupa en estos 3 primeros síndromes:

- **Colapso circulatorio**: Se caracteriza por un shock o hipotensión, que se puede acompañar de pérdida de conciencia (síncope). Algunas veces se acompaña de una intensa disnea y de un dolor torácico anginoso. En su correlación patológica, esta presentación clínica se debe a una EP masiva, aunque en pacientes con patología cardiopulmonar previa puede tratarse de una embolia moderada o incluso pequeña. En la exploración hay signos de fallo cardiaco derecho con ingurgitación de la yugular y aumento de la presión venosa yugular. También es habitual una taquicardia y se puede producir cambios en la auscultación cardiaca (incremento del segundo ruido cardiaco y aparición de un tercer o cuarto ruido). La hipotensión es un hallazgo constante en estos pacientes y puede producirse una parada cardiaca. En este grupo de pacientes la mortalidad es muy elevada, entre 25-50%, y además estas muertes se producen en las primeras horas de la EP ^{87, 96}. La frecuencia de este síndrome se estima en un 15% de las embolias pulmonares agudas, aunque sólo el 5% se produce en pacientes sin patología cardiopulmonar asociada (Figura 1.11) ^{25, 124}.
- **Disnea aguda aislada**: La disnea es el síntoma más frecuente en la EP, aproximadamente el 70-80% de los pacientes lo padecen ¹²⁴. Aunque una disnea brusca como único síntoma, tan solo se presenta en el 25%

de los casos. En su correlación patológica, este síndrome es debido a una EP extensa aunque no masiva y no son habituales los infartos pulmonares. A la exploración se suele acompañar de taquipnea (>20 respiraciones/min) y a menudo de taquicardia (>100 latidos/min). También pueden encontrarse alteraciones en la auscultación cardiaca.

- **Dolor torácico v/o hemoptisis:** Este síndrome se asocia a pequeños émbolos que provocan habitualmente una EP periférica más que central y donde son frecuentes los infartos en el parénquima pulmonar. La clínica que presentan estos pacientes es un dolor torácico de características pleuríticas, que se puede acompañar de disnea, tos. Ésta es la forma de presentación más frecuente de la EP (Figura 1.11). En la exploración es posible encontrar taquicardia, taquipnea y en la auscultación pulmonar son habituales las sibilancias. La hemoptisis es un signo menos frecuente que se produce en el 15-20% de las embolias pulmonares y es secundario a un infarto pulmonar ¹²⁵.

La obstrucción completa de pequeñas arterias pulmonares provoca un infarto parenquimatoso que se acompaña de una hemorragia alveolar (y probable hemoptisis) en los 2 primeros días de la embolia. Estos infartos son incompletos y se resuelven a los 2-4 días, en pacientes sanos con una adecuada función cardiaca y circulación bronquial. Pero cuando existen otras enfermedades previas (pulmonares o cardiacas) pueden evolucionar hacia un infarto completo, con necrosis y cicatrización ²⁵. Además los infartos se suelen acompañar de derrames pleurales, incluso, se pueden infectar y cavitarse.

Tabla 1.07.Síndromes clínicos de la presentación del TEV ^{25, 124}.

Síndromes clínicos	Correlación patológica	Diagnóstico diferencial
Colapso circulatorio (Shock o síncope)	EP masiva	Infarto miocardio, shock cardiogénico, taponamiento cardiaco, hipovolemia, sepsis, anafilaxis, neumotórax a tensión, disección de aorta, rotura aneurisma aórtico...
Disnea aguda aislada, sin causa	EP aguda submasiva	Asma, edema pulmonar, isquemia cardiaca, arritmia, síndrome carcinoide, feocromocitoma...
Dolor torácico pleurítico +/- hemoptisis	EP aguda no masiva con infarto pulmonar	Carcinoma bronquial, bronquiectasias, neumonía, neumotórax, pericarditis, fractura costal ...
Disnea progresiva de comienzo reciente	Hipertensión pulmonar por EP crónica	Asma, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión pulmonar primaria, EPOC, pericarditis constrictiva...
Hinchazón y dolor en piernas	TVP	Celulitis, trauma, hematoma, flebitis superficial, lesión muscular, linfangitis, reflujo venoso, eritema nodoso...

En general, los síntomas más frecuentes de la EP aguda son la disnea (70-84%) que suele aparecer de forma brusca, y el dolor torácico (50-76%) casi siempre de características pleuríticas. Otros síntomas menos habituales son la tos (40-50%) y la hemoptisis (13-20%). En la exploración física los signos más frecuentes son la taquipnea (70-85%) y la taquicardia (40-58%). En la auscultación cardiopulmonar puede hallarse sibilancias, un segundo ruido cardiaco fuerte, y menos frecuentemente un tercer o cuarto ruido, roce pericárdico ^{26, 124, 125, 126}.

Figura 1.11.

Frecuencia relativa de los síndromes clínicos asociados con la EP ^{25, 125}.



Los pacientes con TVP presentan habitualmente una hinchazón gradual de la pierna, con dolor e impotencia funcional. En la exploración la pierna puede estar caliente y presentar rubefacción. También puede observarse un aumento de la circulación superficial y el signo de Homan en la flexión dorsal del pie. No obstante, el diagnóstico diferencial en estos pacientes sintomáticos es amplio como se muestra en la Tabla 1.07. Además no podemos olvidar que la mitad de los pacientes con TVP pueden estar asintomáticos.

En resumen, las manifestaciones clínicas en el TEV pueden ser muy diversas y, sobre todo, inespecíficas. Pero estos hallazgos clínicos junto a la indagación y conocimiento de los factores de riesgo, deben llevar a la sospecha de que nos encontramos ante un episodio de TEV.

1.6.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Existen varias pruebas complementarias y datos de laboratorio que nos pueden orientar hacia el diagnóstico.

Radiografía de Tórax.

Las anomalías en la radiografía (Rx) simple de tórax son frecuentes en la EP (hasta el 80% en estudios prospectivos), pero no son específicas ni están siempre presentes^{86, 127}. Principalmente la Rx de tórax es útil para descartar otras patologías que pueden simular una EP, como una insuficiencia cardíaca congestiva, neumonía, neumotórax, tumor pulmonar...

También es necesaria para la valoración de la gammagrafía de ventilación-perfusión.

Los signos radiológicos más frecuentes que se pueden encontrar en la EP son: atelectasias, pequeñas condensaciones pulmonares distales, derrames pleurales y elevaciones diafragmáticas. En la Tabla 1.08 se muestran los hallazgos radiológicos y su frecuencia ¹²⁸.

Tabla 1.08.

Signos radiológicos en la Rx simple de tórax, en pacientes con EP, sin enfermedad pulmonar asociada ¹²⁸. *Diferencia significativa siendo más frecuente en pacientes con EP. **Diferencia significativa siendo menos frecuente en pacientes con EP.

Signo Radiológico	Frecuencia (%)
Atelectasias o anomalías en el parénquima pulmonar	68 *
Derrame pleural	48 *
Condensación de base pleural (Joroba de Hampton)	35 *
Elevación diafragmática	24
Disminución de la vascularización pulmonar	21 *
Dilatación proximal de los vasos pulmonares	15
Cardiomegalia	12
Defecto focal de vasos pulmonares (Signo de Westermark)	7
Edema pulmonar	4 **

Las alteraciones radiológicas se producen con mayor frecuencia cuando sucede un infarto pulmonar y hemorragia ¹²⁹. La obstrucción completa de una pequeña arteria pulmonar provoca un aumento de la presión, proximal al émbolo, y una falta de flujo distal. Esto genera una serie de consecuencias, como un cese en la producción de surfactante y una liberación de mediadores inflamatorios. Las atelectasias pulmonares pueden ser debidas a la falta de surfactante, a la broncoconstricción (por probables mecanismos inflamatorios) y a la presencia de hemorragias alveolares. Los sangrados alveolares se producen en los primeros días de la EP y son los responsables también de las pequeñas condensaciones e infiltrados parenquimatosos. Característicamente estas lesiones desaparecen completamente a los 2-4 días, en pacientes con una buena función cardiaca y pulmonar. Pero en pacientes con enfermedad cardiopulmonar preexistente, pueden evolucionar a verdaderos infartos parenquimatosos, con necrosis y cicatrización. En estos casos, persisten las alteraciones radiológicas por la evolución de los infiltrados hacia tractos fibrosos cicatriciales ²⁵.

Los derrames pleurales se identifican en la Rx de tórax, aproximadamente en el 50% de los pacientes con EP, aunque su frecuencia se ha observado que es superior en TC (57%) y en ecografía transtorácica (70%) ^{25, 130}. Los derrames habitualmente son pequeños y unilaterales. El análisis del líquido pleural no ha resultado útil, ya que puede corresponder a un exudado o trasudado. Además macroscópicamente puede ser un líquido claro, amarillo, ligeramente sanguinolento o hemático. El mecanismo fisiopatogénico por el cual se produce el derrame pleural en la EP, puede ser debido a dos causas principalmente. La primera está en relación con el

aumento de la permeabilidad de los vasos en el parénquima pulmonar, debido a la isquemia y a los mediadores inflamatorios. Aproximadamente el 20% del líquido pasa al espacio intersticial y cuando se satura la capacidad de drenaje linfático, se produce el derrame pleural. El segundo mecanismo que contribuye al derrame pleural, es un incremento de la presión capilar en la pleura parietal y en el sistema venoso (en el que drena el sistema linfático), que impide el drenaje del líquido pleural ²⁵.

Algunos hallazgos radiológicos están asociados con el aumento de la presión arterial pulmonar. La distensión de las arterias pulmonares proximales y la cardiomegalia, se producen con niveles de presión arterial pulmonar superiores a los que tienen lugar en los infartos pulmonares, atelectasias o derrames pleurales ¹³¹.

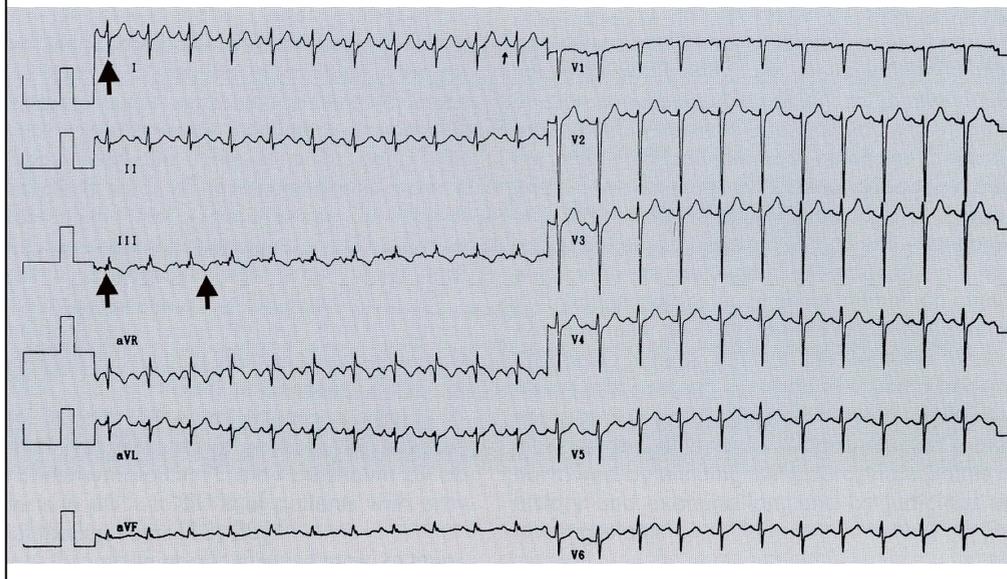
No obstante, una Rx de tórax normal no sólo no descarta una EP, sino que además, en un paciente con disnea aguda e hipoxia aumenta la probabilidad de tener una EP (Figura 1.11) ^{124, 132}.

Electrocardiograma.

Las alteraciones en el electrocardiograma (ECG) son frecuentes en la EP. El ECG es una parte esencial en la valoración de los pacientes que se presentan con dolor torácico, disnea o shock. En ocasiones, es la primera prueba que se obtiene en estos pacientes y puede aportar información de una enfermedad cardíaca (infarto miocardio, enfermedad pericárdica) o puede sugerir el diagnóstico de EP.

Figura 1.12.

ECG en paciente con EP masiva, mostrando una taquicardia sinusal y un clásico patrón $S_1Q_3T_3$ ¹²⁸.



El hallazgo más frecuente en la EP es una taquicardia sinusal. Otras taquiarritmias son poco frecuentes, aunque la fibrilación auricular secundaria a la EP se ha observado en el 4-18%¹²⁸. Las alteraciones en el ECG son más frecuentes cuando la EP es masiva. Los hallazgos que se consideran más sugestivos son: hipertrofia y sobrecarga de cavidades derechas, inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas y el clásico patrón $S_1Q_3T_3$, que es raro pero indicativo de hipertensión pulmonar (Figura 1.12). Todos estos signos que son inespecíficos, adquieren valor cuando se presentan como cambios transitorios del ECG basal.

Gasometría arterial.

La gasometría es otra prueba complementaria, muy importante en la valoración de los pacientes con EP. Permite confirmar la hipoxia ante la clínica más habitual del paciente: disnea con taquipnea e hiperventilación. Los hallazgos habituales en la gasometría son una disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) y unos valores normales o bajos de la presión parcial del dióxido de carbono (PaCO_2). En los estudios prospectivos PIOPED¹³³ y PISA-PED¹³⁴, más del 80% de los pacientes presentaron valores inferiores a 80 mmHg de PaO_2 , con hipocapnia. Estas alteraciones en la gasometría están relacionadas con el tamaño del émbolo, la extensión de la oclusión, el tiempo transcurrido y la situación cardiopulmonar previa.

Se piensa que la hipoxemia resultante es debida a un incremento del espacio “muerto” en el alveolo, a un shunt derecho-izquierdo, a un desbalance en la ventilación/perfusión y a un bajo nivel de oxígeno venoso. En cambio, debido a la buena difusión del dióxido de carbono en el pulmón, no aumenta la PaCO_2 en la circulación sistémica e incluso puede disminuir si el paciente presenta una taquipnea importante. Para algunos autores estas alteraciones en los gases no pueden explicarse, solamente, sobre la base de un mecanismo obstructivo en la red vascular. Probablemente también influyen los mecanismos inflamatorios causados por la EP, provocando una disfunción en el surfactante, en la permeabilidad de los vasos y provocando un shunt intrapulmonar funcional²⁵.

Se ha observado que el grado de hipoxia presenta cierta correlación, con la extensión de la EP mostrada en la gammagrafía de ventilación-

perfusión, con el grado de obstrucción en la angiografía y con la presión arterial pulmonar ^{25, 124}.

Una hipoxia como hallazgo aislado sin enfermedad cardiopulmonar previa y sin otra causa que la explique, obliga a descartar una EP. También la hipoxia puede ser el único hallazgo en la EP crónica. No obstante, una normal PaO_2 y PaCO_2 no descarta una EP, sobre todo, las embolias pulmonares periféricas y poco extensas (Figura 1.11) ¹³⁵.

Dímeros-D.

El trombo es una estructura dinámica, en la cual hay una actuación constante del sistema de la fibrinólisis en su superficie. La enzima principal de la fibrinólisis, la plasmina, provoca la ruptura de los trombos organizados de fibrina generando unos productos de degradación. Entre estos productos se encuentra el dímero-D, que corresponde a dos fragmentos D, unidos por un enlace covalente (generado por el factor XIIIa de la coagulación). El dímero-D circulante, es metabolizado en el hígado.

La presencia del dímero-D en la sangre, indica la existencia de trombos organizados de fibrina en el organismo. Se ha demostrado que se encuentra elevado en los pacientes con TEV (tanto en la TVP como en la EP). Pero el dímero-D, desafortunadamente, se encuentra elevado en el plasma en multitud de situaciones clínicas como tumoraciones malignas, infecciones, sepsis, embarazo y sobre todo, después de la cirugía o los traumatismos.

Existen diversos métodos de determinación del dímero-D plasmático. La mayoría utilizan anticuerpos monoclonales, y pueden dividirse en ⁸⁶:

- Cuantitativas, basadas en técnicas de
 - ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays)
 - Turbidimétricas (Liatest, Tinaquant, Plus)
- Cualitativas
 - Aglutinación en látex
 - Aglutinación de hematíes (SimpliRED)
 - Inmunocromatografía...

En general, estos test de determinación del dímero-D han demostrado una sensibilidad entre el 85-98% en el TEV, pero las técnicas de ELISA son las que han mostrado una mayor sensibilidad, superior al 98%. En cambio, la especificidad es baja, entre el 30-70% ^{136, 137}. Además, en pacientes mayores de 80 años no resultan útiles porque tan solo en un 10% de los pacientes los niveles no están elevados ¹³⁸.

En la actualidad se recomienda establecer la probabilidad clínica previamente, siendo útil la determinación de los dímeros-D en los pacientes con baja probabilidad, pero en cambio no son útiles cuando la probabilidad clínica es alta ¹³⁹.

Troponina cardiaca I y péptido natriurético.

Estos marcadores bioquímicos, han surgido en los últimos años como herramientas prometedoras en la estratificación de los pacientes con EP ^{140, 141}. Algunos estudios recientes indican que los pacientes con valores normales de troponina o péptido natriurético, tienen una supervivencia excelente cuando son tratados de la forma habitual ¹⁴². En cambio, una elevación de la troponina cardiaca I, se asocia a una mayor mortalidad y mayores complicaciones clínicas en el curso de la enfermedad ¹⁴³. No obstante más estudios son necesarios para determinar la importancia de estos marcadores y valorar su utilidad en la detección de pacientes de mayor riesgo que puedan beneficiarse de tratamientos más agresivos como la fibrinólisis.

1.6.3. PROBABILIDAD CLÍNICA.

Al igual que ocurre con la clínica, las pruebas complementarias que acabamos de describir, pueden orientar pero no pueden confirmar el diagnóstico pues son muy poco específicas. Pero basándose en algunas de las pruebas complementarias, en la clínica y en los factores de riesgo, se ha establecido modelos de probabilidad clínica para la EP. Algunos de estos modelos se han realizado de forma empírica, como en el estudio PIOPED ¹³³ o en el estudio McMaster ¹⁴⁴. En estos estudios se establecieron tres categorías (baja, intermedia o alta probabilidad), basándose en la historia del paciente, exploración clínica, Rx de tórax, ECG, gasometría o pletismografía de las piernas. La prevalencia de EP en cada una de estas categorías de probabilidad clínica (demostrada por la angiografía pulmonar en los pacientes con gammagrafía V/P anormal), fue del 15%, 38% y 79%

en el estudio McMaster¹⁴⁴ y del 9%, 30% y 68% en el estudio PIOPED¹³³. Otros estudios^{134, 145} también han establecido estas categorías de forma empírica, pero algunos autores han intentado establecer unos modelos clínicos estandarizados. Los dos modelos más utilizados son:

- **Probabilidad Clínica de Wells et al.**¹⁴⁶. Estos autores utilizan los síntomas y los signos clínicos, la existencia de factores de riesgo y la presencia de un posible diagnóstico alternativo que explique la clínica del paciente, para establecer tres categorías de baja, moderada y alta probabilidad. Muestran una prevalencia de EP del:
 - 2% en los pacientes con baja probabilidad (el 40% del total)
 - 19% en moderada probabilidad (52% de los pacientes)
 - 50% en la categoría de alta probabilidad (8% de los pacientes).

Esta escala consiste en 7 variables ponderadas y es reproducible. Ha sido validada en pacientes ambulatorios y hospitalizados, aunque ha recibido críticas porque contiene una variable subjetiva (que la EP sea la primera posibilidad diagnóstica) que puntúa fuertemente en la escala⁸⁶. También, ha sido utilizada en combinación con técnicas de cuantificación de dímero-D y ha demostrado su eficacia excluyendo la EP con seguridad, en los pacientes con una baja probabilidad clínica y un resultado negativo en el test del dímero-D (valor predictivo negativo del 99%)¹³⁹. Recientemente, ha sido utilizada en combinación con la tomografía computarizada multicorte, en el estudio PIOPED II¹⁴⁷.

Tabla 1.09.

Modelo de Wells et al. ¹⁴⁶ para determinar la probabilidad clínica de EP.

Variables	Puntos
Signos y síntomas de TVP	3
Diagnóstico alternativo menos probable que la EP	3
Taquicardia (>100 latidos/min)	1,5
Inmovilización o cirugía en las últimas 4 semanas	1,5
Antecedentes de TVP o EP	1,5
Hemoptisis	1
Malignidad (en los últimos 6 meses)	1

Probabilidad Clínica	Total Puntos
Alta	> 6
Moderada	2 a 6
Baja	< 2

- **Probabilidad clínica de Wicki et al. ¹⁴⁸**. Estos autores valoran los hallazgos clínicos (signos y síntomas), los factores de riesgo y las alteraciones en la Rx de tórax y en la gasometría, para determinar las variables que más influyen en el diagnóstico final, sobre una muestra de 296 pacientes con EP. Así, realizan un modelo de probabilidad clínica basado en 8 variables objetivas (Tabla 1.10), con una prevalencia de EP del:
 - o 10% en pacientes con baja probabilidad (el 49% del total de pacientes)
 - o 38% en moderada probabilidad (44% de los pacientes)
 - o 81% en la categoría de alta probabilidad (6% de los pacientes).

Tabla 1.10.

Clasificación (Escala de Ginebra¹⁴⁸) para determinar la probabilidad clínica de EP.

Variables	Puntos
Edad	
60-79	+1
>80	+2
Antecedentes de TVP o EP	+2
Reciente cirugía (<1 mes)	+3
Taquicardia (>100 latidos/m)	+1
PaO₂	
< 6,5 (<48,7 mm Hg)	+4
6,5-7,99 (48,7-59,9 mm Hg)	+3
8-9,49 (60-71,2 mm Hg)	+2
9,5-10,99 (71,2-82,4 mm Hg)	+1
PaCO₂	
< 4,8 (36 mm Hg)	+2
4,8-5,19 (36-38,9 mm Hg)	+1
Rx Tórax	
Atelectasias parenquimatosas	+1
Elevación del hemidiafragma	+1

Probabilidad Clínica	Total Puntos
Alta	> 8
Moderada	5 a 8
Baja	< 5

Esta escala es reproducible y se ha validado en el área de urgencias. No obstante, tiene el inconveniente de conferir un importante peso a la gasometría arterial, que muchas veces está artefactada (por diversas razones) en los servicios de urgencias de nuestros hospitales⁸⁶.

1.6.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

La probabilidad clínica, las pruebas complementarias y la determinación de los dímeros-D pueden ser suficientes para descartar una EP o una TVP (baja probabilidad clínica y dímero-D negativo), pero en la mayoría de pacientes son necesarias otras pruebas radiológicas y/o de medicina nuclear para confirmar o descartar la enfermedad.

Angiografía pulmonar.

La angiografía pulmonar se ha considerado la prueba de referencia (*Gold Standard*) en la EP. Esta técnica se desarrolló sobre los años 70 y fue considerada como un método seguro y eficaz en el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de EP. En los primeros estudios realizados en los años 70 y 80, la mortalidad y el número de complicaciones era considerablemente superior a la que presenta en la actualidad. En la década de los 90, con el desarrollo de catéteres de introducción, de un mayor número de guías y catéteres, de equipos de imagen más rápidos, de la implantación de la sustracción digital y de contrastes más seguros (no iónicos), disminuyó la morbilidad y mortalidad de esta técnica (Tabla 1.11).

La angiografía pulmonar tiene una sensibilidad del 75-100% y una especificidad del 96-100% ¹⁵⁹, pero en las arterias subsegmentarias la opacificación de los vasos es insuficiente, y esto provoca que la concordancia interobservador sea baja, incluso, con la utilización de la arteriografía selectiva ⁸⁶.

En la actualidad, la arteriografía con sustracción digital permite obtener estudios más cómodos y rápidos, y realizada de forma selectiva permite visualizar pequeños émbolos pulmonares. No obstante, es una técnica invasiva que presenta una tasa de complicaciones del 0,5% y una mortalidad del 0,1-0,2% (Tabla 1.11). Entre sus complicaciones se encuentran lesiones y perforaciones de grandes vasos o del corazón, arritmias cardiacas, EP (por liberación de trombos en vena cava o venas pélvicas), alteraciones hemodinámicas o respiratorias. Además esta técnica requiere de personal especializado y de un material de elevado coste. Por estas razones y por el desarrollo de otras técnicas diagnósticas no invasivas, se tiende a utilizar cada vez en menos casos.

Tabla 1.11.

Complicaciones graves y mortalidad, en la angiografía pulmonar realizada en pacientes con sospecha de EP. Estudios publicados antes y después de 1990.

Publicación	Año	Pacientes	Muertes	Morbilidad
Antes de 1990				
Dalen et al. ¹⁴⁹	1971	367	1	4
Sasahara et al. ¹⁵⁰	1973	310	0	6
Bell et al. ¹⁵¹	1976	176	1	2
Mills et al. ¹⁵²	1980	1350	3	36
Total		2203	(0,2%) 5	(2,1%) 48
Después de 1990				
Stein et al. ¹⁵³	1992	1111	5	9
Van Rooy et al. ¹⁵⁴	1995	211	0	0
Hudson et al. ¹⁵⁵	1996	1434	0	4
van Beeek et al. ¹⁵⁶	1996	150	0	3
Zuckerman et al. ¹⁵⁷	1996	547	0	5
Nilsson et al. ¹⁵⁸	1998	707	0	1
Total		4160	(0,12%) 5	(0,5%) 22

Flebografía.

La flebografía también es la prueba de referencia de la trombosis venosa tanto en el miembro superior como en el miembro inferior. Pero son muchas las causas que han limitado su uso general. Al igual que la angiografía pulmonar, es una técnica invasiva con posibles complicaciones. Además, la prueba resulta inadecuada para el diagnóstico en el 10-20% de los pacientes ¹²⁸. Es una técnica que requiere experiencia para realizarla e interpretarla adecuadamente.

La flebografía del miembro inferior se realiza con la inyección de contraste en una vena dorsal del pie, rellenándose progresivamente y de forma ascendente, las venas de la pierna, femorales e iliacas. Aunque no siempre se consigue un adecuado relleno de los vasos venosos que originan falsos positivos y también falsos negativos. La flebografía se ha visto reemplazada por la ecografía y el doppler.

Gammagrafía Ventilación / Perfusión (V/P).

La gammagrafía pulmonar consiste en dos exploraciones: la perfusión y la ventilación pulmonar. La perfusión proporciona una representación visual del flujo sanguíneo en los vasos pulmonares. Se realiza introduciendo en la circulación pulmonar partículas biodegradables de tamaños apropiados y capaces de transportar un radiofármaco. En la actualidad se utilizan macroagregados de albúmina formando microesferas, marcadas con un radiofármaco. La presencia de émbolos en la circulación pulmonar provoca defectos en la distribución homogénea del fármaco.

La ventilación se realiza con diferentes gases radiactivos (Xenón, Kriptón) o aerosoles marcados. El gas es transportado por el árbol bronquial hasta los alvéolos consiguiendo en un parénquima sano, una distribución homogénea en ambos pulmones. El estudio de ventilación se realiza cuando previamente el estudio de perfusión ha mostrado defectos en su distribución pulmonar. Los defectos de perfusión provocados por los émbolos no mostrarán defectos en el estudio de ventilación, mientras que los defectos de perfusión no vasculares (enfisema, derrames pleurales, cardiomegalia...) mostrarán defectos de ventilación concordantes.

La gammagrafía de V/P se estableció como la prueba diagnóstica de elección en la EP, a partir de un estudio prospectivo de nivel 1 publicado en 1990: el estudio PIOPED ¹³³. Este estudio se realizó en 6 centros con 5.587 pacientes y estableció unos criterios y categorías en la interpretación de la gammagrafía (Tabla 1.12). La categoría de *alta probabilidad* presenta una especificidad muy elevada del 97%, pero engloba a menos de la mitad (41%) de los pacientes con EP. Tan solo se puede descartar la EP en la categoría *normal/casi normal*, puesto que el 98% de los pacientes con EP se encuentran entre las categorías de *alta, intermedia y baja probabilidad* (Tabla 1.13). Así, la gammagrafía pulmonar confirma la EP en la categoría de *alta probabilidad* con una especificidad del 97%, y descarta la EP en la categoría de *normal/casi normal* con una sensibilidad del 98% (Tabla 1.13). Pero el principal problema de la gammagrafía se encuentra, en que el 70-75% de los pacientes con sospecha de EP en el estudio PIOPED, se encuentra en las categorías de *intermedia y baja probabilidad*, donde no es

posible confirmar ni descartar la enfermedad, siendo necesarias otras pruebas diagnósticas.

Tabla 1.12.

Categorías en la interpretación de la gammagrafía, según el estudio PIOPED¹³³.

ALTA PROBABILIDAD
Dos o más defectos de perfusión segmentarios grandes (> 75% de un segmento), sin anomalías concordantes en ventilación o Rx de tórax, 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 Rx de tórax
PROBABILIDAD INTERMEDIA
No clasificada en las otras categorías (normal, baja, muy baja o alta probabilidad)
En el límite entre la alta y la baja probabilidad
Dificultad en categorizar como baja o alta probabilidad
BAJA PROBABILIDAD
Defectos de perfusión no segmentarios (por ejemplo provocados por pequeños derrames, cardiomegalia, elongación aórtica, elevación diafragmática)
Único defecto de perfusión mediano no concordante y con Rx de tórax normal
Algún defecto de perfusión con una sustancialmente grande anomalía en la Rx de tórax
Grande o mediano defecto de perfusión segmentario que afecte no más de 4 segmentos en un pulmón y no más de 3 segmentos en una región pulmonar, con defectos en la ventilación concordantes de igual o mayor tamaño y una Rx de tórax normal o con anomalías más pequeñas que los defectos de perfusión
Más de 3 pequeños defectos de perfusión segmentarios (< 25% de un segmento) con una Rx de tórax normal
MUY BAJA PROBABILIDAD
3 o menos, pequeños defectos de perfusión segmentarios (< 25% de un segmento) con una Rx de tórax normal
NORMAL
Sin defectos de perfusión
Defectos de perfusión exactamente del mismo tamaño que en la Rx de tórax

Tabla 1.13.

Resultados de la gammagrafía V/P en el estudio PIOPED ¹³³ al compararlos con la angiografía pulmonar.

Categoría	Sensibilidad %	Especificidad %
Alta probabilidad	41	97
Alta o intermedia	82	52
Alta, intermedia o baja probabilidad	98	10

Las diferentes categorías en la valoración de la gammagrafía han ido variando en el tiempo. Los primeros criterios para el análisis de la gammagrafía V/P fueron realizados por Biello et al. ¹⁶⁰ en 1979, basándose en un análisis retrospectivo de 146 pacientes. El estudio McMaster ¹⁴⁴ en 1985, fue el primer gran estudio prospectivo que comparaba la angiografía pulmonar con la gammagrafía V/P, aunque no siguió los criterios gammagráficos descritos por Biello et al. Posteriormente al estudio PIOPED, también se han establecido cambios en los criterios (Tabla 1.14). Esto se ha debido, a que se ha considerado un error del estudio PIOPED incluir en la categoría de *baja probabilidad*, un único defecto de perfusión mediano y no concordante con la ventilación. Además el estudio PIOPED establece una categoría de *muy baja probabilidad*, pero no la incluye en el análisis final, agrupándola mayoritariamente a la *categoría normal/casi normal* (dependiendo de la valoración de los 2 lectores) ¹⁵⁹. Los criterios revisados de PIOPED, descritos en 1994 por Sostman et al. ¹⁶¹, son los más utilizados en la actualidad.

Tabla 1.14.

Criterios revisados de PIOPED, para el análisis de la gammagrafía V/P ¹⁶¹.

ALTA PROBABILIDAD (80%)
Al menos 2 grandes defectos segmentarios en la perfusión no concordantes en la ventilación Defectos múltiples medianos (25-90% de un segmento) o grandes, no concordantes con ventilación ni en Rx de tórax Un defecto de perfusión sustancialmente mayor que la anomalía en la Rx de tórax
PROBABILIDAD INTERMEDIA (20-79%)
De 1 moderado a 2 grandes defectos de perfusión segmentarios no concordantes en ventilación 1 defecto concordante en ventilación perfusión con una Rx de tórax normal Dificultad en categorizar como alta o baja probabilidad
BAJA PROBABILIDAD (<20%)
Defectos de perfusión no segmentarios (cardiomegalia, elongación aórtica, elevación diafragmática, ensanchamiento hiliar) Defecto de perfusión con mayor alteración en la Rx de tórax Defectos de perfusión con mayor alteración en la ventilación y con Rx normal Pequeños defectos de perfusión con Rx de tórax normal
NORMAL
Sin defectos de perfusión Defecto de perfusión de igual tamaño que la alteración vista en la Rx de tórax

Característicamente la EP provoca defectos de perfusión regionales o segmentarios con ventilación no alterada, es decir, defectos no concordantes en V/P. Es importante para la valoración de la prueba, realizar todas las proyecciones y conocer sus alteraciones habituales:

- La proyección posterior hace que el corazón puede dar lugar a defectos en el margen medial izquierdo especialmente cuando hay

cardiomegalia. Además de que los ángulos costofrénicos son poco visibles.

- La proyección anterior presenta un defecto central debido al corazón y también los ángulos costofrénicos son poco visibles. Además las mamas en mujeres, pueden simular hipoactividad en las bases pulmonares.
- Las proyecciones laterales superponen la actividad del pulmón contralateral pudiendo pasar desapercibidos pequeños defectos de perfusión. Pueden presentar hipoperfusión central por los hilios pulmonares o en campos superiores por interposición de los hombros.
- Las proyecciones oblicuas valoran mejor los ángulos costo-diafragmáticos.

Una variante de la normalidad es, la hipoperfusión del vértice derecho por el lóbulo de la ácigos. En pacientes obesos, puede observarse un volumen pulmonar disminuido y una ausencia de ángulos costofrénicos. Además, existen algunos procesos que pueden alterar la imagen normal sin que existan trastornos reales de la perfusión como son:

- Cardiomegalia
- Dilatación o elongación de aorta
- Dilatación de ventrículo izquierdo
- Elevación o eventración diafragmática
- Pectus excavatum
- Cifoescoliosis

También hay que considerar las alteraciones o patologías en el parénquima pulmonar (enfisema, carcinoma broncopulmonar, condensaciones pulmonares, hipertensión pulmonar...). Esto indica la necesidad de una Rx de tórax reciente al valorar tanto la prueba de perfusión como de ventilación.

Ecografía.

En la actualidad, la ecografía venosa compresiva (Modo B), la ecografía dúplex y la ecografía doppler son las técnicas más utilizadas para detectar la TVP. Aunque ni la ecografía dúplex ni la doppler han demostrado superioridad a la ecografía compresiva ⁸⁶. La sensibilidad de la prueba es superior en los casos de TVP sintomática que en los casos de búsqueda de una TVP asintomática como camino indirecto al diagnóstico de una EP. En pacientes con una EP diagnosticada, estudios que han realizado flebografías bilaterales ascendentes han detectado hasta el 60-75% de TVP, frente al 50% en estudios que han realizado ecografía en venas proximales ¹³⁶.

La ecografía es una técnica que ha demostrado una sensibilidad y especificidad elevada (> 90%) en la TVP proximal sintomática ¹⁵⁹. En cambio, la sensibilidad de la ecografía en las venas de la pantorrilla es mucho menor, además de más costosa y difícil de realizar. Algunos estudios realizados en la TVP sintomática distal aislada, han demostrado una sensibilidad del 73-87% ^{162, 163}.

No obstante, la ecografía en sus diversas modalidades (modo B, dúplex o doppler) es la técnica de referencia en la actualidad de la TVP. Además en los últimos años, se está incluyendo en el algoritmo diagnóstico de la EP con el objetivo de conseguir un diagnóstico no invasivo que prescinda o disminuya el número de angiografías y flebografías ¹⁶⁴. Son numerosos los estudios que la incluyen en el algoritmo diagnóstico en combinación, con la probabilidad clínica, con la determinación de Dímero-D, con la gammagrafía o con la tomografía computarizada.

Tomografía computarizada.

Las primeras publicaciones sobre la utilidad de la tomografía computarizada (TC), en la visualización de los defectos de repleción en las arterias pulmonares producidos por la EP, se realizaron a principios de los años 80 utilizando la TC convencional ^{165, 166}. Pero la utilidad de esta técnica diagnóstica, no se produjo hasta la introducción de la TC helicoidal a principios de los años 90. Remy-Jardin et al. ¹⁶⁷ en 1992, publicaron el primer estudio prospectivo comparando los resultados de la TC helicoidal con la angiografía pulmonar. Posteriormente otros estudios ¹⁶⁸⁻¹⁷³, utilizando TC helicoidal con colimaciones (grosor de los cortes) finas de 7 y hasta 5 mm, demostraron una especificidad del 90-95%, y una sensibilidad alrededor de un 90%, en el diagnóstico de la EP central, hasta las arterias segmentarias, pero variable entre un 60-85% en la valoración de las arterias subsegmentarias.

Los nuevos avances técnicos en la TC, sobre todo con los equipos de TC multicorte (TCMC), han permitido realizar los estudios de arterias pulmonares mucho más detallados, utilizando colimaciones de hasta 1 mm, y alcanzando una sensibilidad hasta arterias subsegmentarias superior al 90% en algunos estudios ^{174, 175}. Los avances en la tecnología de la TC consiguen que los estudios se realicen cada vez en menos tiempo y sobre todo, con un grosor de corte (colimación) menor. También disminuyen los artefactos de movimiento, los fenómenos de volumen parcial y otros «pitfalls» en el diagnóstico por TC de la EP ¹⁷⁶. Todo esto, permite un estudio más detallado de las arterias pulmonares, no sólo de vasos de gran tamaño, sino también de vasos segmentarios y subsegmentarios. Así, se ha producido un importante aumento de la especificidad y sobre todo de la sensibilidad de esta prueba. La especificidad utilizando colimaciones de 1 o 2 mm es de un 95%, similar a la angiografía pulmonar o a la categoría de *alta probabilidad* de la gammagrafía V/P. La sensibilidad ha pasado de ser relativamente baja (60-85%) en los estudios de TC helicoidales, hasta más de un 90% en los estudios de TCMC, cuando se estudian hasta las ramas subsegmentarias.

Pero además, la TCMC permite estudiar las venas de los miembros inferiores y también las venas pélvicas para descartar la TVP, utilizando el contraste del estudio pulmonar realizado previamente. Esta venografía de miembros inferiores por TCMC presenta una sensibilidad y especificidad similar a la ecografía ^{177, 178, 179, 180}. Así, la TCMC permite estudiar al mismo tiempo y sin necesidad de inyectar más contraste intravenoso, las arterias

pulmonares para confirmar o descartar la EP, y las venas pélvicas y de miembros inferiores para confirmar o descartar la TVP.

Además ofrece importantes ventajas, puesto que la patología pulmonar previa no altera su eficacia diagnóstica a diferencia de la gammagrafía V/P ¹⁸¹, y también puede aportar entre el 25-45% de los diagnósticos alternativos ^{182, 183}. Otra importante ventaja, es la disponibilidad de la técnica. Hasta ahora el diagnóstico de la EP ha requerido de varias pruebas, y algunas como la angiografía y la gammagrafía no disponibles, en ocasiones, las 24 horas. Esto provoca un retraso en el diagnóstico y crea la necesidad de anticoagular a los pacientes desde la sospecha clínica, a pesar de la elevada morbilidad de los tratamientos de anticoagulación. La TCMC en la actualidad, está disponible en la mayoría de nuestros hospitales las 24 horas del día, lo cual permite una mayor rapidez en el diagnóstico de la EP.

No obstante, la sensibilidad de la TCMC al incluir los vasos subsegmentarios es variable (entre un 70%-100%) en los diferentes estudios publicados ^{147, 174, 175, 184, 185}. Ésta es la causa principal por la que la TCMC todavía no ha remplazado a las otras pruebas en el diagnóstico de la EP, puesto que se requiere de una prueba muy sensible debido a la gravedad de esta enfermedad. Pero en la actualidad se cuestiona la necesidad de tratar a pacientes con EP subsegmentaria aislada sin trombosis venosa ^{186, 187}, debido a las complicaciones del tratamiento de anticoagulación ¹⁵³ (un 3-4%) y al bajo porcentaje de recurrencias que han mostrado estos pacientes en estudios previos ^{188, 189}.

Estudios recientes, han valorado el valor predictivo negativo de la prueba cuando se combina el estudio de las arterias pulmonares con un estudio de los miembros inferiores (por TCMC o ecografía), mostrando valores predictivos negativos superiores al 95% ^{181, 183, 188, 189, 190}. Esto puede suponer que, aunque la sensibilidad de la TCMC no sea tan elevada como en la categoría normal de la gammagrafía o como en la angiografía convencional, un resultado negativo de la prueba permita no tratar a los pacientes cuando no exista trombosis venosa en los miembros inferiores. Es posible que alguna EP subsegmentaria no sea detectada en la prueba, pero sin TVP, el paciente puede no necesitar tratamiento.

Como consecuencia de estas últimas publicaciones y resultados, nos propusimos en el año 2001, realizar un estudio prospectivo para confirmar el valor predictivo negativo de la TCMC y para valorar la seguridad de no anticoagular a los pacientes tras una prueba de TCMC negativa que incluya el estudio de las arterias pulmonares y de las venas de los miembros inferiores.

2. OBJETIVOS

■ **Objetivo principal.**

- Determinar si un resultado negativo en la arteriografía pulmonar y venografía de miembros inferiores por TCMC, es suficientemente seguro para evitar realizar un tratamiento de anticoagulación en los pacientes con sospecha clínica de EP aguda.
- Determinar el valor predictivo negativo de la exploración de TCMC (arteriografía pulmonar + venografía de miembros inferiores) en la EP.

■ **Objetivos secundarios.**

- Evaluar si la venografía por TCMC en los miembros inferiores, realizada adicionalmente con la arteriografía pulmonar, aumenta la sensibilidad de la prueba.
- Comparar la eficacia de la venografía por TCMC en la detección de la trombosis venosa en los miembros inferiores, respecto a la ecografía.
- Valorar si la realización de una TCMC es suficiente como única prueba diagnóstica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo de investigación se basa en un estudio prospectivo realizado en colaboración por los Servicios de Neumología, Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico, en el Hospital la Fe. El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética y Comité de Ensayos Clínicos del hospital. Siguiendo la normativa vigente, todos los pacientes participan voluntariamente siendo informados del estudio y firmando el consentimiento informado (Anexos A y B).

3. 1. SELECCIÓN DE PACIENTES.

La selección de los pacientes se realizó entre agosto del 2001 y noviembre del 2004. Durante este periodo se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con sospecha clínica de EP aguda, tanto en pacientes previamente ingresados en el hospital (por otras causas), como los ingresados desde puertas de urgencias por la sospecha clínica de EP. En nuestro centro, todos los pacientes que acuden a urgencias en los cuales es sospechada una EP, son ingresados para comenzar inmediatamente el tratamiento (si no existe contraindicación) y realizar las pruebas diagnósticas. Los criterios de inclusión han sido:

- Sospecha clínica de EP aguda
- Solicitud de la prueba diagnóstica de TCMC

La realización de la arteriografía pulmonar y venografía de los miembros inferiores por TCMC, en la valoración de estos pacientes con sospecha de EP aguda, es la pieza fundamental de nuestro estudio. Por esto, la realización de la prueba forma parte de los criterios de inclusión y también ha constituido la causa más frecuente de exclusión de pacientes. Los criterios de exclusión establecidos, han sido:

- No aceptación de participar en el estudio.
- No realización de la prueba de TCMC por:
 - alergia al contraste iodado
 - contraindicación de contraste IV (creatinina > 2,5 mg/dl, hipertiroidismo)
 - insuficiencia respiratoria grave que imposibilitara el estudio
 - embarazo.

3. 2. CLÍNICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

De cada paciente incluido en el estudio, han sido recogidos los datos clínicos (signos y síntomas) que originaron la sospecha de EP. Además también se ha recopilado, con la ayuda de una hoja de recogida de datos (Anexo C), los antecedentes, factores de riesgo y resultados de las pruebas complementarias y diagnósticas. Semanalmente, se revisaba la Historia Clínica o la Historia digital (desde finales del 2003), obteniendo y recogiendo estos datos.

Entre los hallazgos clínicos se ha buscado especialmente la presencia o ausencia de: disnea, dolor torácico, hemoptisis, tos, expectoración, fiebre, síncope, shock o signos de TVP. Entre los antecedentes y factores de riesgo se ha investigado sobre traumatismos, inmovilidad o cirugía en el último mes, episodios previos de TEV, cardiopatía (isquémica, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular o flutter), broncopatía (EPOC, fibrosis pulmonar, neumoconiosis o asma), tumoración maligna o toma de estrógenos (anticonceptivos orales, tratamiento sustitutivo). También se han recogido los resultados de las pruebas complementarias, realizadas de urgencias en los pacientes atendidos en puertas de urgencias o de las pruebas realizadas en las últimas 48 horas, en los pacientes ingresados por otras causas. Las pruebas complementarias recogidas han sido:

- **Gasometría:** se han recopilado los valores de
 - la saturación de oxígeno
 - PaO₂
 - PaCO₂
 - bicarbonato
 - pH.

- **Dímero-D:** Valor de la cuantificación del dímero-D en la muestra de sangre venosa. Se ha realizado por una técnica de inmunoensayo automatizada, por turbimetría de partículas de látex fijadas a anticuerpos monoclonales (se describe en el apartado 3.7).

- **Rx de tórax:** Las alteraciones más específicamente buscadas han sido:
 - Derrame pleural
 - Condensaciones parenquimatosas
 - Pequeños infiltrados parenquimatosos periféricos (infartos)
 - Atelectasias
 - Elevación diafragmática

3. 3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

En nuestro estudio hemos introducido la TCMC como la principal prueba diagnóstica en la EP, aunque sin prescindir de las técnicas utilizadas anteriormente en nuestro centro (la gammagrafía V/P y la ecografía de miembros inferiores). Por tanto, a todos los pacientes con sospecha de EP aguda, se les ha realizado:

- a. TCMC
- b. Gammagrafía V/P
- c. Ecografía de miembros inferiores

Estas tres pruebas se han realizado en las primeras 72 horas desde la sospecha clínica de EP. Teniendo en cuenta que estos pacientes son ingresados y tratados con anticoagulación (HNF o HBPM) desde el inicio, debido a la gravedad de esta enfermedad que no permite una demora en el tratamiento, no se han tenido en cuenta los estudios de gammagrafía o

ecografía realizados después de las primeras 72 horas. Esto es debido a que, teóricamente, los estudios realizados posteriormente pueden verse alterados por el tratamiento y esto, invalida sus resultados para ser comparados con la TCMC.

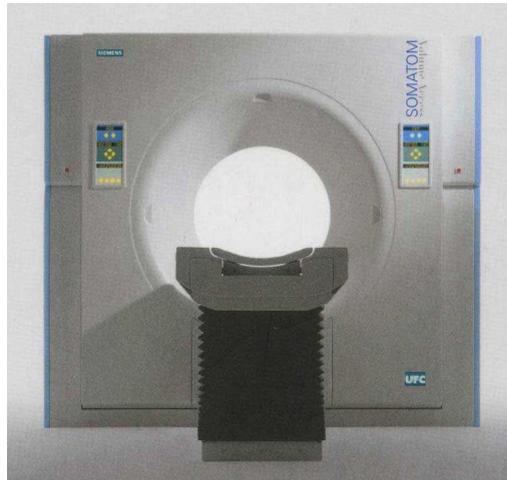
A. Tomografía Computarizada Multicorte.

El estudio de TCMC incluye una arteriografía de las arterias pulmonares y una venografía de los miembros inferiores. Los estudios han sido realizados en dos escáneres multicortes:

- Siemens Somaton (Siemens Medical Systems; Erlangen, Alemania). Es un escáner multicorte con cuatro filas de detectores, que se ha utilizado en los estudios realizados desde agosto del 2001 a diciembre de 2003.
- Siemens Sensation (Siemens Medical Systems; Erlangen, Alemania). Es un escáner multicorte con dieciséis filas de detectores con el que se han realizado los estudios a partir de enero del 2004.

Figura 3.01.

Escáner Siemens Somatom. Es uno de los dos escáneres utilizados en este estudio.

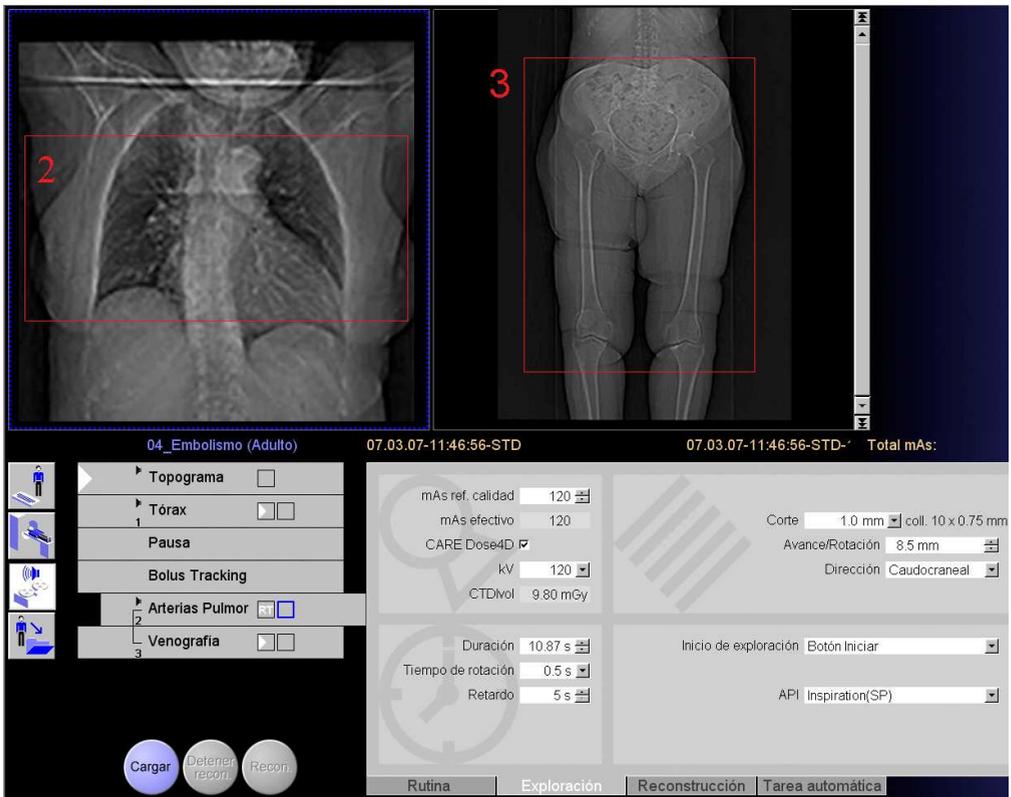


El estudio de tomografía computarizada en estos pacientes se ha protocolizado, para obtener una optimización y normalización de los estudios. El protocolo consta de varias series (Figura 3.02):

1. **Topograma:** Consiste en una radiografía antero-posterior del paciente, realizada en la camilla de exploración del escáner, colocando al paciente en decúbito supino y con los brazos alzados. Esta exploración es necesaria para la planificación de las siguientes series del estudio. Abarca desde los vértices pulmonares hasta las rodillas y es realizada con una baja dosis utilizando 120 KV y 50 mAs.

Figura 3.02.

Consola de exploración del escáner Siemens Sensation, que muestra el protocolo de estudio de los pacientes con sospecha de EP. En la parte superior se expone sobre el topograma, el área explorada en la arteriografía pulmonar (2) y en la venografía de los miembros inferiores (3). En la parte inferior izquierda se pueden observar las diferentes series que se realizan. En la parte inferior derecha se encuentran los datos de la técnica radiológica utilizada en la arteriografía pulmonar.



2. **Tórax:** Previamente al estudio de las arterias pulmonares, realizamos un estudio de TC de tórax, sin la utilización de contraste intravenoso. Esto es necesario, teniendo en cuenta que una gran proporción de estos pacientes no tendrá una EP sino otras patologías pulmonares. Además permite explorar áreas torácicas que en el estudio de las arterias pulmonares no se incluyen (quedan fuera los vértices y las bases pulmonares). La técnica radiológica que utilizamos en esta serie también es de baja dosis, en comparación a la exploración torácica habitual (100-120 mAs), como se puede observar en la Tabla 3.01.

Tabla 3.01.

Técnica radiológica utilizada en la serie de Tórax.

SOMATON		SENSATION	
Kilovoltios	120	Kilovoltios	120
Miliamperios/segundo	60	Miliamperios/segundo	60
Colimación	2 x 5 mm	Colimación	6 x 3 mm
Pith	1,5	Pith	1,13
Adquisición	Helicoidal	Adquisición	Helicoidal
Tiempo de rotación	0,5 s	Tiempo de rotación	0,5 s
Grosor de imagen	5 mm	Grosor de imagen	4 mm
Intervalo de reconstruc.	5 mm	Intervalo de reconstruc.	4 mm
Tiempo de exploración	10-12 s	Tiempo de exploración	8-10 s
CTDIvol	3,84 mGy	CTDIvol	4,14 mGy

3. **Administración de contraste y Test vascular o “bolus-tracking”**: La arteriografía de las arterias pulmonares requiere de contraste intravenoso para realzar los vasos. La presencia de émbolos en el sistema arterial pulmonar provoca unos defectos de repleción en el interior de las arterias que permite la identificación de los émbolos. Para la inyección del contraste, se ha utilizado una vía venosa periférica, usando agujas de 18G en venas del dorso de la mano, antebrazo o flexura del codo. Con la ayuda de una bomba de inyección de doble jeringa (Ulrich^R), se ha inyectado 120 ml de contraste yodado no iónico (iopramida 370; Shering^R) precedido y seguido de 20 ml de suero fisiológico, a un flujo de 3,5 ml/s.

Es importante conocer el tiempo que tarda el contraste desde el punto de inyección en una vena periférica del brazo hasta alcanzar las arterias pulmonares, para conseguir una exploración adecuada con un marcado realce vascular y poder optimizar la dosis de contraste. Esto se realiza con un test vascular en el escáner Somaton o con el “bolus tracking” en el escáner Sensation:

- El test vascular consiste en una prueba que se realiza previamente, con una inyección de un pequeño bolo de contraste (18 cm³ a 3,5 ml/s de flujo de inyección), y una adquisición de imágenes secuenciales de baja dosis (30 mAs). Se adquiere, a un ritmo de una imagen de TC por segundo a la altura del tronco de la arteria pulmonar, hasta que el contraste realza esta arteria. En una persona sin patología cardio-pulmonar es habitual un retraso de 12-16 segundos (cuando la inyección es realizada en una vena periférica de

la extremidad superior). Pero en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, el contraste puede tardar 35-40 segundos en alcanzar la arteria pulmonar. En el test vascular, comenzamos a adquirir imágenes a partir de los 12 segundos del comienzo de la inyección (para evitar una irradiación innecesaria), y en la mayoría de los pacientes observamos la llegada del bolo de contraste a la arteria pulmonar, en las primeras 4 o 5 imágenes. De esta forma, conocemos el tiempo total (12 segundos + nº de imágenes hasta el realce de la arteria pulmonar). Éste será el tiempo de retardo que introduciremos en el inicio de la adquisición para la exploración de las arterias pulmonares, cuando procedamos a la inyección de los 120 ml de contraste intravenoso.

- El “bolus-tracking” es un programa informático disponible en el escáner Sensation. A diferencia del test vascular no requiere de una prueba previa con administración adicional de contraste, sino que se realiza con la administración directa de los 120 ml de contraste intravenoso. Al igual que el test vascular, comienza a los 12 segundos de iniciar la inyección de contraste, a realizar imágenes de TC (con baja dosis) a la altura del tronco de la arteria pulmonar. Pero este programa detecta la llegada del contraste a la arteria, disparando automáticamente el estudio vascular de las arterias pulmonares. Este programa funciona midiendo la densidad en un área, que nosotros situamos en el tronco de la pulmonar, y cuando la densidad en esta área es superior a un umbral, dispara el estudio vascular. El umbral se sitúa en 100 unidades Hounsfield (UH) y teniendo en cuenta que la

densidad en esa área sin contraste es de aproximadamente 40-50 UH, cuando se supera este valor umbral es debido a la llegada del contraste.

Con cualquiera de ambos sistemas (test vascular o bolus-tracking), el estudio vascular de las arterias pulmonares se realiza con la seguridad de obtener un adecuado relleno de contraste de éstas, durante el tiempo de exploración. Esto disminuye considerablemente el número de estudios no diagnósticos y la repetición de exploraciones.

4. **Arteriografía de arterias pulmonares:** Es el verdadero estudio vascular. Se extiende desde la altura de los troncos supraaórticos (cranealmente), hasta las bases pulmonares (caudalmente), englobando la mayor parte del árbol arterial pulmonar y todos los vasos de calibre superior al nivel subsegmentario. La técnica utilizada para la arteriografía pulmonar se ha establecido de forma similar en ambos escáneres, adquiriendo imágenes de 1 mm de grosor. La principal diferencia entre ambos es la velocidad de adquisición y por tanto en el tiempo de exploración. La técnica radiológica se muestra con detalle en la Tabla 3.02.

El estudio se realiza en una única apnea, explicándole al paciente previamente como ha de realizar la inspiración, evitando realizar una maniobra de Valsalva. Esto es importante, sobre todo en pacientes jóvenes o muy colaboradores que intentan hacer una larga apnea reteniendo aire en cavidad oral y realizando una maniobra de Valsalva, lo cual favorece el llenado de la aurícula derecha por parte de la cava

inferior (sangre sin contraste) y no de la cava superior (sangre con contraste). Esto puede provocar una reducción de contraste en el árbol arterial pulmonar que dificulta la valoración periférica de las arterias pulmonares. También se comprueba previamente, si el paciente es capaz de realizar una apnea superior al tiempo de exploración. Si no es capaz de realizarla, se le explica como respirar superficialmente evitando realizar grandes movimientos respiratorios.

Tabla 3.02.

Técnica radiológica utilizada en la arteriografía pulmonar por TCMC.

SOMATON		SENSATION	
Kilovoltios	120	Kilovoltios	120
Miliamperios/segundo	90	Miliamperios/segundo	100
Colimación	2 x 1 mm	Colimación	10 x 0,75 mm
Pith	1,75	Pith	1,13
Adquisición	Helicoidal	Adquisición	Helicoidal
Tiempo de rotación	0,5 s	Tiempo de rotación	0,5 s
Grosor de imagen	1 mm	Grosor de imagen	1 mm
Intervalo de reconstruc.	0,7 mm	Intervalo de reconstruc.	0,7 mm
Tiempo de exploración	18-22 s	Tiempo de exploración	8-12 s
CTDIvol	5,66 mGy	CTDIvol	9,80 mGy

5. **Venografía de los miembros inferiores:** Cuando finaliza la serie anterior, esperamos 180 segundos para proseguir con el examen de los miembros inferiores. Por tanto, la venografía se realiza aproximadamente a los 3,5 minutos del comienzo de la inyección del contraste. Esta serie no requiere de otra inyección, sino que se aprovechan los 120 ml de contraste inyectados previamente para la visualización de la arteriografía pulmonar. El venografía se extiende desde las crestas iliacas (cranialmente) hasta la cabeza de peroné (caudalmente), incluyendo por tanto, las venas iliacas, venas femorales y poplíteas. Se realiza con los miembros inferiores extendidos. La técnica radiológica utilizada se muestra con detalle en la Tabla 3.03.

Valoración de la prueba.

La valoración diagnóstica de las imágenes obtenidas, se realiza en una consola de trabajo Wizard (Siemens). La consola de trabajo permite obtener imágenes tanto axiales, como coronales, sagitales, oblicuas o curvas. Además, también nos permite obtener imágenes vasculares tipo MIP (proyecciones de máxima intensidad). La adquisición de imágenes finas (de 1 mm) y de estas herramientas diagnósticas, hacen posible la visualización y el seguimiento distal, de cada una de las arterias pulmonares hasta niveles subsegmentarios.

Tabla 3.03.

Técnica radiológica utilizada en la venografía de los miembros inferiores por TCMC.

SOMATON		SENSATION	
Kilovoltios	120	Kilovoltios	120
Miliamperios/segundo	100	Miliamperios/segundo	120
Colimación	2 x 8 mm	Colimación	6 x 3 mm
Adquisición	Helicoidal	Adquisición	Helicoidal
Pith	2	Pith	2
Tiempo de rotación	0,5 s	Tiempo de rotación	0,5 s
Grosor de imagen	8 mm	Grosor de imagen	4 mm
Intervalo de reconstruc.	8 mm	Intervalo de reconstruc.	4 mm
Tiempo de exploración	10-12 s	Tiempo de exploración	8-10 s
CTDIvol	6,64 mGy	CTDIvol	8,28 mGy

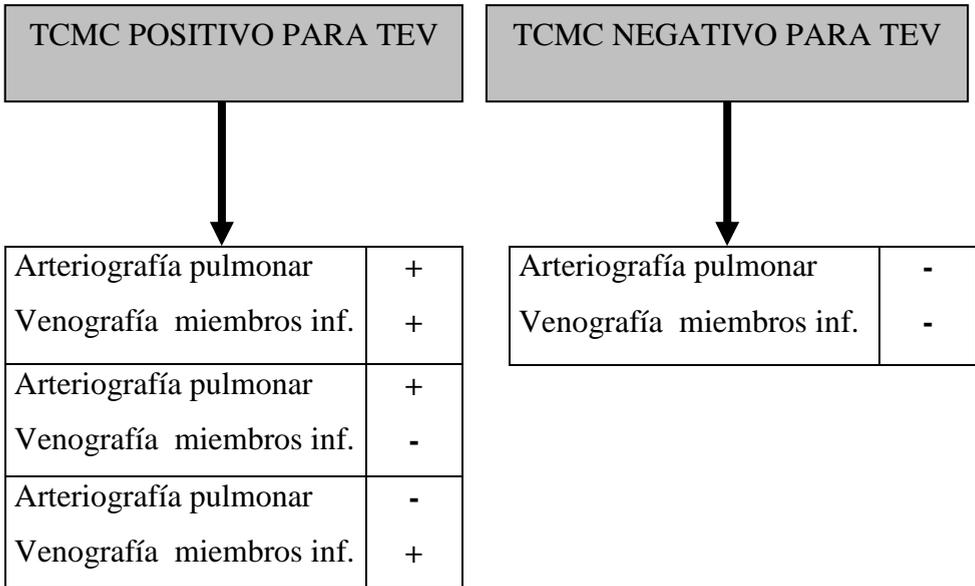
La valoración de la arteriografía pulmonar se ha realizado de forma sistemática y exhaustiva, de proximal a distal, en cada pulmón, en cada lóbulo y en cada una de las arterias segmentarias. Todas las exploraciones han sido valoradas por un mismo radiólogo (JPG), sin conocer el resultado de las otras pruebas diagnósticas. La arteriografía pulmonar por TCMC se ha considerado positiva para la EP aguda, al identificar:

- Defectos de repleción completos en la luz del vaso, debido a la obstrucción de la arteria pulmonar. Pero, sin pérdida significativa del calibre del vaso (a diferencia de la EP crónica).
- Defectos de repleción parciales centrados en la luz de las arterias o adheridos a las paredes pero con bordes irregulares (a diferencia de la EP crónica, que quedan adheridos a las paredes pero con bordes regulares por la recanalización del vaso).

El estudio se ha considerado indeterminado cuando, al menos, una arteria pulmonar segmentaria no ha podido ser visualizada y valorada. Esto puede ser debido a estudios realizados de forma incompleta o debido a artefactos de movimiento (voluntarios en pacientes no colaboradores o movimientos respiratorios).

La venografía de los miembros inferiores también ha sido valorada en la consola de trabajo, aunque principalmente utilizando imágenes axiales. El estudio se ha considerado positivo para trombosis venosa, al identificar defectos de repleción parciales o completos, en venas pélvicas o en venas de los sistemas venosos superficial o profundo de los miembros inferiores.

En conjunto, la prueba de TCMC se ha considerado positiva cuando ha sido positiva para EP o trombosis venosa, o positiva para ambas.



B. Gammagrafía pulmonar V/P.

Todos los estudios de gammagrafía pulmonar han sido realizados en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital La Fe. La gammagrafía pulmonar incluye una doble exploración, que valora la perfusión vascular y la ventilación del parénquima pulmonar. Ambas exploraciones son necesarias cuando el estudio de perfusión (que se realiza primero) presenta

defectos en la vascularización pulmonar. La discordancia entre los defectos observados en la perfusión y en la ventilación, son la base del diagnóstico de la EP.

Perfusión pulmonar.

La perfusión se ha realizado tras la inyección intravenosa de 148 MBq (4 mCi) de macroagregados de albúmina marcados con Tecnecio (^{99m}Tc -MAA). Los macroagregados de albúmina (MAA) son obtenidos por la desnaturalización de la albúmina humana por calor y por variaciones del pH, en presencia de cantidades variables de hidróxido sódico o de ácido clorhídrico. Estas partículas son administradas por vía endovenosa, se mezclan uniformemente con la sangre en las cavidades cardíacas derechas y son atrapadas en el árbol vascular pulmonar. Normalmente se consigue embolizar de 200.000 a 500.000 vasos pulmonares, el 0,2% de los precapilares pulmonares y el 0,5% de las arteriolas.

La realización de la perfusión pulmonar se realiza siguiendo los siguientes pasos:

- **Preparación del radiofármaco.** El fármaco empleado es el kit Macrotec^R (Nycomed Amersham) que está constituido por MAA formando partículas. Al menos el 90%, tienen un diámetro comprendido entre 10-90 μm y ninguna partícula tiene un diámetro superior a 150 μm . En los últimos años (desde febrero del 2002), el fármaco viene preparado desde una Radiofarmacia externa al Hospital, en jeringas monodosis listas para

su utilización. Anteriormente, el fármaco era preparado en el propio hospital en viales multidosis.

La preparación del fármaco se realiza, tras dejar 5 minutos a temperatura ambiente el vial que contiene los MAA. En un contenedor de plomo, se le añade un volumen de una solución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato con radioactividad de ^{99m}Tc y se extrae del vial, el equivalente de aire para equilibrar la presión en su interior. Se agita para disolver el liofilizado de MAA y se deja reposar 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación se vuelve a agitar enérgicamente y se extrae la dosis. La dosis administrada en adultos es de 148 MBq (4 mCi) de MAA marcados con Tecnecio (^{99m}Tc -MAA) y contiene, aproximadamente, $3,5 \times 10^5$ partículas. El preparado tiene una estabilidad máxima de 6 horas a temperatura ambiente

- Administración. La distribución de la perfusión pulmonar tiene una clara dependencia de la gravedad y de la postura corporal en el momento de la inyección. Por esta causa, se administra por vía endovenosa con el paciente en decúbito supino, posición en la cual el flujo sanguíneo tiene una distribución uniforme desde el vértice a la base pulmonar. Se utiliza una vía venosa del miembro superior evitando la utilización de catéteres o goteros, puesto que las partículas pueden adherirse a las paredes y requiere un lavado posterior con suero fisiológico. La inyección se administra lentamente en 5-10 segundos mientras el paciente realiza unas inspiraciones profundas, lo cual facilita la distribución homogénea de las partículas. Se evita la aspiración de sangre en la jeringuilla porque pueden formarse grandes macroagregados.

- Adquisición de las imágenes: Las imágenes pueden adquirirse inmediatamente después de la administración, ya que la mayoría de las partículas son retenidas en el primer paso por el pulmón. Aunque normalmente se esperan 5 minutos, para que las partículas que no hayan sido atrapadas por los capilares pulmonares, lo sean por el sistema retículo endotelial. El tiempo útil de realización de la prueba es de 2 horas. Tras este tiempo comienzan a descomponerse los MAA en el pulmón, en partículas más pequeñas que pasan a la circulación sistémica y son finalmente eliminadas en el hígado y el bazo.

Las imágenes se han obtenido con la utilización de dos gammacámaras:

- Philips-ADAC Modelo Forte.
- Philips SKYLIGHT

Las proyecciones realizadas, han sido:

- Anterior
- Posterior
- Lateral derecha
- Lateral izquierda
- Oblicua derecha
- Oblicua izquierda

Las imágenes han sido obtenidas en bipedestación, pero cuando el paciente no presentaba una buena situación clínica, se han realizado

sentado en una silla de respaldo plano (para evitar movimientos) o incluso en la propia cama del paciente. La exploración en la cama es dificultosa, realizando primero la proyección anterior y después la posterior cuidando que la espalda quede completamente paralela al colimador (los pulmones se deben ver igual de anchos en el osciloscopio). Desde esta posición, se realiza a continuación las dos oblicuas y una lateral. La otra lateral y a veces una de las oblicuas, se realizan posteriormente dando la vuelta a la cama y cambiando la orientación de la cámara.

Se ha utilizado un colimador paralelo, de baja energía y con propósitos generales. Las proyecciones se han realizado adquiriendo 500.000 cuentas a excepción de las laterales que se realizan con 400.000 cuentas. La dosis de irradiación pulmonar se estima en 0,04 mGy/MBq.

Ventilación Pulmonar.

La gammagrafía de ventilación se ha realizado siempre que el estudio previo de perfusión fuese anormal. Se ha efectuado a las 24 horas del estudio de perfusión, tras la inhalación de 1110 MBq (30 mCi) aerosol de ^{99m}Tc -DTPA. El DTPA es el ácido dietilentriamina-penta-acético. Es una sustancia que se utiliza en forma de sal trisódica monocálcica como quelante de iones metálicos, usada en cuadros de intoxicación por metales pesados. Su facilidad para unirse a iones metálicos, se aprovecha para su marcaje con Tecnecio 99m. Con esta sustancia se consigue un aerosol con partículas de entre 0,2 y 0,5 μm de diámetro que se depositan mayoritariamente en los

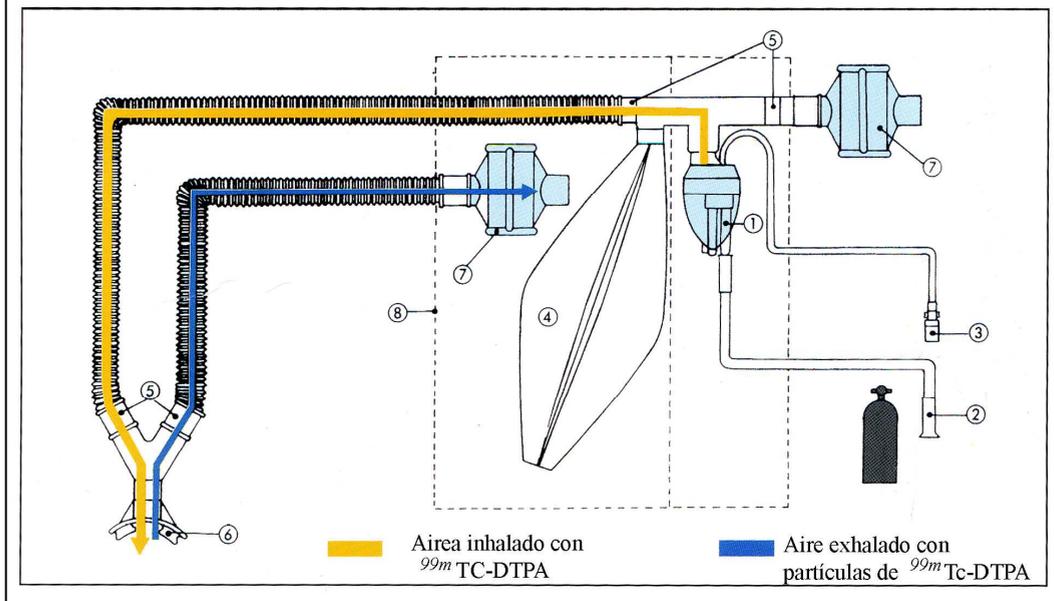
alvéolos, obteniendo una representación estática de la distribución del aire en los pulmones. No obstante, parte de las partículas también se depositan en la tráquea y grandes bronquios, e incluso en esófago y estómago por deglución de las partículas.

La realización de la ventilación, sigue una serie de pasos:

- Producción del aerosol: El fármaco utilizado es un kit comercial Amerscan TM Pentetate II Agent (Nycomed Amersham). Se prepara mediante la adición de ^{99m}Tc-pertecnetato sobre un vial de sal trisódica monocalcica de DTPA. El preparado se mueve enérgicamente hasta disolver su contenido. Después se agita suavemente durante 10 minutos obteniéndose una solución totalmente transparente, de la cual se obtiene la dosis. Aunque en los últimos años (desde febrero del 2002), el fármaco viene preparado desde una Radiofarmacia externa al hospital, en jeringas monodosis. La dosis administrada ha sido de 1110 MBq (30 mCi) de ^{99m}Tc-DTPA.
- Inhalación: Previamente se informa al paciente de la prueba que se le va a realizar y de la importancia de su colaboración. Se coloca al paciente en decúbito supino y se le proporciona una mascarilla o un tubo bucal para la inhalación del aerosol. El paciente debe respirar con normalidad en el nebulizador, durante los 7-8 minutos que dura la inhalación en este circuito cerrado, evitando tragar. El sistema utilizado en nuestro centro es el VENTICIS^R II (CIS bio internacional).

Figura 3.03.

Esquema del sistema VENTICIS^R II, para la aplicación del radio-aerosol en la exploración pulmonar. 1- Nebulizador. 2- Conexión de aire. 3- Cargador externo. 4- Reserva de aire. 5- Válvulas. 6- Aplicación bucal. 7- Filtro. 8. Carcasa plomada.

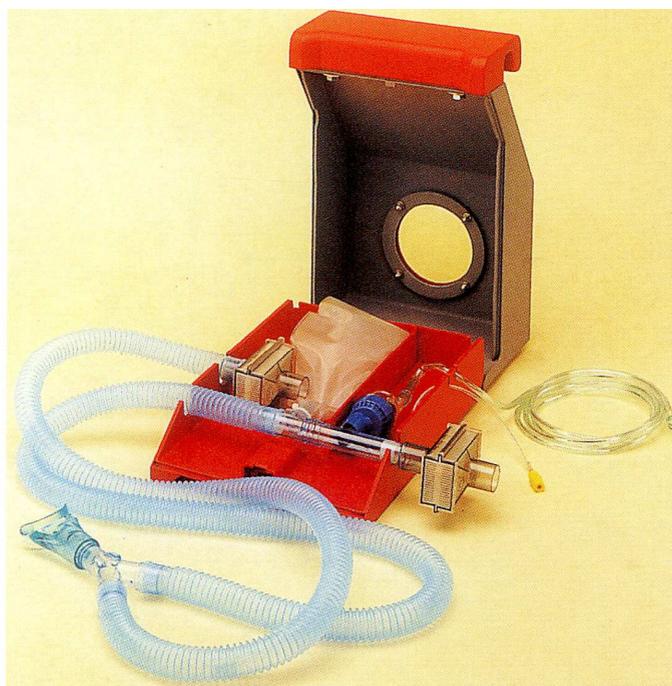


El nebulizador es una cámara cilíndrica conectada a un sistema de aire medicinal con control de la presión, que permite regular el flujo de aire. La cámara tiene un reservorio para el ^{99m}Tc-DTPA mediante un cargador externo. La mayor parte del sistema se encuentra protegido en una carcasa de plomo, que reduce la irradiación. El sistema funciona haciendo que el chorro del aire a presión (a 7-10 litros/minuto según la capacidad pulmonar del paciente) atraviese el reservorio produciendo la aerosolización de la sustancia, y a través de un sistema de conducción, es inhalada por el paciente. El sistema es un circuito cerrado donde el

aire espirado es devuelto por el sistema de conducción, al interior de la caja plomada, donde las partículas espiradas son atrapadas en un filtro. Al paciente se le proporciona una boquilla que debe sujetar con los labios y una pinza nasal, o bien, una mascarilla sujeta con cinta de goma, para realizar la inhalación evitando que escape el aire con partículas radiactivas en la habitación.

Figura 3.04.

Caja plomada y sistema VENTICIS^R II utilizado en la ventilación pulmonar.



- Adquisición de las imágenes. Terminada la inhalación, se cierra el flujo de aire y se espera 1 minuto antes de entrar en la habitación como medida de protección radiológica. A continuación, se coloca

inmediatamente al paciente frente al detector. La adquisición de las imágenes se realiza de igual forma que en la perfusión, para que ambas exploraciones puedan ser comparadas. Se obtienen las mismas proyecciones, con 200.000 cuentas, utilizando el mismo colimador de baja energía y de propósitos generales. La dosis efectiva estimada para un individuo adulto es de 0,017 mGy/MBq.

Valoración de la prueba.

Característicamente la EP provoca defectos de perfusión regional o segmentarios con ventilación no alterada, es decir, defectos no concordantes en V/P. Es importante realizar todas las proyecciones, conocer sus alteraciones habituales y variantes de la normalidad. Además, existen algunos procesos que pueden alterar la imagen normal sin que existan trastornos reales de la perfusión, como son:

- Cardiomegalia
- Dilatación o elongación de aorta
- Dilatación del ventrículo izquierdo
- Elevación o eventración diafragmática
- Pectus excavatum
- Cifoescoliosis

También las alteraciones o patologías en el parénquima pulmonar como el enfisema, carcinoma broncopulmonar, condensaciones pulmonares, hipertensión pulmonar, entre otras. Por estas razones, la prueba (tanto la

perfusión como la ventilación) ha sido valorada con una Rx de tórax reciente, de menos de 48 horas.

La valoración diagnóstica se ha realizado siguiendo los criterios revisados de PIOPED ¹⁶¹, como se muestra en la Tabla 3.04. Los estudios han sido visualizados en una consola de trabajo, a través del sistema informático Pegasys (Philips). Todos los estudios de gammagrafía V/P han sido valorados o revisados, por un mismo especialista en medicina nuclear (MJTT).

Tabla 3.04.

Criterios revisados de PIOPED, para el análisis de la gammagrafía V/P ¹⁶¹.

ALTA PROBABILIDAD
Dos o más defectos de perfusión segmentarios grandes o el equivalente aritmético de defectos moderados o grandes más moderados, con ventilación y Rx de tórax normal Defectos múltiples medianos (25-90% de un segmento) o grandes, no concordantes con ventilación ni en Rx de tórax Un defecto de perfusión sustancialmente mayor que la anomalía en la Rx de tórax
PROBABILIDAD INTERMEDIA
De 1 moderado a 2 grandes defectos de perfusión segmentarios no concordantes en ventilación 1 defecto concordante en ventilación / perfusión, con una Rx de tórax normal Dificultad en categorizar como alta o baja probabilidad
BAJA PROBABILIDAD
Defectos de perfusión no segmentarios (cardiomegalia, elongación aórtica, elevación diafragmática, ensanchamiento hilar) Defecto de perfusión con mayor alteración en la Rx de tórax Defectos de perfusión con mayor alteración en la ventilación y con Rx normal Pequeños defectos de perfusión con Rx de tórax normal
NORMAL
Sin defectos de perfusión Defecto de perfusión de igual tamaño que la alteración vista en la Rx de tórax

C. Ecografía en modo B y doppler color **en miembros inferiores.**

Los estudios ecográficos de los miembros inferiores han sido realizados en el Servicio de Radiodiagnóstico de adultos del Hospital la Fe, con la utilización de dos equipos de ultrasonidos dotados de sistema doppler color:

- Equipo modelo Logic pro series 500, comercializado por General Electric, con una sonda lineal LA-39, multifrecuencia (8,2-11 MHz).
- Equipo modelo SSA-340 A/EE “ECOCEEE”, comercializado por Toshiba Corporation –Medical Systems Division–, con sonda lineal PLF-805-ST, multifrecuencia (6-10 MHz).

El estudio ecográfico se ha realizado en los dos miembros inferiores, independientemente de que presentará síntomas o no de TVP en alguno de ellos. Se ha explorado de forma sistemática, el sistema venoso profundo desde la vena femoral común a la altura del cayado de la safena, hasta las venas poplíteas. El estudio se ha efectuado en decúbito supino, comenzando por la vena femoral común de uno de los miembros inferiores (habitualmente el derecho). El estudio se extiende caudalmente, siguiendo y valorando la vena femoral superficial hasta llegar al hiato de los aductores. A continuación se coloca al paciente en decúbito lateral (cuando el paciente colabora) o elevando el miembro inferior para acceder a la región posterior

del muslo y del área poplítea. En esta posición, se explora la vena femoral superficial distal y la/s vena/s poplítea/s. De la misma forma, se ha estudiado el miembro contralateral.

El sistema venoso superficial no ha sido sistemáticamente estudiado en todos los pacientes, aunque el cayado de la safena sí ha sido explorado y en aquellos en los que ha presentado alteraciones (trombosis, dilatación, inversión de flujo), se ha extendido la exploración distalmente.

Valoración de la prueba.

Para la valoración del sistema venoso se ha utilizado tanto la compresión venosa en modo B, como el doppler color. Ambos sistemas se han utilizado indistintamente, aunque el doppler color se ha usado, sobre todo, en pacientes obesos o en vasos profundos (como en el hiato de los aductores) donde es más difícil comprimir la vena.

Los estudios han sido valorados por radiólogos especialistas en la técnica ecográfica (AJBC, CBV y JDJT). Se ha considerado positivo de TVP, cuando:

- La luz del vaso venoso, no se consigue colapsar completamente mediante la compresión en el modo B.

- El trombo es visible en el interior del vaso, presentando una ecogenicidad diferente al resto de la sangre sometida al flujo sanguíneo.
- Con la utilización del doppler color, cuando existe un defecto de flujo total o parcial en el interior del vaso, que no se rellena de color incluso tras las maniobras de compresión distal.

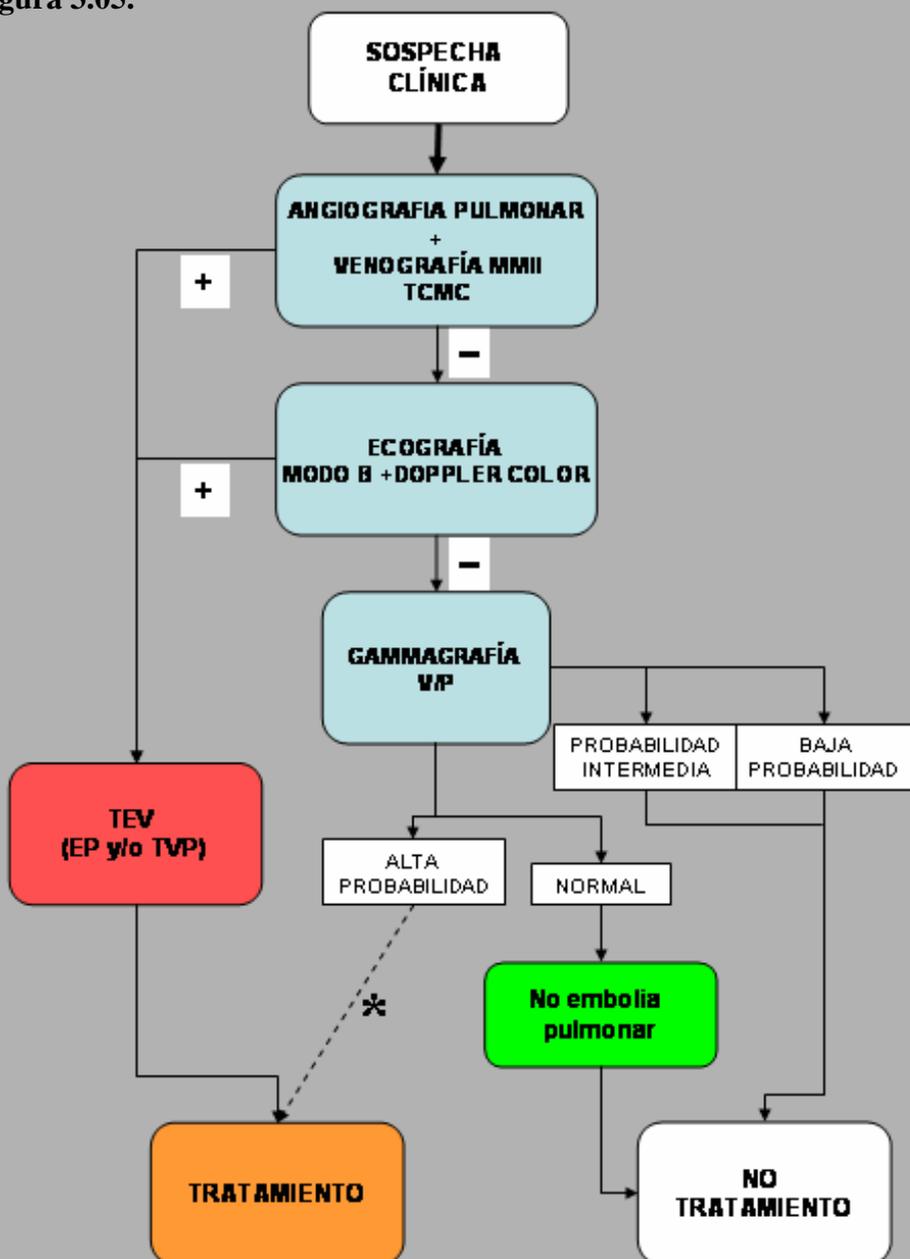
El flujo venoso (con el miembro en decúbito y en reposo) puede ser muy débil o nulo, y esto provoca que el doppler color no detecte flujo en el interior de la vena, simulando una trombosis. Las maniobras de compresión distal o de exprimir el miembro distalmente a la vena explorada, provoca un aumento del flujo venoso proximal que es fácilmente detectable en el doppler color, en ausencia de trombosis. Estas maniobras son importantes en la valoración de las venas, cuando se utiliza esta técnica ecográfica.

3. 4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO.

El algoritmo diagnóstico que hemos seguido en este estudio es el siguiente (Figura 3.05):

- Se ha considerado paciente con EP o TEV (tromboembolismo venoso) cuando al menos una de las siguientes pruebas ha resultado positiva:
 - Estudio de angiografía pulmonar por TCMC.
 - Estudio de venografía pulmonar por TCMC.

Figura 3.05.



* Los estudios de gammagrafía de alta probabilidad, con estudio de TCMC y ecografía negativos, han sido considerados positivos para EP, excepto cuando la clínica y los hallazgos de TC no han mostrado otro diagnóstico alternativo en el paciente

- Gammagrafía pulmonar (ventilación-perfusión) de alta probabilidad.
 - Ecografía venosa de miembros inferiores.
- Se ha considerado paciente sin EP o sin TEV cuando se han cumplido las siguientes condiciones:
- Angiografía pulmonar por TCMC negativa
 - Venografía pulmonar por TCMC negativa
 - Gammagrafía pulmonar no de alta probabilidad (normal, de baja o intermedia probabilidad)
 - Ecografía venosa de miembros inferiores negativa

3. 5. SEGUIMIENTO DE PACIENTES.

Se ha realizado un seguimiento de al menos, seis meses, a todos los pacientes con estudio de TCMC y ecografía negativa, para detectar algún episodio de recurrencia de EP o trombosis venosa en los meses posteriores al estudio. El seguimiento se ha realizado mediante:

- a) Revisión de la Historia Clínica en los pacientes que han sufrido ingresos posteriores en el hospital (después de los 6 meses).
- b) Citación y revisión en consultas externas de Neumología, de los pacientes sin ingresos posteriores.

- c) Consulta telefónica en aquellos pacientes que no han tenido ingresos posteriores y no podían desplazarse al hospital.
- d) Consulta de los certificados de defunción o estudios de autopsia, en pacientes fallecidos durante los 6 meses de seguimiento.

Se ha considerado recurrencia de EP un diagnóstico posteriormente realizado por TCMC, angiografía pulmonar convencional, gammagrafía de alta probabilidad, o un diagnóstico de trombosis venosa demostrado en ecografía, flebografía o venografía por TCMC.

3. 6. PROBABILIDAD CLÍNICA ESTANDARIZADA.

La probabilidad clínica no la hemos incluido en el algoritmo diagnóstico, pero la hemos calculado posteriormente al analizar los resultados, para valorar si los pacientes anticoagulados (ver apartados 4.5 y 4.6 de resultados) tenían un mayor riesgo de EP que el resto de pacientes no anticoagulados.

Hemos utilizado uno de los métodos estandarizados, en concreto la probabilidad clínica con la Escala de Ginebra descrita por Wicki et al.¹⁴⁸, que se muestra en la Tabla 3.05. Las variables analizadas en esta escala son datos recogidos en los pacientes de nuestro estudio. En los casos en los que la gasometría estaba artefactada (por extracción de sangre venosa, por

administración de oxígeno) no ha sido puntuada, y se ha aplicado la escala proporcionada a los puntos valorados.

Tabla 3.05.

Escala estandarizada (Escala de Ginebra ¹⁴⁸) para clasificar la probabilidad clínica de EP, en tres categorías alta, moderada y baja.

Variables	Puntos
Edad	
60-79	+1
>80	+2
Antecedentes de TVP o EP	+2
Reciente cirugía (<1 mes)	+3
Taquicardia (>100 latidos/m)	+1
PaO2	
< 6,5 (<48,7 mm Hg)	+4
6,5-7,99 (48,7-59,9 mm Hg)	+3
8-9,49 (60-71,2 mm Hg)	+2
9,5-10,99 (71,2-82,4 mm Hg)	+1
PaCO2	
< 4,8 (36 mm Hg)	+2
4,8-5,19 (36-38,9 mm Hg)	+1
Rx Tórax	
Atelectasias parenquimatosas	+1
Elevación de hemidiafragma	+1

Probabilidad Clínica	Total Puntos
<i>Alta</i>	> 8
<i>Moderada</i>	5 a 8
<i>Baja</i>	< 5

3. 7. DÍMERO-D.

La determinación del dímero D, no se ha realizado en todos los pacientes ni ha sido incluido en el algoritmo diagnóstico de nuestro estudio. No obstante, sí se ha solicitado en algunos pacientes, por lo cual se han

recogido los valores de su cuantificación y se analizará su influencia en los resultados.

El método utilizado en la cuantificación del dímero-D, en nuestro hospital, es el HemosILTM. Es una técnica de inmunoensayo automatizada para la determinación cuantitativa del dímero-D en plasma humano citratado, por turbimetría de partículas de látex. Contiene un reactivo (Látex dímero-D) que es una suspensión de partículas de látex de poliestireno de tamaño uniforme, a las que se les ha unido un anticuerpo monoclonal altamente específico contra la molécula de dímero-D contenido en los derivados solubles de la fibrina. Cuando se mezcla un plasma que contiene dímero-D con el reactivo, las partículas aglutinan. El grado de aglutinación es directamente proporcional a la concentración del dímero-D contenida en el plasma. Los agregados causan un descenso de la luz transmitida a 405 nm de longitud de onda y esto permite su cuantificación por el inmunoensayo turbidimétrico.

Esta técnica requiere de un programa de control de calidad y calibración, que se realiza con muestras de Dímero-D Bajo y Alto. Los resultados se dan en nanogramo (ng)/ mililitro (mL). El laboratorio proporciona un límite superior del rango de la normalidad de 267 ng/mL. Las muestras de sangre se extraen de sangre venosa, se recogen en tubos con parte de anticoagulante (citrato trisódico) y su análisis se realiza a 37 grados, con centrifugación previa y antes de 2 horas desde su extracción o descongelación.

3. 8. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

Los estudios estadísticos se han realizado con ayuda del SPSS 13.0. Se han realizado diferentes cálculos estadísticos considerando como significativo, en todos los casos, un valor de $P < 0,05$.

- **Comparación de la edad media entre sexos.** Se ha calculado una T-Student para valorar diferencias entre la media de edad, en cada grupo (hombres y mujeres). Aunque antes se ha demostrado:
 - Una distribución normal de la edad en cada sexo, calculando el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk.
 - Una homogeneidad de las varianzas por la prueba de Levene.

- **Comparación de edad media entre grupos de pacientes con y sin TEV.** De igual forma que en el caso anterior, se ha calculado la T-Student, pero previamente se ha demostrado una distribución normal de la edad en cada grupo y la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene.

- **Diferencias en las manifestaciones clínicas.** Se han realizado tablas de contingencia de 2x2, para determinar diferencias en la frecuencia de cada uno de los signos y síntomas, entre los pacientes con TEV y no TEV. Se ha calculado la chi-cuadrado, con un grado de libertad, para determinar diferencias estadísticamente significativas. En algunos signos y síntomas que tienen bajas frecuencias de presentación, se ha aplicado la corrección por continuidad o corrección de Yates (cuando las

frecuencias esperadas son inferiores a 5 en más del 20% de la tabla) o el test exacto de Fisher (cuando la frecuencia esperada en alguna casilla es igual o inferior a 2).

- **Diferencias de los factores de riesgo.** De la misma forma como se ha realizado el estudio estadístico para determinar diferencias significativas en las manifestaciones clínicas, se ha realizado con los factores de riesgo y antecedentes. Hemos establecido tablas de contingencia (de 2x2), calculando la chi-cuadrado, la corrección de Yates o el test exacto de Fisher (según correspondiese), entre cada factor de riesgo y los pacientes con o sin TEV.
- **Probabilidad Clínica.** Se han realizado tablas de contingencia (de 3x2), calculando la chi-cuadrado, con 2 grados de libertad, para valorar diferencias con respecto a la probabilidad clínica estandarizada de EP, entre el grupo de pacientes anticoagulados y no anticoagulados, y también entre los pacientes con diagnóstico final de TEV o no TEV.
- **Sensibilidad y VPN.** Se ha calculado la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la prueba de TCMC, conociendo los resultados de la prueba y los falsos negativos.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DEMOGRÁFICOS.

Han sido seleccionados 392 pacientes consecutivos con sospecha de EP aguda, entre agosto del 2001 y noviembre del 2004. Nueve pacientes han sido excluidos del estudio:

- 4 pacientes por no aceptar formar parte del estudio
- 5 por imposibilidad de realizar la prueba de TC
 - 4 por alergia al contraste yodado
 - 1 por embarazo.

Finalmente han formado parte del estudio 383 pacientes, 211 mujeres (55%) y 172 hombres (45%). De ellos, 102 (27%) estaban ingresados en el hospital por otras causas, mientras que 281 (73%) eran pacientes procedentes de urgencias. La media de edad global de todos los pacientes incluidos, ha sido de 71,5 años no existiendo diferencias significativas de edad entre sexos (Tabla 4.01).

Respecto a los resultados finales del estudio, entre los dos grupos de pacientes con diagnóstico de TEV y no TEV (Figura 4.01), no han existido diferencias en la edad, ni diferencias en la prevalencia de la enfermedad entre los pacientes ingresados por otras causas y los procedentes de urgencias. En cambio, sí se ha observado una mayor prevalencia de la enfermedad entre las mujeres del estudio que entre los hombres (Tabla 4.02). Esta diferencia entre sexos es estadísticamente significativa con una $P = 0,009$.

Tabla 4.01.**Distribución de los pacientes incluidos en el estudio, por sexo y edad.**

El estudio estadístico muestra que no hay diferencias significativas en la edad media entre sexos ($P = 0,14$).

Sexo	Número	Porcentaje	Edad Media (Rango)	Desviación estándar
Hombres	172	45 %	70,5 años (17-92)	12,8
Mujeres	211	55 %	72,5 años (18-94)	13,4
TOTAL	383	100%	71,5 años (17-94)	13,2

Tabla 4.02.**Edad media y distribución por sexo y procedencia, de los 347 pacientes con diagnóstico final (TEV o no TEV).**

a) No hay diferencias significativas en la edad media entre ambos grupos ($P > 0,05$).

b) Sí se demuestra estadísticamente, diferencias entre sexos ($P = 0,009$). c) No hay diferencias entre ingresados por otras causas y procedentes de urgencias.

DIAGNÓSTICO FINAL	EDAD (a)	SEXO (b)		PROCEDENCIA (c)	
	Edad Media	Hombres	Mujeres	Ingresados	Urgencias
TEV	71,5 años	63 (40%)	101 (54%)	44 (47%)	120 (47%)
NO TEV	71,2 años	96 (60%)	87 (46%)	50 (53%)	133 (53%)
Total (347)		159	188	94	253

4.2. RESULTADOS DE LOS DATOS CLÍNICOS.

Entre los síntomas y signos recogidos en cada paciente, la disnea y el dolor torácico han sido los síntomas que más frecuentemente han presentado, el 81% y 28% respectivamente. En cambios, estos síntomas los han padecido de forma similar tanto los pacientes que tenían, como los que no tenían la enfermedad tromboembólica.

La presencia de tos y fiebre ha sido significativamente más frecuente en los pacientes que presentaban otros diagnósticos y no TEV. También la expectoración, aunque no ha mostrado significación estadística.

Los signos de TVP en los miembros inferiores (como edema, calor, dolor), han sido más frecuentes, con significación estadística, entre los pacientes con TEV. Otras formas de presentación clínica como el síncope, hemoptisis o shock, también han sido más frecuentes entre los pacientes con TEV, aunque sin mostrar diferencias significativas por el pequeño número de casos. En la Tabla 4.03 se muestran con detalle la frecuencia de las manifestaciones clínicas y su significación estadística.

Tabla 4.03.**Síntomas y signos de los pacientes estudiados.**

a) Porcentaje respecto al total de pacientes, b) Porcentaje respecto al total de los pacientes en los que se ha descartado el tromboembolismo, c) Porcentaje respecto al total de los pacientes diagnosticados de tromboembolismo. (n s: no significativa, $P > 0,05$).

Clínica	Número	% (a)	TEV				Chi-cuadrado P
			Negativo		Positivo		
			Nº	% (b)	Nº	% (c)	
Disnea	281	81%	153	84%	127	78%	n s
Dolor torácico	98	28%	50	28%	48	29%	n s
Tos	87	25%	57	31%	30	18%	0,009
Expectoración	67	19%	39	21%	28	17%	n s
Fiebre	67	19%	45	24%	22	14%	0,015
Signos de TVP	38	11%	13	7,3%	25	16%	0,018
Síncope	29	8%	11	6,2%	18	11%	n s
Cuadro vagal	20	6%	8	4,5%	12	7%	n s
Hemoptisis	12	3%	4	2,2%	8	5%	n s
Shock	9	2,5%	3	1,7%	6	3,4%	n s
Shock y/o Síncope	33	9,5%	14	8%	19	11%	n s

4.3. FACTORES DE RIESGO Y ANTECEDENTES.

En cuanto a los factores de riesgo, la presencia de antecedentes de TEV previo, ha sido fuertemente significativa en los pacientes con TEV ($P = 0,0002$) frente a los pacientes en los que se ha descartado la enfermedad. En cambio, la existencia de enfermedad cardiaca o pulmonar ha sido significativamente más frecuente en los pacientes sin tromboembolismo (Tabla 4.04). Además, la enfermedad pulmonar (EPOC, fibrosis pulmonar, asma y neumoconiosis), se ha distribuido de forma muy diferente entre ambos sexos, siendo el 72% de los broncópatas varones y sólo el 28% mujeres.

En nuestro estudio, la presencia de factores de riesgo como cirugía, inmovilidad o traumatismo recientes, tumoración maligna o toma de estrógenos no se ha mostrado con mayor frecuencia en los pacientes con TEV. En la tabla 4.04 se exponen los factores de riesgo y antecedentes, recogidos en los pacientes del estudio y su significación estadística.

Tabla 4.04.**Antecedentes y factores de riesgo de los pacientes estudiados.**

a) Porcentaje respecto al total de pacientes, b) Porcentaje respecto al total de los pacientes en los que se ha descartado el tromboembolismo, c) Porcentaje respecto al total de los pacientes diagnosticados de tromboembolismo. (n s: no significativa, $P > 0,05$).

ANTECEDENTES *Factores de riesgo en el último mes	Número	% (a)	TEV				Chi- cuadrado P
			NEGATIVO		POSITIVO		
			Nº	% (b)	Nº	% (c)	
Cardiopatía	97	28%	61	34%	35	21%	0,013
Broncopatía	99	28%	64	35%	34	21%	0,003
Inmovilización *	72	21%	35	19%	37	23%	n s
Postcirugía *	63	18%	36	20%	27	17%	n s
Tumoral	63	18%	41	22%	22	13%	n s
TEV previo	45	13%	12	6,7%	33	20%	0,0002
Traumatismos *	36	10%	19	11%	16	9,9%	n s
Estrógenos	3	1%	1	0,6%	2	1,3%	n s

4.4. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas diagnósticas realizadas en los 383 pacientes del estudio, en las primeras 72 horas, han sido:

- Estudio de TCMC en los 383 pacientes
- Gammagrafía pulmonar en 300 pacientes
- Estudio ecográfico de miembros inferiores en 214 pacientes.

Los resultados obtenidos en el estudio de TCMC, se exponen en la Tabla 4.05 incluyendo los resultados de la arteriografía pulmonar y de la venografía de los miembros inferiores. En la valoración conjunta de la prueba, se ha obtenido: 156 estudios positivos (137 pacientes con EP y 105 con trombosis venosa en miembros inferiores), 224 estudios negativos y 3 casos indeterminados. En estos últimos 3 estudios indeterminados, no fue posible descartar la EP, porque al menos una arteria segmentaria no se pudo visualizar y valorar:

- En 2 casos fue debido a estudios incompletos de los lóbulos inferiores pulmonares. Esto se produjo por causa de un defecto en la planificación del estudio o por un movimiento del paciente en la camilla durante la exploración, que originó que algunas ramas segmentarias de los lóbulos inferiores quedasen sin explorar.

- 1 caso por movimientos voluntarios. Se trataba de un paciente con enfermedad de Alzheimer, que por su estado neurológico no colaboró en la realización de la prueba.

Tabla 4.05.

Resultados de la prueba de TCMC en 380 pacientes con sospecha de EP.

a) En 19 pacientes se evidenció trombosis venosa sin EP. b) En 51 pacientes de los 137 que presentaron EP en la arteriografía por TCMC, no se observó trombosis venosa. c) El resultado final de la prueba de TCMC es positiva para 156 pacientes, 137 por EP (con o sin trombosis venosa en miembros inferiores) más 19 pacientes con trombosis venosa en miembros inferiores.

Arteriografía pulmonar por TCMC	Negativa 243		Positiva 137	
Venografía de miembros inferiores por TCMC	Negativa 224	Positiva (a) 19	Negativa (b) 51	Positiva 86
TCMC (Arteriog. + Venog.)	NEGATIVA 224	POSITIVA (c) 156		

Los resultados de la gammagrafía pulmonar se exponen en la Tabla 4.06, en comparación con los resultados de la TCMC. En la gammagrafía se ha obtenido un resultado de alta probabilidad en 94 pacientes. De éstos, en 86 ha coincidido con un resultado de TCMC positivo y en 8 casos con un resultado negativo. En estos últimos 8 casos, en los que existe una discordancia entre la gammagrafía y la TCMC, en 5 casos se instauró un

tratamiento de anticoagulación aceptando el diagnóstico de EP y por tanto, hemos de considerarlos como falsos negativos de la prueba de TCMC. Pero en los otros 3 pacientes no se instauró tratamiento de anticoagulación, en un caso por contraindicación (cirrosis hepática con hemorragia digestiva) y en otros dos casos por un diagnóstico alternativo de infección respiratoria. En estos últimos 3 casos sin tratamiento anticoagulante, se completó el seguimiento no detectando EP ni trombosis venosa en miembros inferiores, durante los 6 meses siguientes.

Tabla 4.06.

Comparativa de los resultados de la TCMC con la gammagrafía V/P.

a) Pacientes con resultado de alta probabilidad en la gammagrafía V/P y con resultado discordante en la TCMC (negativo).

TCMC (380 pacientes)	NEGATIVA 224				POSITIVA 156			
	Normal	Baja Probab.	Probab. Intermedia	Alta Probab.	Normal	Baja Probab.	Probab. Intermedia	Alta Probab.
Gamma V/P (300 pacientes)	32	112	18	8 (a)	1	30	13	86

También se han producido resultados discordantes en 2 pacientes, entre la ecografía de los miembros inferiores y la venografía por TCMC (Tabla 4.07). En ambos casos se trataba de una trombosis parcial detectada

con la ecografía, en un caso de la vena femoral superficial y en otro caso de la vena poplítea. Ambos han sido considerados falsos negativos de la venografía por TCMC (Figura 4.01).

Tabla 4.07.

Comparativa de los resultados de la venografía por TCMC con la ecografía de los miembros inferiores.

a) Pacientes con trombosis venosa detectada en la ecografía de miembros inferiores con resultado discordante en la venografía por TCMC, que no demostraba esta trombosis. b) Pacientes con trombosis detectada en la venografía por TCMC, pero no en el estudio ecográfico.

Venografía por TCMC (380 pacientes)	NEGATIVA 275		POSITIVA 105	
	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva
Ecografía (214 pacientes)	145	2 (a)	9 (b)	58

4.5. SEGUIMIENTO CLÍNICO.

El seguimiento clínico se ha realizado en todos los pacientes con resultado de TCMC negativo (224 pacientes), a excepción de los 7 pacientes

que han sido anticoagulados por presentar resultados discordantes con la TCMC y que hemos considerado falsos negativos:

- 5 pacientes con resultado de alta probabilidad en la gammagrafía V/P.
- 2 pacientes con TVP en miembros inferiores detectada en la ecografía.

También de los 224 pacientes, en 33 se instauró un tratamiento de anticoagulación en ese momento o durante el seguimiento clínico. En 11 casos por fibrilación auricular o flutter, en 8 casos por profilaxis de TEV, en 6 casos por cardiopatía (valvular, isquémica o miocardiopatía), en 3 casos porque ya tenían previamente instaurado un tratamiento de anticoagulación y en 5 casos por otras etiologías diversas. Todos estos pacientes tenían un resultado de TCMC negativo, ecografía de miembros inferiores negativa y gammagrafía V/P no de alta probabilidad. Ante la posibilidad de que estos pacientes hayan sido anticoagulados por presentar un mayor riesgo de EP que el resto de los pacientes, se ha determinado la probabilidad clínica siguiendo la escala estandarizada de Ginebra, descrita por Wicki et al.¹⁴⁸. En la tabla 4.08 se ha comparado el grupo de 33 pacientes anticoagulados, con los 184 pacientes con resultado de TCMC negativo y no anticoagulados (ver figura 4.1). La distribución de pacientes en cada categoría de probabilidad clínica, es similar en ambos grupos y no se observan diferencias significativas al calcular la chi-cuadrado ($P > 0,05$).

Tabla 4.08.

Tabla comparativa entre pacientes que han sido anticoagulados y los no anticoagulados. Chi cuadrado en el cálculo estadístico con $P= 0,614$.

- a) Porcentaje del total de pacientes anticoagulados.
- b) Porcentaje del total de pacientes no anticoagulados.

PROBABILIDAD CLÍNICA	Pacientes Anticoagulados (%)^a	Pacientes No anticoagulados (%)^b	Total
<i>Baja</i>	13 (40%)	87 (47%)	100
<i>Intermedia</i>	16 (48%)	82 (45%)	98
<i>Alta</i>	4 (12%)	15 (8%)	19
Total	33	184	217

Durante los 6 meses de seguimiento, fallecieron un total de 50 pacientes por diferentes etiologías (Tabla 4.09), y tan solo en un caso por posible EP aguda. Se trataba de un paciente con antecedentes de cardiopatía isquémica e ICTUS con hemiparesia residual, que falleció de muerte súbita en su domicilio, 36 días después. La EP fue la causa de la muerte en el certificado de defunción aunque no se realizó autopsia. No se han detectado más casos de EP o TVP en el resto de pacientes, durante los 6 meses de seguimiento.

Tabla 4.09.

Fallecimientos producidos durante los 6 meses de seguimiento en los 224 pacientes con un resultado de TCMC negativo.

Etiología	Muertes
Tumoral	13
Ca. broncopulmonar	5
Ca. gástrico	2
Ca. páncreas	1
Ca. vejiga	1
Ca. mama	1
Ca. colon	1
Ca. renal	1
Desconocido	1
Infección pulmonar	13
Cardiopatía	9
EPOC reagudizado	6
Sepsis	3
Infarto cerebral isquémico	2
Insuficiencia renal crónica	2
Hemorragia digestiva	1
Embolia pulmonar	1
Total	50

4.6. RESULTADOS GLOBALES.

En la Figura 4.01 podemos observar los resultados globales y la distribución de los pacientes en nuestro estudio. En la valoración de la prueba de TCMC en la EP, hemos considerado como falsos negativos a la prueba (Tabla 4.10):

- 5 casos de gammagrafía pulmonar de alta probabilidad anticoagulados
- 2 casos de TVP en la ecografía
- 1 caso de fallecimiento por probable EP durante el seguimiento.

En nuestro estudio la TCMC, englobando la arteriografía pulmonar y la venografía de miembros inferiores, ha obtenido una sensibilidad del 95,1% (156/164) y un valor predictivo negativo del 95,8% (183/191).

Figura 4.01.

Diagrama que muestra la distribución de los pacientes del estudio, dependiendo de los resultados de las pruebas diagnósticas y el seguimiento.

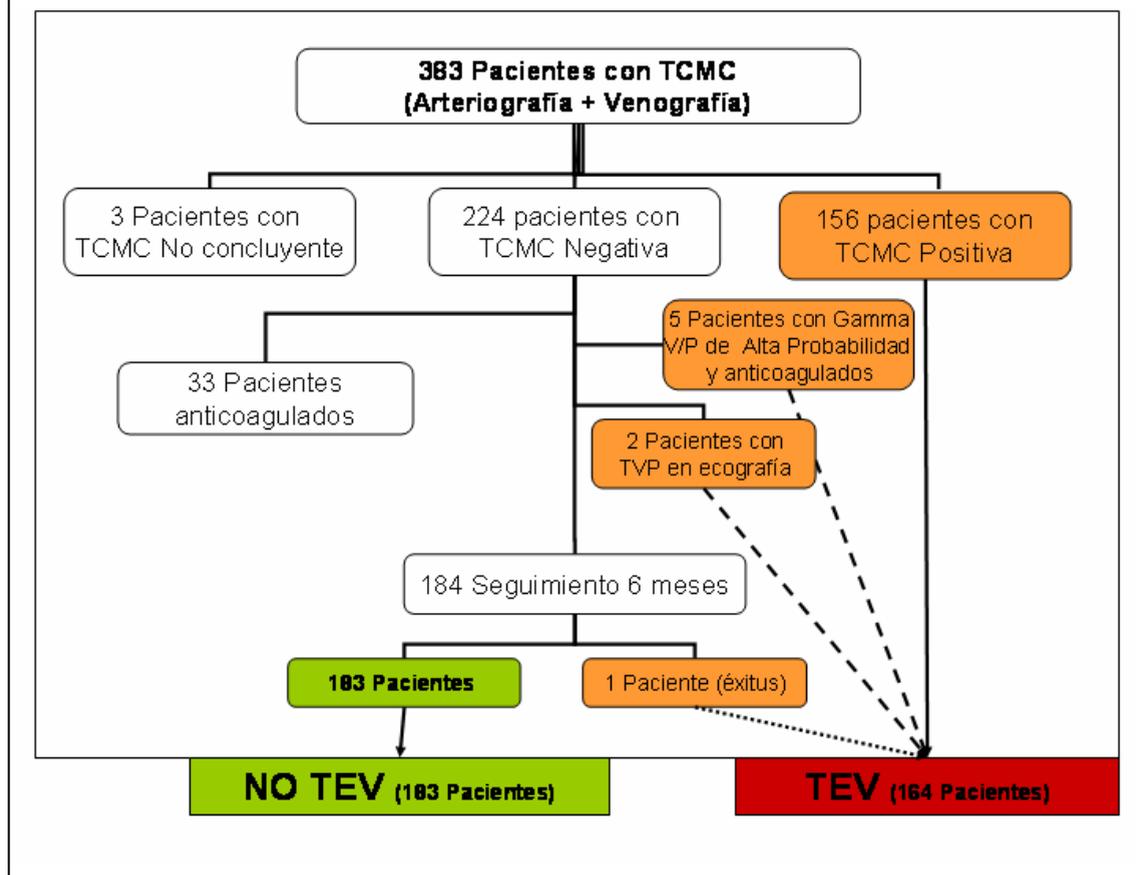


Tabla 4.10.
Pacientes considerados falsos negativos de la prueba de TCMC

Caso	Sexo	Edad	Clinica	Antecedentes	Probabilidad Clínica	Gama grafia	Ecografia	Anticoagulación	Seguimiento	Diagnóstico final
1	Hombre	78	Aumento de su disnea habitual	Inmovilidad por mielopatía cervical	Moderada	Alta	Negativa	si	6 meses	TEP e infección respiratoria
2	Mujer	74	Dolor torácico opresivo y cuadro vagal	Cardiopatía isquémica, HTA, DM y dislipemia	Baja	Alta	Negativa	si	6 meses	EP y angor
3	Mujer	69	Disnea súbita	Intervención de bocio 24 horas antes	Moderada	Alta	Negativa	si	6 meses	EP
4	Hombre	53	Disnea aguda y supuración de herida quirúrgica	Trasplante unipulmonar 5 semanas antes	Baja	Alta	Negativa	si	6 meses	EP
5	Hombre	65	Disnea aguda y dolor retroesternal	Trasplante cardíaco 7 semanas antes	Moderada	Alta	Negativa	si	6 meses	EP
6	Hombre	71	Disnea aguda	Cardiopatía isquémica y ACV residual	Moderada	No revalorizada	Negativa	no	Fallece a los 36 días	EP
7	Hombre	53	Perdida de fuerza en miembros izq.	EPOC y TBC residual	Moderada	Baja	Positiva	si	6 meses	TVP
8	Hombre	90	Disnea brusca y dolor pleurítico	Sin antecedentes	Moderada	Normal	Positiva	si	6 meses	TVP

4.7. OTROS RESULTADOS.

La probabilidad clínica estandarizada, calculada según la escala de Ginebra ¹⁴⁸, demuestra en nuestra serie de pacientes una adecuada correlación con el diagnóstico final (Tabla 4.11), mostrando una distribución porcentual ascendente en los pacientes en los que se ha confirmado el TEV (42%, 47% y 67% en baja, moderada y alta probabilidad respectivamente), mientras que hay una distribución porcentual descendente en los pacientes en los que se ha descartado el TEV (58%, 53% y 33% en baja, moderada y alta probabilidad respectivamente).

Tabla 4.11.

Distribución de los pacientes en las 3 categorías de probabilidad clínica según la Escala de Ginebra ¹⁴⁸, y su relación con el diagnóstico final de TEV. Significación estadística con $P = 0,014$, en el cálculo de la Chi-cuadrado.

- a) Porcentaje de pacientes en el mismo grupo de probabilidad clínica.
- b) Porcentaje del global de pacientes.

PROBABILIDAD CLÍNICA	NO TEV (%)^a	TEV (%)^a	Total (%)^b
<i>Baja</i>	87 (58%)	63 (42%)	150 (43%)
<i>Moderada</i>	81 (53%)	71 (47%)	152 (44%)
<i>Alta</i>	15 (33%)	39 (67%)	45 (13%)
TOTAL	183	164	347

La prueba de los dímeros-D no había sido incluida en el algoritmo diagnóstico de nuestro trabajo, aunque en los últimos años del estudio, esta prueba se ha realizado mayoritariamente en los pacientes. Del total de 347 casos en los que hemos confirmado o descartado la enfermedad, la cuantificación del dímero-D se ha realizado en 260. En la Tabla 4.12, se pueden observar los resultados de esta prueba en relación con los pacientes con y sin TEV. Solamente 11 casos con cuantificación baja de dímero-D han sido estudiados por sospecha de EP y ninguno de ellos ha presentado TEV.

Tabla 4.12.

Distribución de los 260 pacientes que tienen realizados los D-Dímeros.

Dímero-D	NO TEV	TEV	Total
Bajo (≤ 267)	11 (100%)	0 (0%)	11
Alto (>267)	118 (47%)	131 (53%)	249
TOTAL	129 (50%)	131 (50%)	260

Figura 4.02.

Arteriografía pulmonar por TCMC, en paciente con EP aguda. En la arteria lobar inferior izquierda se observa un émbolo reciente, con bordes irregulares y que se localiza en el centro de la luz de la arteria (flecha).

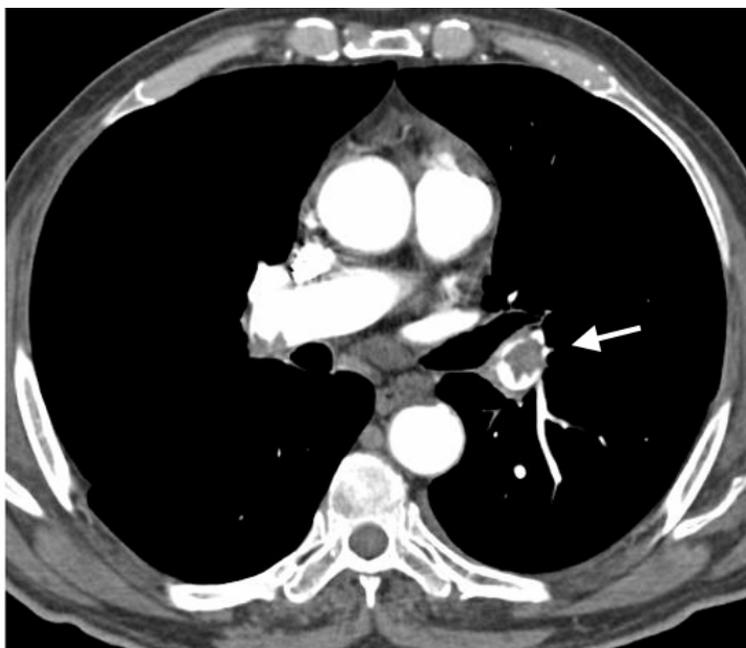


Figura 4.03.

Paciente con EP masiva, demostrando la arteriografía pulmonar por TCMC múltiples émbolos localizados en las ramas segmentarias de ambos lóbulos inferiores. En la arteria segmentaria lateral (segmentaria 9) se observa una oclusión completa (flecha).



Figura 4.04.

Estudio de TCMC en paciente con EP aguda. A Imagen axial de TC con ventana de mediastino que muestra un émbolo en la arteria segmentaria anterior del lóbulo superior derecho. B Imagen axial de TC con ventana de parénquima que muestra una condensación periférica y triangular que corresponde a un infarto (también se puede observar en la figura A).

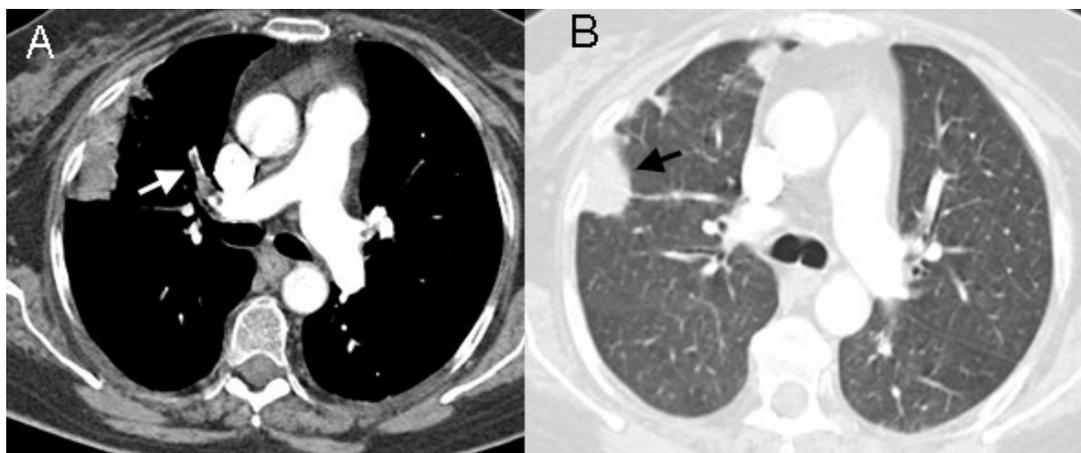


Figura 4.05.

Venografía por TCMC en paciente con EP aguda y TVP. A Imagen axial de TC que muestra un trombo en la vena femoral común izquierda que se extiende por la vena femoral superficial. B Trombosis de la vena a la altura del hiato de los aductores.

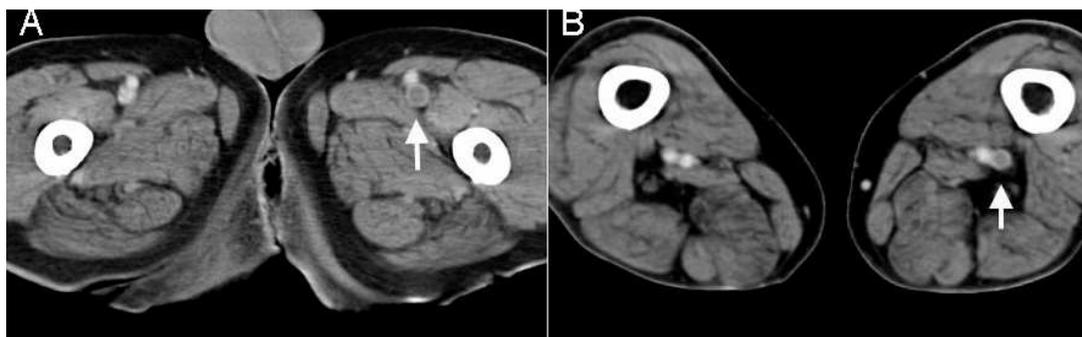


Figura 4.06.

Estudio de ecografía doppler, donde se observa la arteria (roja) y la vena femoral superficial (azul) mostrando un trombo en el interior de la vena que se identifica hiperecogénico (T).

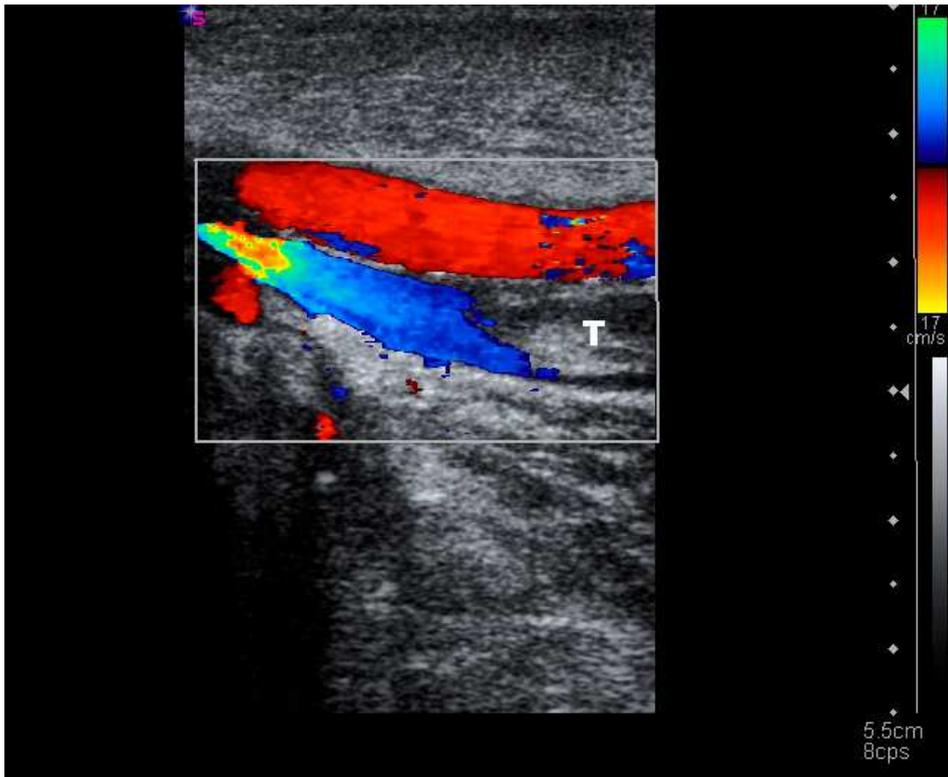
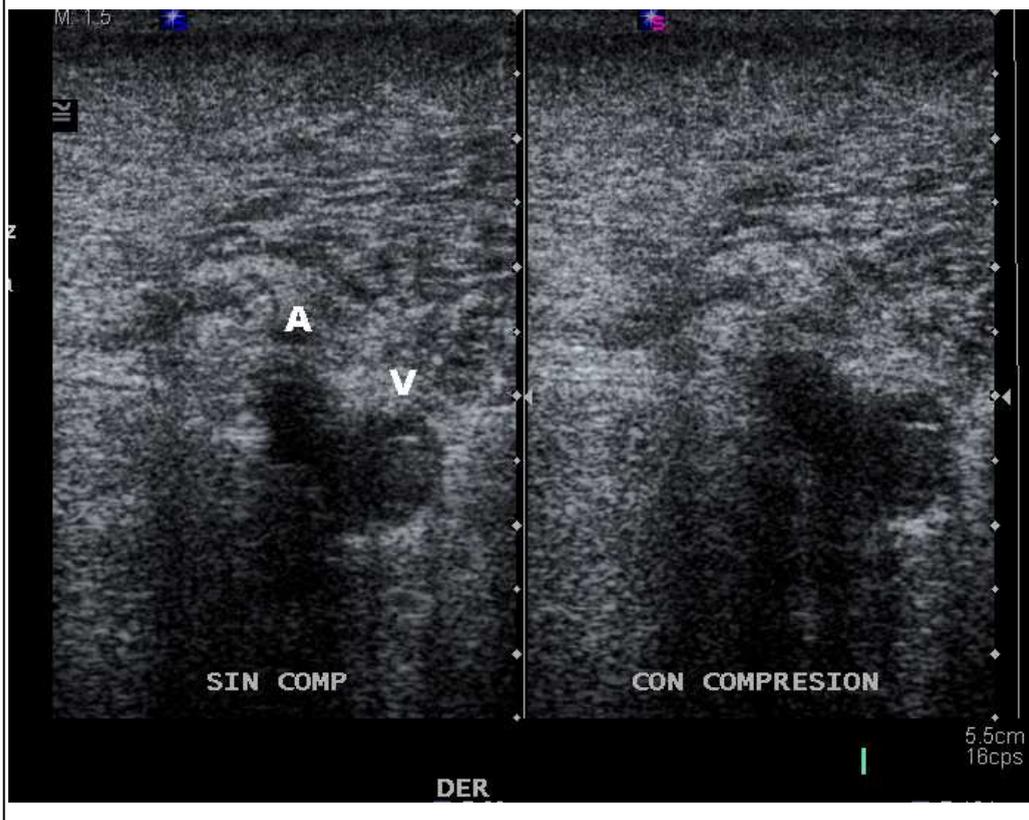


Figura 4.07.

Ecografía en modo B que muestra una vena femoral superficial (V) que no se comprime con las maniobras exploratorias, debido a una TVP. (A: arteria)



5. DISCUSIÓN

5.1. PACIENTES DEL ESTUDIO.

El principal dato que destaca en la muestra de pacientes de nuestro estudio, es la elevada edad de los pacientes. En comparación con estudios previos similares al nuestro, como se puede observar en la Tabla 5.01, la edad media ha sido de 60 años con un rango de 51 a 67 años. Pero nuestra edad media (71,5 años), ha sido superior a la encontrada en estas publicaciones. Este resultado es difícil de explicar, teniendo en cuenta que nuestro hospital atiende a toda la población de su área de referencia y no a crónicos. Podría tener relación con la elevada supervivencia y envejecimiento de la población española, aunque la mayoría de los estudios recogidos en la Tabla 5.01, están realizados en países europeos con una supervivencia de la población similar a la nuestra.

Respecto a la procedencia de los pacientes, no hemos demostrado diferencias en la prevalencia de la enfermedad, entre los pacientes ingresados en nuestro hospital previamente, con respecto a los pacientes que han acudido a urgencias. Sería esperable una mayor incidencia de episodios de TEV entre los pacientes ingresados ³⁰, por sus factores de riesgo (cirugías, inmovilidad, tumores malignos, quimioterapia, enfermedades graves, etc.), por tanto, esto puede ser indicativo de una adecuada profilaxis en la actualidad, de los pacientes ingresados en nuestro hospital.

En cuanto a las diferencias por género, encontramos una mayor prevalencia de enfermedad entre las mujeres que entre los hombres de nuestro estudio. La incidencia de la enfermedad no ha demostrado en otros estudios epidemiológicos, ser superior en la mujer que en el hombre ^{3, 9, 10}, aunque algunos estudios indican una incidencia algo superior en la mujer en su edad fértil (probablemente, debido al uso de anticonceptivos y de hormonas posmenopáusicas) y una incidencia ligeramente superior en el hombre después de los 45 años ^{5, 9}. Pero en nuestro estudio la edad media es superior a los 70 años y no hay diferencias en la edad media entre hombres y mujeres. Por tanto, este resultado en nuestro trabajo puede estar influenciado por una diferente distribución de los antecedentes y factores de riesgo entre ambos sexos. La mayor proporción de hombres con enfermedad pulmonar (sobre todo EPOC), puede explicar esta diferencia en la prevalencia de la enfermedad. La enfermedad pulmonar ha demostrado en nuestro estudio, ser más frecuente entre los pacientes sin TEV, y la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar han sido varones (72%). Esto puede explicar porque el TEV ha sido menos frecuente entre los hombres que entre las mujeres de nuestro estudio.

5.2. PREVALENCIA DEL TEV.

Entre los resultados globales de nuestro estudio, hay que destacar la prevalencia de la enfermedad. En este estudio prospectivo con pacientes que han sido incluidos de forma consecutiva, destaca una elevada prevalencia del TEV, en un 43% (164/380) de los pacientes estudiados. En el estudio PIOPED¹³³ se observó una prevalencia del 33% y otros estudios con pacientes no seleccionados^{168, 188} también presentan una elevada prevalencia de hasta un 34,6%. No obstante, nuestra prevalencia es superior, y esto puede ser debido a varias causas:

1. Definición de enfermedad. En primer lugar, hemos consideramos la existencia de enfermedad, no sólo cuando existe EP sino también cuando hemos detectado trombosis venosa. Ambas son diferentes manifestaciones de la misma enfermedad y ambas requieren de tratamiento. No obstante, considerar la enfermedad ante la presencia de EP o TVP, también se ha efectuado en la mayoría de los estudios que han realizado un seguimiento de los pacientes después de una prueba de TCMC negativa, expuestos en la Tabla 5.01. Aunque es estos estudios, la determinación de la TVP se ha efectuado con diferentes pruebas (eco o venografía por TC) y en algunos estudios no se ha realizado en todos los pacientes.
2. Edad de los pacientes del estudio. Una causa conocida que influye en la prevalencia de la enfermedad, es la edad de los pacientes. Ya hemos comentado en la introducción, la relación exponencial que existe entre

la edad y el TEV en la incidencia de la enfermedad (Figura 1.02). La incidencia experimenta un gran incremento en edades superiores a los 65-70 años^{4, 9, 10, 148, 191}. Anderson et al.⁴ muestra como se triplica la incidencia del TEV desde los 45-50 años hasta los 70 años. En nuestro estudio, la edad media es superior a los 70 años (71,5 años) y es considerablemente superior al de otros estudios similares publicados (Tabla 5.01). Esto puede justificar la mayor prevalencia de enfermedad entre nuestros pacientes.

3. Dímero-D. Aunque el dímero-D no había sido incluido en el algoritmo diagnóstico de nuestro estudio, al observar la Tabla 4.11, es evidente la influencia de esta prueba en la prevalencia de la enfermedad. Son muy pocos los casos en los que se ha sospechado la enfermedad, cuando los dímeros-D han sido realizados y su cuantificación no era elevada. Esto indica, que es posible que hayan sido muchos más los pacientes en los que se ha podido sospechar la enfermedad, pero al realizar la prueba de dímero-D con cuantificación baja, se ha descartado la enfermedad sin realizar otras pruebas. Por tanto, no se ha solicitado una prueba de TCMC y no se ha podido incluir a estos pacientes en el estudio. No obstante, esto es una sospecha que no podemos confirmar, puesto que no hemos tenido constancia de estos pacientes.

De todas formas, esta elevada prevalencia de la enfermedad en nuestro estudio, lejos de ser un inconveniente nos permite extraer algunas conclusiones positivas:

- Hemos evitado realizar pruebas innecesarias a pacientes sin TEV. El porcentaje de pacientes que realmente tiene la enfermedad es superior en nuestro estudio y por tanto, a un menor número de pacientes que no tienen TEV le hemos sometido a estas pruebas radiológicas. Si esta elevada prevalencia ha sido debida parcialmente a la realización del dímero-D, es una praxis adecuada, puesto que se ha demostrado que una cuantificación no elevada del dímero-D en pacientes con una probabilidad clínica no alta, puede descartar el TEV, sin necesidad de realizar otras pruebas ^{139, 188, 199}.

- Proporciona un mayor valor al objetivo principal de nuestro estudio, que es la determinación del valor predictivo negativo de la prueba de TCMC. Como es sabido, la prevalencia de la enfermedad influye directamente sobre los valores predictivos de una prueba. Nuestro valor predictivo negativo es del 95,8% a pesar, de una prevalencia de enfermedad superior al de estudios similares publicados (Tabla 5.01).

TABLA 5.01.

Publicaciones que realizan seguimiento clínico de pacientes, sin tratamiento de anticoagulación, tras una prueba de TCMC negativa.

- a. Detección de trombos en venas de los miembros inferiores realizado con ecografía (eco) o venografía por TC. Los estudios con “eco / -“, indican que se ha realizado ecografía en los miembros inferiores aunque no a todos los pacientes incluidos en ese estudio.
- b. En el estudio de Eyer et al. ¹⁸⁶, los pacientes en seguimiento no presentan TC negativo, sino TC no concluyente o TC con EP subsegmentaria.

Publicaciones	Durante el Seguimiento										Edad Media	Estudio de MMII a	VPN del estudio
	Pacientes en seguimiento	Perdidos	Duración (meses)	Número de recurrencias	Muertes por EP	% de recurrencia							
Mayo et al. ¹⁶⁸	89	3	3	2	0	3,0%	54	NO	94,3%				
Ferretti et al. ¹⁹²	110	1	3	3	1	2,8%	63	eco	94,6%				
Garg et al. ¹⁹³	79	1	6	1	1	1,3%	65	eco	98,7%				
Goodman et al. ¹⁹⁴	222	24	3	2	1	1,0%	51	eco	99,0%				
Remy-Jardin et al. ¹⁸²	71	0	3	2	0	2,8%	59	eco / -	94,9%				
1Ost et al. ¹⁹⁵	89	0	6	1	0	1,4%	61	eco / -	95,8%				
Tillie_Leblond et al ¹⁸¹	199	14	12	3	3	1,6%	58	eco / -	98,4%				
Musset et al. ¹⁸⁸	507	10	3	9	5	1,8%	66	eco	97,8%				
Bourriot et al. ¹⁹⁶	81	0	3	4	2	4,9%	65	eco	95,1%				
van Strijen et al. ¹⁸³	376	0	3	3	1	0,8%	55	eco	99,2%				
Kavanagh et al. ¹⁹⁷	79	0	9	1	0	1,3%	60	NO	98,7%				
Revel et al. ¹⁹⁰	135	10	3	2	0	1,6%	67	TC	98,4%				
Eyer et al. ¹⁸⁶	145 b	12	3	0	0	0,0%	51	TC	100,0%				
Perrier et al. ¹⁹⁸	286	2	3	5	2	1,7%	60	eco	98,3%				
PIOPED II ¹⁴⁷	592	0	6	2	0	0,3%	52	TC+eco	97,0%				
Nuestro trabajo ¹⁸⁸	184	0	6	1	1	0,5%	71	TC	95,8%				
TOTAL	2622	77		41	17	1,3%	60						

Por el contrario, el posible inconveniente que podemos obtener de esta elevada prevalencia es que no se haya sospechado la enfermedad en algunos pacientes, sobre todo en pacientes con bajo riesgo o que no presenten antecedentes o factores de riesgo. En comparación con otros estudios, el 43% de nuestros pacientes han sido clasificados como baja probabilidad clínica y el 87% como baja o moderada probabilidad en nuestro estudio, frente al 49% y 94% respectivamente, en el estudio publicado por Wicki et al.¹⁴⁸. Las diferencias son pequeñas, pero la influencia de la prueba del dímero-D puede ser la causa de esta ligera disminución de pacientes en las categorías de baja y moderada probabilidad en nuestro estudio.

5.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

La disnea ha sido el síntoma más frecuente entre los pacientes, el 81% lo ha presentado. Aunque no se han demostrado diferencias significativas, este síntoma ha sido incluso más frecuente entre los que no tenían una EP. Esto indica, que la disnea es el principal síntoma que hace pensar al clínico en la presencia de esta enfermedad y aunque es el síntoma más frecuente entre los pacientes con EP (78% en nuestro estudio) también es frecuente, como es bien conocido, en otras muchas enfermedades respiratorias y cardiacas. En nuestro estudio, la disnea ha estado presente en el 78% de los pacientes con TEV, concordando este resultado con el de otros estudios que sitúan la frecuencia de este síntoma entre el 70-80% de los pacientes^{124, 188, 189}.

Entre los signos y síntomas recogidos, la presencia de tos y fiebre son los que se han presentado con mayor frecuencia estadística, entre los pacientes sin TEV. Es un resultado esperado, puesto que son manifestaciones clínicas que orientan más hacia otros procesos broncopulmonares (neumonía, reagudización en EPOC...) que hacia una EP. Igualmente, la expectoración ha sido más frecuente entre los pacientes sin TEV, aunque en este caso no han existido diferencias significativas. No obstante, la presencia de tos, expectoración o fiebre no nos puede hacer descartar una EP, puesto que se han presentado en el 18%, 17% y 14% respectivamente, de los pacientes con TEV.

La presencia de signos de trombosis venosa como calor, rubor, dolor en los miembros inferiores, ha sido la única manifestación clínica que ha demostrado mayor frecuencia estadística entre los pacientes con TEV. Aunque esta sintomatología sólo ha estado presente en el 16% de los pacientes con TEV, a pesar de que en el 65% (107/164) se ha demostrado la presencia de TVP (105 en la venografía por TCMC y 2 más en la ecografía). Esto demuestra, como ya es conocido, que un gran porcentaje de pacientes con TVP es asintomático ⁸⁷.

La hemoptisis es un signo que en nuestro estudio, se ha presentado tan solo en el 5% de los pacientes con TEV. La frecuencia de la hemoptisis en la EP es variable en los estudios publicados. Aunque algunos estudios la sitúan hasta en el 15-20% de los pacientes ^{25, 125}, en otros estudios se encuentra en el 5-10% ^{147, 181, 188, 189}. La hemoptisis se produce secundariamente a los infartos en el parénquima pulmonar. La obstrucción

completa de pequeñas arterias pulmonares, provoca un infarto parenquimatoso que se acompaña de una hemorragia alveolar (y probable hemoptisis) en los primeros días de la embolia ²⁵. Si se realiza un seguimiento clínico de los pacientes durante los primeros días o durante la primera semana de la EP, el porcentaje de pacientes con hemoptisis o esputos hemoptoicos, es considerablemente superior que los pacientes que presentan hemoptisis como la forma de debut de la EP. Esto explica las diferencias de frecuencia, existentes entre los diferentes estudios epidemiológicos, clínicos y diagnósticos. Nuestro resultado (5%) coincide con el otros estudios similares como el de Pierre et al. ¹⁸⁹ y PIOPED II ¹⁴⁷, que presentan un 5%, o el de Musset et al. ¹⁸⁸ con un 7 %.

Otras formas de presentación clínica como el síncope o el shock hipovolémico, aunque no han demostrado significación estadística por la baja frecuencia de presentación, han sido más frecuentes entre los pacientes con TEV. Además, en nuestro estudio un 11% de pacientes con TEV, han debutado con una pérdida de consciencia o un shock, coincidiendo con otros estudios que estiman en un 10-15% esta forma grave de presentación de la EP ^{25, 87}.

5.4. ANTECEDENTES Y FACTORES DE RIESGO.

Entre los antecedentes y los factores de riesgo que se han buscado y recogido, el haber tenido un episodio previo de TVP o EP, ha demostrado ser un factor de riesgo importante entre los pacientes con TEV. Este

antecedente se ha encontrado en el 20% de los pacientes que han presentado la enfermedad y sólo en el 6,7% de los pacientes que no presentaban la enfermedad.

Las recurrencias del TEV se producen con mayor frecuencia en el periodo inmediato después del diagnóstico y va disminuyendo progresivamente su frecuencia en el tiempo ³. El tratamiento anticoagulante disminuye las recurrencias durante los meses del tratamiento. Pero, tras un episodio de TEV y a pesar de un tratamiento correcto, la incidencia en las recurrencias es de un 7-12% en el primer año y hasta un 30% a los 5-8 años, como se ha demostrado en diversos estudios ^{3, 73, 74, 100}. En nuestro trabajo, el 20% de los pacientes con TEV había tenido previamente un episodio de TVP o EP, coincidiendo con otros estudios que presentan un porcentaje de entre el 14-22% ^{183, 188, 189, 196}.

La existencia de una enfermedad pulmonar o enfermedad cardíaca conocida previamente, ha sido más frecuente entre los pacientes que no tenían un TEV. La disnea está presente en diversas patologías pulmonares y enfermedades cardíacas crónicas como: la EPOC, neumonías, carcinoma broncopulmonar, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías, pericarditis, etc. Esto ha originado que en nuestro estudio, la existencia de enfermedad cardíaca o pulmonar, haya dado lugar con mayor frecuencia a un diagnóstico alternativo a la enfermedad tromboembólica. Aunque, es conocido que algunas enfermedades cardíacas como el infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca congestiva, y algunas pulmonares como el EPOC o el carcinoma broncopulmonar, son factores de riesgo del TEV ^{31, 43, 57}.

Otros factores de *alto* riesgo, como un antecedente traumático o quirúrgico en el último mes, no se han mostrado más frecuentes entre los pacientes con TEV de nuestro estudio. Es decir, estos factores de riesgo han estado presentes de forma similar entre los pacientes con y sin TEV. Esto puede indicar que cuando se han reconocido estos factores de riesgo en los pacientes, se ha sospechado la enfermedad tromboembólica al mínimo síntoma pulmonar, aunque en realidad, estos síntomas no fuesen debidos a la EP. Tampoco han mostrado diferencias significativas, otros factores de riesgo conocidos como la inmovilización, la toma de estrógenos (anticonceptivos u hormona sustitutiva) o la presencia de tumores malignos.

5.5. FALSOS NEGATIVOS DE LA PRUEBA.

En nuestro estudio hemos clasificado 8 pacientes, como falsos negativos de la prueba de TCMC. Han sido detectados por las otras pruebas diagnósticas utilizadas en nuestro hospital, la gammagrafía pulmonar y la ecografía de miembros inferiores, y también durante el seguimiento clínico.

❖ En gammagrafía pulmonar V/P.

En la gammagrafía pulmonar de V/P, se han producido 8 casos discordantes con la TCMC. Estos pacientes han presentado unos defectos de perfusión en la gammagrafía que han sido catalogados como de alta

probabilidad, y en cambio, en la prueba de TCMC no han presentado signos de EP ni de trombosis venosa. Este resultado en la gammagrafía, nos debería hacer considerar estos 8 casos como positivos de EP y falsos negativos a la prueba de TCMC. Pero, 3 de estos 8 pacientes, no fueron anticoagulados y no hubo recurrencias de tromboembolismo durante los seis meses de seguimiento. La anticoagulación no se realizó en uno de estos pacientes porque estaba contraindicada, debido a una cirrosis con sangrado digestivo que había originado su ingreso hospitalario. En los otros 2 casos, a pesar del resultado de alta probabilidad de la gammagrafía, no se trató con anticoagulación debido a una baja sospecha clínica de EP y a diagnósticos alternativos realizados en la prueba de TCMC, de bronconeumonía con derrame pleural en un paciente, y neumonía extensa con pérdida de volumen y derrame pleural, en el otro. Estos hallazgos en el parénquima pulmonar explicaban la sintomatología y probablemente las alteraciones de la gammagrafía pulmonar, por lo cual, se decidió no anticoagular a estos pacientes. En ninguno de estos 3 casos, se produjeron recurrencias de TEV, durante el seguimiento. Por tanto, hay que tener en cuenta, que una gammagrafía de alta probabilidad no debe indicar necesariamente la anticoagulación del paciente. Puede tratarse de:

- un falso positivo en la gammagrafía pulmonar. En el estudio PIOPED¹³³ un 12 % de los pacientes en esta categoría de alta probabilidad, no mostraban EP en la angiografía pulmonar convencional, realizada como la prueba de referencia.
- una EP subsegmentaria. Es posible que exista realmente una EP, pero si no ha sido diagnosticada en la arteriografía por TCMC es porque es

debida a pequeños émbolos subsegmentarios. En estos casos, si se ha descartado una trombosis venosa en los miembros inferiores, el paciente puede no necesitar un tratamiento de anticoagulación. En un estudio reciente, Eyer et al.¹⁸⁶, muestra 25 pacientes con EP subsegmentaria diagnosticada por TCMC, sin trombosis venosa en miembros inferiores que no son anticoagulados y son seguidos durante 3 meses, sin encontrar recurrencias de EP durante el seguimiento.

En cualquiera de estas dos posibilidades, el tratamiento de anticoagulación puede no ser necesario, puesto que nuevos episodios de TEV son infrecuentes¹⁸⁷. Al menos, en estos 3 pacientes de nuestro estudio no se han producido recurrencias. No obstante, como no podemos confirmar esto en los otros 5 pacientes que han sido anticoagulados, los hemos considerado falsos negativos. Es decir, hemos supuesto que sin tratamiento estos 5 pacientes, habrían tenido recurrencias de EP o TVP durante el seguimiento clínico.

❖ **En ecografía de miembros inferiores.**

La ecografía ha demostrado en 2 pacientes, una TVP que no fue identificada en la venografía por TCMC. En ambos casos, se trataba de una trombosis parcial que en la ecografía provocaba una compresión incompleta, de la vena femoral superficial en uno de los pacientes y de la poplítea en el otro. Desde que Loud et al.²⁰⁰ en 1998 describió la utilidad de la venografía por TC, se han publicado varios estudios que demuestran una eficacia

similar a la ecografía ^{178, 179, 180, 201}, en la detección de la TVP. Algunos casos discordantes en la bibliografía, que se han producido entre la ecografía y la venografía por TC, han sido trombosis parciales y en ocasiones trombosis residuales de episodios previos ¹. No obstante, en nuestros 2 casos no existía un antecedente previo de TVP, por lo cual han sido considerados TVP agudas y falsos negativos de la venografía por TCMC. Aunque la gammagrafía V/P en estos 2 pacientes, fue catalogada en uno como normal y en el otro como baja probabilidad, por lo cual, es probable que en ninguno de los casos existiera realmente una EP.

❖ **En el seguimiento clínico.**

Durante los 6 meses de seguimiento que hemos realizado en el resto de pacientes con una prueba de TCMC negativa, tan solo en un caso se ha detectado una recurrencia de TEV. Tuvo lugar a la quinta semana, en forma de muerte súbita del paciente. Aunque este paciente, sufría de otras patologías concomitantes graves, como una cardiopatía isquémica y un ICTUS con una hemiparesia residual, que también pudieron ser causa de su muerte. Pero la EP fue la causa que certificó su médico que no se confirmó con una autopsia. En el resto de los 183 pacientes, no hubo diagnósticos de EP ni de trombosis venosa durante el seguimiento.

Entre las publicaciones, en las cuales se ha realizado un seguimiento clínico de los pacientes tras una prueba de TCMC negativa, para determinar las recurrencias y los falsos negativos, tan solo dos estudios realizaron un

seguimiento más prolongado que el nuestro. En el estudio de Tillie_Leblond et al. ¹⁸¹ realizan un seguimiento por entrevista telefónica, a los 3, 6 y 12 meses, pero en cambio sólo consideran falsos negativos, los episodios de TEV ocurridos en los primeros 6 meses. Consideran que un episodio de TEV después de los primeros 6 meses, se trata de un nuevo episodio y no de una recurrencia. El otro estudio, es publicado por Kavanagh et al. ¹⁹⁷, en el cual se realiza un seguimiento desigual entre los pacientes, de entre 4 y 13 meses, con una media de 9 meses de seguimiento clínico. Pero sólo presenta un falso negativo detectado a las 3 semanas de la prueba de TCMC. La mayoría de los estudios publicados, han realizado un seguimiento clínico de 3 meses. Goodman et al. ¹⁹⁴, consideran que la mayoría de las recurrencias de un primer episodio de TEV, se producen en las primeras semanas y que después de 3 meses debe ser considerado un nuevo episodio de TEV, más que una recurrencia. No obstante, nosotros hemos realizado un seguimiento de 6 meses, aunque el único caso detectado de posible recurrencia, se produjo en la 5 semana de seguimiento.

Durante este periodo de seis meses, hemos tenido un importante número de pacientes fallecidos, 50 casos (un 22%). Aunque el porcentaje de pacientes fallecidos, es similar al de otros estudios como el de Kavanagh et al. ¹⁹⁷ que presenta un 20%, Bourriot et al. ¹⁹⁶ un 19,6%, y es inferior al estudio de Ost et al. ¹⁹⁵ que presenta un 33%. En nuestro estudio puede influir la edad media de los pacientes, que como ya hemos comentado, es superior al resto de publicaciones. Una crítica a nuestro estudio es la falta de autopsias en estos pacientes fallecidos que descartase una EP, aunque

excepto en un caso ya comentado, en el resto la causa de la muerte fue atribuida otras etiologías.

A diferencia de la mayoría de las publicaciones, no hemos tenido pérdidas de pacientes durante el seguimiento. Esto ha sido posible, gracias a la colaboración (e investigación) del personal de Historias Clínicas y de consultas externas de Neumología.

5.6. VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE LA TCMC.

El valor predictivo negativo que hemos obtenido en la prueba de la TCMC, realizando y valorando conjuntamente la arteriografía pulmonar y la venografía de los miembros inferiores, ha sido del 95,8% (183/191). Este valor, superior al 95%, confirma la eficacia de la prueba para descartar la enfermedad. Este resultado coincide con el de otros estudios similares, en los cuales, se ha obtenido valores predictivos negativos en un rango del 94 al 100% (Tabla 5.01). Además nosotros hemos obtenido este valor, en un estudio prospectivo y con una prevalencia de enfermedad superior al presentado en las diferentes publicaciones que se muestran en la Tabla 5.01. Recientemente, el estudio multicéntrico PIOPED II ¹⁴⁷ ha obtenido un valor predictivo negativo del 97%, valorando conjuntamente la arteriografía y la venografía por TCMC, en 737 pacientes y con una prevalencia de enfermedad del 23%.

Estos resultados demuestran que se puede suspender o no iniciar el tratamiento de anticoagulación, en los pacientes con sospecha de EP tras un estudio de TCMC negativo, sin necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas. En nuestro trabajo, durante los 6 meses de seguimiento clínico en 184 pacientes, tan solo un paciente que falleció de muerte súbita 36 días después, fue atribuido a una EP. En el resto de los pacientes, no hubo indicios de EP ni de trombosis venosa durante el seguimiento.

En los últimos años, como se puede observar en la Tabla 5.01, son numerosos los estudios de seguimiento de pacientes que se han realizado después de una TCMC negativa, sin tratamiento de anticoagulación. Todos presentan resultados similares y porcentajes de recurrencia de enfermedad muy bajos entre 0 - 4,9 %. Hay que tener en cuenta, que el porcentaje de recurrencias que se producen tras una angiografía pulmonar convencional negativa, considerada hasta ahora la técnica de referencia (gold estándar), está entre el 0,6% y el 4,2% ^{153, 202}.

No obstante, se trata de una enfermedad muy grave en la cual, algunas recurrencias son causa de la muerte del paciente. Si calculamos el porcentaje, de las muertes que se han producido por las recurrencias en las publicaciones descritas en la Tabla 5.01, obtenemos un 41% (17/41) de recurrencias mortales.

5.7. SENSIBILIDAD DE LA PRUEBA DE TCMC.

La sensibilidad de la prueba de TCMC incluyendo la arteriografía y la venografía, calculada en base a nuestros resultados, es del 95,1% (156/164). Consideramos 156 pacientes como resultados positivos de EP o TVP en la TCMC y 164 pacientes clasificados finalmente, como pacientes con TEV.

La sensibilidad de la arteriografía pulmonar por TCMC es elevada, pero hay discordancia en la bibliografía con rangos amplios entre un 53-100% ¹⁷³. En la segunda mitad de la década de los 90, se publicaron múltiples estudios sobre la sensibilidad y la especificidad de la prueba utilizando la TC helicoidal (Tabla 5.02). La sensibilidad, cuando se limita a los vasos segmentarios es muy alta en todos los estudios, superior al 90% ^{169, 203}, pero cuando se intenta valorar los vasos subsegmentarios la sensibilidad disminuye con amplia variación entre los estudios, entre el 53-94% ^{170, 171, 204, 205}. Con la introducción de los TCMC a partir del año 2000, la sensibilidad de la prueba aumentó al realizar los estudios con mayor detalle (menor colimación) y con mayor rapidez (menos artefactos).

Hayashino et al. ²⁰⁸, calculan a partir de 12 artículos publicados entre 1990-2003, una sensibilidad media para la arteriografía pulmonar por TC del 86%, utilizando la angiografía convencional como prueba de referencia. Aunque no todos los estudios que consideran, realizan una valoración de las arterias hasta nivel subsegmentario y además, la mayoría de los estudios utilizan TC helicoidal y no TCMC. Los estudios realizados con TCMC,

sitúan la sensibilidad entre el 70-96% (Tabla 5.02). Baile et al.²⁰⁹, demuestran en un estudio realizado en cerdos y utilizando partículas embolígenas de metacrilato, una sensibilidad para la arteriografía pulmonar por TCMC del 82%, cuando se utiliza una colimación de 3 mm y del 87% con una colimación de 1 mm. Además, no demuestra diferencias significativas con la angiografía convencional.

Tabla 5.02

Publicaciones que determinan la sensibilidad de la TC en la EP.

a) Estudios que determinan la sensibilidad sin incluir los vasos subsegmentarios.

Publicación	Año	Tipo de TC (N° detectores)	Coli- mación	Sensi- bilidad	Especi- ficidad
Goodman et al. ¹⁷¹	1995	Helicoidal	5 mm	63%	89%
Remy-Jardin et al. ¹⁶⁹	1996	Helicoidal	5 mm	91% (a)	100%
Drucker et al. ¹⁷⁰	1999	Helicoidal	5 mm	53-60%	81-97%
Kim et al. ²⁰³	1999	Helicoidal	3 mm	92% (a)	88%
van Rossum et al. ²⁰⁵	1996	Helicoidal	5 mm	82-94%	93-96%
Garg et al. ²⁰⁴	1998	Helicoidal	3 mm	67%	100%
Blachere et al. ¹⁷⁴	2000	TCMC (4)	2 o 3 mm	94%	93%
Qanadli et al. ¹⁷⁵	2000	TCMC (2)	2-2,5 mm	90%	94%
Perrier et al. ¹⁸⁴	2001	Helic./ TCMC (2)	3 mm	70%	91%
Ruiz et al. ¹⁸⁵	2003	Helicoidal	3 mm	91%	81%
Coche et al. ²⁰⁶	2003	TCMC (4)	1 mm	96%	86%
Winer-Muran et al. ²⁰⁷	2004	TCMC (4)	2,5 mm	100%	89%
PIOPED II ¹⁴⁷	2006	TCMC (4, 8, 16)	1,25 mm	83%	95%
Nuestro estudio ¹⁹⁸	2007	TCMC (4, 16)	1 mm	83,5%	-----

El estudio PIOPED II ¹⁴⁷, ha mostrado una sensibilidad de la arteriografía pulmonar por TCMC (sin incluir la venografía) del 83%. En nuestro estudio la sensibilidad de la arteriografía por TCMC (sin la venografía), coincide con el estudio PIOPED II siendo de un 83,5% (137/164). Esto indica que aunque la sensibilidad de la TCMC es elevada, hay un pequeño porcentaje de pacientes con EP subsegmentaria que no va a ser detectada en el estudio. Por tanto, es importante combinar la arteriografía pulmonar por TCMC, con otra prueba para detectar trombosis venosa en los miembros inferiores. Puesto que si no hay trombosis venosa, sí es seguro no tratar a estos pacientes aunque tengan una EP subsegmentaria, porque el porcentaje de recurrencias, ya hemos visto en los estudios con seguimiento clínico, es muy bajo.

En los últimos años, son numerosos los estudios que combinan la arteriografía pulmonar por TCMC con un estudio de miembros inferiores, ya sea venografía por TCMC o ecografía (Tabla 5.01). Al combinar la arteriografía y venografía por TCMC, además de descartar la trombosis venosa, se aumenta la sensibilidad global de la prueba. El reciente estudio PIOPED II ¹⁴⁷, muestra una sensibilidad global para la arteriografía y venografía por TCMC del 90%. En nuestro estudio hemos obtenido una sensibilidad global del 95%, aunque no hemos realizado angiografías pulmonares convencionales, como prueba de referencia, que permita determinar con mayor precisión la sensibilidad de la prueba.

En nuestro estudio, un 5% (19/380) de los pacientes presentó TVP sin evidencia de EP en la arteriografía. Este porcentaje es similar a otros

estudios. Loud et al.¹ presentan un 5,5 % (31/565) y Musset et al.¹⁸⁸ 5,2% (55/1041). En nuestro trabajo, estos casos (19 pacientes) son el 11,5% de todos los pacientes con TEV, por tanto, suponen un importante incremento de la sensibilidad global de la prueba al combinar la venografía y la arteriografía por TCMC.

5.8. LA VENOGRAFÍA POR TC.

La primera publicación sobre la utilidad de combinar la venografía con la arteriografía pulmonar por TC, para detectar TVP en la sospecha de EP, fue realizada por Loud et al.²⁰⁰ en 1998. Desde entonces se han publicado numerosos estudios que confirman la eficacia de la venografía por TC. En comparación con la ecografía, presenta una sensibilidad entre el 89-100% y una especificidad entre el 92-100% (Tabla 5.03).

La venografía por TC tiene la ventaja de aprovechar el contraste intravenoso inyectado para la arteriografía pulmonar. Esto permite en una única prueba, valorar las arterias pulmonares y las venas de los miembros inferiores. En nuestro estudio, de los 214 pacientes que tienen ambas pruebas (TCMC y ecografía), tan solo en 2 casos la ecografía demostró una trombosis parcial no detectada en la venografía por TCMC. En cambio, la TCMC demostró 9 casos de trombosis no identificados en la ecografía. Aunque ambas pruebas no son comparables, ya que la ecografía se ha realizado desde la vena femoral común a la vena poplítea, mientras que la venografía por TCMC ha incluido además, todas las venas pélvicas y el

sistema venoso superficial de los miembros inferiores. La venografía permite explorar el área pélvica, que no es accesible a la ecografía, y además en el miembro inferior permite explorar áreas de difícil acceso a la ecografía, como es el hiato de los aductores o todo el sistema superficial. En nuestro trabajo la venografía detectó trombosis en 2 pacientes, únicamente, en el sistema venoso superficial (en el cayado de la safena en un paciente y en el tercio inferior de la safena mayor en el otro paciente), sin signos de TVP y con hallazgos de embolia en las arterias pulmonares. La ecografía fue positiva en uno de estos pacientes (con trombosis en el cayado de la safena) pero negativa en el otro.

Otra ventaja de la venografía por TCMC es la elevada velocidad de exploración, en comparación con el tiempo necesario para explorar los miembros inferiores en la ecografía. El estudio por TCMC, simplifica y agiliza la exploración en estos pacientes con sospecha de EP.

El inconveniente que presenta la venografía por TC es la dosis de radiación adicional que recibe el paciente. Además, el área irradiada incluye la zona gonadal aunque la mayoría de los pacientes son de elevada edad. Este inconveniente se ha intentado minimizar en nuestro estudio, con una técnica radiológica de baja dosis para la exploración de la pelvis y de los miembros inferiores. Hemos aumentado el pitch de la exploración (pitch 2) y disminuido los mAs, reduciendo la dosis a 5-6 mGy, que se expresa en los escáneres en el parámetro CTDIvol. Al observar las características técnicas de la exploración, descritas en material y métodos (Tabla 3.03), en el escáner Sensation la dosis es bastante superior a la utilizada en el otro

escáner. Pero esto no es real, porque este escáner dispone de un programa de reducción de dosis automático (CareDosis), que regula la irradiación en cada área del estudio, dependiendo del volumen del paciente. De esta forma, aunque la dosis de referencia que figura en las características de la exploración, parece superior, si no se trata de un paciente especialmente obeso, la dosis final que recibe es igual o inferior al del otro escáner. Igualmente ocurre en las otras exploraciones torácicas.

Tabla 5.03.

Publicaciones que muestran la sensibilidad y especificidad de la venografía por TC.

Publicación	Nº Pacientes	% Sensibilidad	% Especificidad
Loud et al. ²¹⁰	71	100	100
Loud et al. ¹	308	97	100
Garg et al. ¹⁷⁹	70	100	97
Duwe et al. ²¹¹	74	89	94
Coche et al. ¹⁷⁸	65	93	97
Wildberger et al. ²¹²	46	94	92
Begemann et al. ²⁰¹	41	100	96

5.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Pruebas diagnósticas.

Una dificultad que hemos tenido en nuestro estudio, es la realización en todos los pacientes de las tres pruebas radiológicas: TCMC, ecografía y gammagrafía. Además, éstas debían realizarse en un tiempo máximo de 72 horas, en una muestra amplia de 383 pacientes y durante un periodo de tiempo de más de 3 años, en la inclusión de pacientes. La mayor dificultad se ha encontrado en la ecografía de los miembros inferiores que tan solo se ha completado en 214 pacientes. Esto ha sido debido, por una parte, a la saturación de la sección de ecografías de nuestro hospital que ha provocado un retraso en la realización de algunas pruebas, más allá del plazo máximo establecido en nuestro estudio de 72 horas. Por otra parte, la ecografía se ha realizado en la mayoría de los casos, cuando la venografía por TCMC ya había valorado los miembros inferiores. Además, en muchos casos la TCMC había establecido el diagnóstico de TEV o un diagnóstico alternativo, siendo por tanto la ecografía en ese momento, una prueba de escaso valor para el diagnóstico del paciente. Esto ha originado, que en pacientes en situación clínica grave, trasladados a cuidados intensivos o por otras causas, se haya anulado o demorado la realización de la prueba.

La gammagrafía pulmonar se ha podido realizar en la mayoría de los pacientes, en 300 (78%). Aunque, hay que tener en cuenta, que en algunos casos la prueba no pudo realizarse por variadas causas:

- **Pacientes:** La ventilación pulmonar, requiere de la colaboración de los pacientes y debido a la edad (el 55% mayor de 75 años) y a enfermedades concomitantes como el Parkinson, Alzheimer, traqueotomías..., la gammagrafía no se pudo completar o realizar, en algunos casos.
- **Disponibilidad:** Tanto la perfusión como la ventilación, requieren de unos radiofármacos que deben ser preparados y trasladados al Servicio de Medicina Nuclear. Por tanto, se necesita solicitar previamente la prueba, unas horas o incluso un día antes. Sobre todo, coincidiendo en días prefestivos o en fin de semana. En algunos de estos casos, la gammagrafía completa (V/P), no se ha podido obtener en el plazo máximo establecido en el estudio.
- **Interés diagnóstico:** Al igual que con la ecografía, la gammagrafía pulmonar se ha realizado en la mayoría de los casos posterior a la TCMC, y en ocasiones el diagnóstico de TEV o un diagnóstico alternativo, ya había sido establecido. Por tanto en algunos casos, por traslados a cuidados intensivos, situación clínica inestable, complejidad para el traslado del paciente a Medicina Nuclear, etc. ha sido anulada esta prueba.

El tiempo máximo de 72 horas para obtener las 3 pruebas, es necesario. Hay que tener en cuenta que en estos pacientes con sospecha de EP, se comienza un tratamiento de anticoagulación lo más pronto posible, si

no está contraindicado. La gravedad y mortalidad de esta enfermedad en las primeras horas (hasta el 10% ^{87, 95}) requiere comenzar el tratamiento sin demora, desde la sospecha clínica. Pero la anticoagulación puede alterar los resultados de las pruebas, provocando falsos resultados y impidiendo la comparación entre ellas, por lo cual, éstas deben realizarse con relativa urgencia en las primeras horas o días. En otros estudios, se ha establecido un periodo de 24 – 48 horas para realizar las diferentes pruebas diagnósticas ^{168, 181, 188, 189}. En nuestro estudio, teniendo en cuenta que la gammagrafía de ventilación es realizada en nuestro hospital 24 horas después de la perfusión, hemos incluido un periodo máximo de 72 horas.

Prueba “gold estándar”.

En nuestro estudio, no hemos realizado la angiografía pulmonar convencional considerada la prueba de referencia o “gold estándar”. Eso nos hubiera permitido conocer la sensibilidad y especificidad de la arteriografía pulmonar por TCMC en nuestro trabajo, pero éste no ha sido uno de nuestros objetivos. Realizarla hubiera supuesto someter a nuestros pacientes a más pruebas radiológicas y la angiografía pulmonar convencional es un prueba invasiva no exenta de riesgos, puesto que presenta hasta un 0,5% de mortalidad y un 6% de morbilidad ^{152, 153}. Además la angiografía convencional ha mostrado una variabilidad elevada, del 66% interobservador ¹³³. Un estudio experimental ²⁰⁹, incluso demuestra que no existen diferencias significativas en la sensibilidad, entre la angiografía convencional y la arteriografía pulmonar por TCMC, en la EP subsegmentaria.

En los últimos años, se está intentando alcanzar un diagnóstico de la EP, sin recurrir a técnicas invasivas como la angiografía pulmonar convencional. En la mayoría de los estudios se realiza con la combinación de la TCMC, con otras pruebas como la ecografía, dímeros-D o probabilidad clínica, evitando realizar la angiografía convencional. Por todas estas razones, en nuestro trabajo, no la hemos considerado una técnica necesaria ni imprescindible para alcanzar nuestros objetivos.

Pacientes anticoagulados.

Otra dificultad, que se nos ha planteado en nuestro estudio, han sido esos 33 pacientes que fueron anticoagulados después de una prueba de TCMC negativa, una ecografía negativa y una gammagrafía no de alta probabilidad. Estos pacientes no debían ser anticoagulados para poder descartar episodios de TEV durante el seguimiento. Pero hay que tener en cuenta, que por diversas razones (arritmia cardiaca, cardiopatía...) estos pacientes requerían de un tratamiento de anticoagulación para evitar en el futuro tromboembolismos venosos o arteriales y no era ético dejarles sin tratamiento, por el mero hecho de pertenecer al estudio. Por tanto, fueron anticoagulados y excluidos de los resultados globales del estudio. Esto también ha ocurrido en otros trabajos como el de Perrier et al.¹⁸⁹ donde 35 pacientes fueron anticoagulados por fibrilación auricular, cardiopatías y otras causas; o en el estudio de Musset et al.¹⁸⁸ con 18 anticoagulados.

Incluso en el estudio de Kavanagh et al.¹⁹⁷, 6 pacientes son anticoagulados y no son excluidos en el seguimiento a pesar del tratamiento. Estas publicaciones no hacen más referencia a estos pacientes, pero nosotros en nuestro trabajo, hemos querido averiguar si tenían un mayor riesgo de TEV que el resto de pacientes no anticoagulados. Por esta razón, hemos calculado posteriormente la probabilidad clínica estandarizada, según la escala de Ginebra¹⁴⁸, y no hemos demostrado una mayor probabilidad de TEV en los pacientes anticoagulados (Tabla 4.08).

La probabilidad clínica.

La probabilidad clínica ha sido incluida en varios estudios en combinación con la TCMC en el diagnóstico de la EP^{147, 188, 189}. En el reciente estudio PIOPED II¹⁴⁷, obtienen unos resultados globales similares a los nuestros, con un valor predictivo negativo de la arteriografía y la venografía por TCMC del 97% y un porcentaje de recurrencias en los pacientes en seguimiento del 0,3%. No obstante, cuando calculan el valor predictivo negativo por categorías de probabilidad clínica, disminuye al 92% en la categoría intermedia y al 82% en la categoría de alta probabilidad clínica. Pero, estos datos son calculados sobre los resultados de la arteriografía pulmonar por TCMC sin incluir la venografía, y además, si se observa los intervalos de confianza para cada categoría, se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas, debido al escaso número de pacientes con alta probabilidad clínica y resultado de TCMC negativo (9/11). Además, de los 598 pacientes que presentan un resultado

negativo en la TCMC, sólo 286 (que tienen un valor predictivo negativo inferior al resultado global) son incluidos en la comparación con la probabilidad clínica.

Nosotros no hemos tenido en cuenta la probabilidad clínica en el algoritmo diagnóstico, al igual que otros estudios previos similares^{183, 190} que también han obtenido buenos resultados. La valoración de la probabilidad clínica es muy variada entre los estudios publicados. A pesar de que hay dos escalas estandarizadas^{139, 148}, son muy poco utilizadas por diferentes autores a los que las han descrito, y no son utilizadas de forma sistemática en nuestros hospitales. En nuestro trabajo, hemos querido demostrar la eficacia de la TCMC para descartar la EP en todos los pacientes, independientemente de la probabilidad clínica o de otras pruebas realizadas. Además, en los falsos negativos de la prueba, ninguno presentaba una probabilidad clínica alta.

6. CONCLUSIONES

1. La arteriografía pulmonar y la venografía de los miembros inferiores realizada por la TCMC, es una técnica eficaz para descartar la EP con una sensibilidad en nuestro estudio del 95,1% y un valor predictivo negativo del 95,8%.
2. Un estudio negativo de TCMC, que incluya la arteriografía pulmonar y la venografía de los miembros inferiores, permite no anticoagular a los pacientes con sospecha de EP, sin necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas. En nuestro estudio sólo se ha producido un 0,5 % de recurrencias.
3. Es necesario combinar el estudio de las arterias pulmonares por TCMC, con un estudio de los miembros inferiores, ya sea realizado por venografía por TCMC o por ecografía, para aumentar la sensibilidad de la prueba en los pacientes con sospecha de EP. En nuestro trabajo el 5% (19/380) de los pacientes presentó TEV pero sin signos de EP.

4. Si se realiza una TCMC, es innecesario realizar una gammagrafía pulmonar. La gammagrafía debe realizarse cuando la TCMC no sea concluyente o cuando ésta, este contraindicada.

5. La venografía por TC ha demostrado diagnosticar más trombosis venosas que la ecografía en los pacientes con sospecha de EP, al estudiar las venas pélvicas y el sistema venoso superficial.

7. ANEXOS

ANEXO A

HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO

Información del TAC pulmonar en la embolia pulmonar

¿Qué se le va hacer?

Se le va a realizar un estudio de tórax y de los miembros inferiores en un TAC multicorte (escáner), donde usted estará acostado en decúbito supino sobre la camilla de exploración. Se le cogerá una vía venosa en el antebrazo o flexura del brazo para inyectarle unos 120 cc de contraste yodado que nos permita estudiar sus arterias pulmonares y sus venas de los miembros inferiores.

¿Qué riesgos tiene?

Las complicaciones en los estudios de TAC con contraste intravenoso, son poco frecuentes y son:

- Reacción alérgica al contraste yodado.
 - Leves (enrojecimiento de la piel, erupciones, picores, nauseas, vómitos ...)
 - Moderadas (hipotensión ...)
 - Graves (1 muerte de cada 100.000-150.000 casos)
- Extravasación del contraste por rotura de la vía venosa (dolor, hinchazón del antebrazo ...)

No obstante el personal de enfermería y el personal facultativo que le atienden durante la exploración esta preparado para atenderle y solucionar cualquier complicación.

¿Por qué se le hace?

Se sospecha que usted puede tener las arterias pulmonares obstruidas por émbolos (coágulos sanguíneos), que se forman generalmente en las venas de las piernas y muslos, y se liberan quedando atrapados en las arterias del pulmón. Esta enfermedad se denomina tromboembolismo pulmonar (TEP).

Esta prueba puede diagnosticar esta enfermedad y es posible en muchos casos evitar que se le realicen otras más agresivas (la angiografía pulmonar). Aunque es un prueba que necesita de un aparato que no está disponible en todos los hospitales, y no está aceptada por toda la comunidad científica como la prueba concluyente del TEP.

En la actualidad en el Hospital la Fe se esta realizando un estudio de investigación, en el cual usted puede participar voluntariamente realizándose esta exploración. El objetivo es demostrar la utilidad de la prueba en esta enfermedad, que en un futuro puede simplificar el diagnóstico reduciendo las pruebas que son necesarias actualmente.

¿Qué otras alternativas hay?

Existen otras pruebas diagnósticas (como la gammagrafía pulmonar, la ecografía doppler, flebografía, arteriografía pulmonar), necesitando dos o más de ellas para confirmar o descartar totalmente la enfermedad, sin ser el TAC pulmonar imprescindible.

Antes de firmar el documento del consentimiento informado, si desea más información o tiene cualquier duda, pregunte a los médicos responsables del estudio que le han entregado esta hoja informativa.

Únicamente tendrán acceso a los datos los investigadores del estudio, manteniendo en todo momento la confidencialidad de todos sus datos personales, que estarán protegidos por la Ley 15/99 de protección de Datos de Carácter Personal.

Investigador responsable del estudio:

Dr. Jose Pamies.
Medico adjunto del Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital La Fe.

ANEXO B

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Documento de consentimiento informado del

TAC pulmonar en el tromboembolismo

pulmonar.

Etiqueta identificativa

Yo (paciente/tutor/familiar),

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y la exploración que se me va a realizar.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.

.....

Comprendo que mi participación es **voluntaria.**

Comprendo que **puedo retirarme del estudio:**

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma:

ANEXO C

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.

Nº

FECHA:

IDENTIFICACIÓN:

HISTORIA: NOMBRE:

SEXO: F. NAC: EDAD:

Teléfono:

CLÍNICA.

DISNEA	DOLOR TORAC.	TOS	PIEBRE	EXPECTORACION	HEMOPTISIS
SINCOPE	SHOCK	SIGNOS TVP	TAQUIPNEA	TAQUICARDIA	

OTROS SÍNTOMAS:

FACTORES PREDISPONENTES:

INMOVILID.	POSTCIRUGIA	CARDIOPATIA	BRONCOPATIA	TUMOR	FLEBITIS
ESTROGENOS	TEV PREVIO	TRAUMATISMO			

OTROS:

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICAS:

GASES: SATO₂: PaO₂: PH: DIMEROS D:
 PaCO₂: HCO₃: FiO₂:

DOPPLER:

Fecha:

Rx. Tórax:

Gammagrafía:

Fecha:

TAC:

Fecha:

EP:

MMII:

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Loud PA, Kats 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.
2. Farreras P, Rozman C. *Medicina interna*. Ediciones Doyma 1992: 815-818.
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I-4-I-8.
4. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
5. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-29.
6. Calvo Romero JM, Arévalo Lorido JC, Romero Requena J, et al. Enfermedad tromboembólica venosa en un área rural del sur de Extremadura (España). *An Med Interna* 2005; 22: 465-468.
7. Guijarro R, San Román CM, Perelló JI, et al. A study of hospital discharges for venous thromboembolism in the south of Spain. An analysis of 19,170 cases from a regional database from 1998 to 2001. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 279-286.
8. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407-414.

9. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
10. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.
11. Kryle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558-2563.
12. Nieto JA, Monreal M; RIETE Investigators. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 35: 2015-2018.
13. Boulay F, Berthier F, Schoukroum G, et al. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001; 323: 601-602.
14. Gallerani M, Boari B, de Toma D, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 191-196.
15. Bounameaux H, Hicklin L, Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ* 1996; 312: 284 –285.
16. Montes Santiago J, Rey Garcia G, Mediero Dominguez A. Seasonal changes in morbimortality caused by pulmonary thromboembolism in Galicia. *An Med Interna* 2003; 20: 457-460.
17. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Analysis of occurrence of venous thromboembolic disease in the four seasons. *Am J Cardiol* 2004; 93: 511-513.

18. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998; 128: 737-740.
19. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005; 93: 298-305.
20. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implication for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277: 1305-1307.
21. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
22. Monreal Bosch M. Tratamiento de la embolia pulmonar submasiva con heparina de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 343-346.
23. Suarez Fernandez C, Gonzalez-Fajardo JA, Monreal Bosch M y Grupo del Registro (RIETE). Registro informatizado de pacientes con enfermedad trombembólica en España (RIETE): justificación, objetivos, métodos y resultados preliminares. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 68-73.
24. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-1312.
25. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: Epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration* 2003; 70: 7-30.

26. Farreras P, Rozman C. Medicina interna. Ediciones Doyma 1992: 1610-1614.
27. Isselbacher KJ. Harrison. Principios de medicina interna. Interamericana-McGraw-Hill 1994: 372-376.
28. van den Eijnden MM, Steenhauer SI, Reitsma PH, et al. Tissue factor expression during monocyte-macrophage differentiation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1129-1136.
29. Cushman M, Tsai A, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
30. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1245-1248.
31. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I_9-I_16.
32. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk Factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.
33. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108: 312-334.
34. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; 126: 338S–380S.
35. Otero R, Uresandi F, Cayuela A, et al. Use of venous thromboembolism prophylaxis for surgical patients: a multicentre analysis of practice in Spain. *Eur J Surg* 2001;167: 163-167.

36. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994; 34: 280-296.
37. Joffe SN. Incidence of postoperative deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1975; 42: 201-203.
38. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparn plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80-85.
39. Borris LC, Christiansen HM, Lassen MR, et al. Comparison at real-time-B-mode ultrasonography and bilateral ascending phlebography for detection of postoperative deep vein thrombosis following elective hip surgery. *Thromb Haemost* 1989; 61: 363-65.
40. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 1990; 64: 497-500.
41. Vaughn BK, Knezevich S, Lombardi AV, et al. Use of the Greenfield filter to prevent fatal pulmonary embolism associated with total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1989; 71: 1542-1548.
42. Sevitt S, Gallagher NG. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle aged and elderly patients with fractured necks or femurs. *Lancet* 1959; 1959: 981-989.
43. Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW. *Pulmonary Embolism*. Blackwell Science Ltd. 1999: 1-32.

44. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-1606.
45. Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991; 29: 8-16.
46. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: I-17- I-21.
47. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876-881.
48. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884-889.
49. Monreal M, Falga C, Valdes M, et al.; Riete Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1950-1956.
50. Monreal Bosch M. Indicaciones actuales del tratamiento con heparinas. *Rev Clin Esp* 2006; 206: 98-99.
51. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 2005; 10: 72-79.

52. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-889.
53. Monreal M, Davant E. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Acta Haematol* 2001; 106: 69-72.
54. Monreal M, Muñoz FJ, Rosa V, et al. Upper extremity DVT in oncological patients: analysis of risk factors. Data from the RIETE registry. *Exp Oncol* 2006; 28: 245-247.
55. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665-3675.
56. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices-prophylaxis with a low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1996; 75: 251-253.
57. Simmons AV, Sheppard MA, Cox AF. Deep venous thrombosis after myocardial infarction. *Lancet* 1973; 35: 623-625.
58. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
59. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, et al. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16(suppl): 25-33.

60. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-3544.
61. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516.
62. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-1373.
63. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525-1528.
64. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-1008.
65. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
66. Frances F, Portoles O, Gabriel F, et al. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin-G20210A alleles among patients with deep venous thrombosis and in the general population from Spain. *Rev Med Chil* 2006; 134: 13-20.
67. Vaya A, Mira Y, Mateo J, et al. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper-extremity deep vein thrombotic risk. *Thromb Haemost* 2003; 89: 452-457.

68. Aznar J, Vaya A, Estelles A, et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologia* 2001; 86: E08.
69. Briones A, Nauffal D, Villa P, Martinez MA, Menendez R, Perpiñá M. Características clínicas y prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad en paciente con enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin* 2001; 116: 201-205.
70. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: Retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72: 352.
71. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 459-464.
72. Grau E, Real E, Medrano J, Pastor E, Selfa S. Recurrent venous thromboembolism in a Spanish population: incidence, risk factors, and management in a hospital setting. *Thrombosis Research* 1999; 96: 335-341.
73. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
74. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-768.

75. Streiff MB, Segal JB, Tamariz LJ, et al. Duration of vitamin K antagonist therapy for venous thromboembolism: a systematic review of the literature. *Am J Hematol* 2006; 81: 684-691.
76. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2173-2176.
77. Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, Rizk N, Champault G. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999; 9: 135-139.
78. Ageno W, Dentali F, Squizzato A. Prophylaxis of venous thromboembolism following laparoscopic surgery: where is the evidence?. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 214-215.
79. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-196.
80. Carter C, Gent M. The epidemiology of venous thrombosis, in Hemostasis and Thrombosis. In: RW Coleman, et al., eds. *Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co 1987: 805-819.
81. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 104-110.

82. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 97: 186-190.
83. Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, et al; JASPER investigators. Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 131-135.
84. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485–1489.
85. Trujillo-Santos J, Tejedor-Gutiérrez A, Guil M, et al; RIETE Investigators. Venous Thromboembolism in Patients with Recent Travel. Findings from the RIETE Registry. Article in press.
86. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch bronconeumol* 2004; 40: 580-594.
87. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107; I-22-I-30.
88. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2777-2780.

89. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med* 1994; 235: 457-461.
90. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515-518.
91. Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 27: 223-225.
92. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453-2460.
93. Kruit WH, de Boer AC, Sing AK, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991; 230: 333-339.
94. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94: 439-444.
95. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-981.

96. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-2822.
97. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
98. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001; 120: 120-125.
99. Holmstrom M, Lindmarker P, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. A 6-month venographic follow-up in 164 patients with acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 803-807.
100. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205.
101. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007; 131: 517-523.
102. Pesavento R, Bernardi E, Concolato A, et al. Postthrombotic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 744-751.
103. Widmer LK, Zemp E, Widmer T, et al. Late results in deep vein thrombosis of the lower extremity. *Vasa* 1985; 14: 264-268.

104. Eichlisberger R, Frauchiger B, Widmer MT, Widmer LK, Jager K. Late sequelae of deep venous thrombosis: a 13-year follow-up of 223 patients. *Vasa* 1994; 23: 234-243.
105. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82: 423-428.
106. AbuRahma AF, Stickler DL, Robinson PA. A prospective controlled study of the efficacy of short-term anticoagulation therapy in patients with deep vein thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 1998; 28: 630-637.
107. Holmstrom M, Aberg W, Lockner D, Paul C. Long-term clinical follow-up in 265 patients with deep venous thrombosis initially treated with either unfractionated heparin or dalteparin: a retrospective analysis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1222-1226.
108. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, et al. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1249-1256.
109. Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res* 2001; 101: 23-33.
110. Gabriel F, Labios M, Portoles O, et al. Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 92: 328-336.

111. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 718-723.
112. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-762.
113. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249-256.
114. Piovella F, D'Armini AM, Barone M, Tapson VF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 848-855.
115. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht CH, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512-516.
116. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
117. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
118. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.

119. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-1263.
120. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.
121. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599-2603.
122. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJB. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120: 791-795.
123. Isselbacher KJ. Harrison. Principios de medicina interna. Interamericana-McGraw-Hill 1994: 1396-1402.
124. Corris P, Ellis D, Foley N, et al. For the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society: Suspected acute pulmonary embolism: A practical approach. *Thorax* 1997; 52(suppl 4): S1-S24.
125. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-979.
126. Stein PD, Willis PW, de Mets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981; 47: 218-223.
127. Greenspan RH, Ravin CE, Polansky SM, McLoud TC. Accuracy of the chest radiograph in diagnosis of pulmonary embolism. *Invest radiol* 1982; 17: 539-543.
128. Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW. Pulmonary Embolism. Blackwell Science Ltd. 1999: 34-70.

129. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary haemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431-1435.
130. Reissig A, Heyne JP, Kroegel C. Sonography of lung and pleura in pulmonary embolism: Sonomorphologic characterization and comparison with spiral CT scanning. *Chest* 2001; 120:1977-1983.
131. Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH, Henry JW. Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 394-396.
132. Stein PD, Willis PW, de Mets DL, Greenspan RH. Plain chest roentgenogram in patients with acute pulmonary and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Am J Noninvas Cardiol* 1987; 1: 171-176.
133. 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: 2753-2759.
134. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, 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: 1387-1393.
135. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.

136. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003; 168: 183-194.
137. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
138. Perrier A, Bounameaux H. Diagnosis of pulmonary embolism in outpatients by sequential non-invasive tools. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2001; 27: 25-32.
139. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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* 2001; 135: 98-107.
140. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-653.
141. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.
142. Kucher N, Printzen Z, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-1578.
143. Aksay E, Yanturali S, Kiyan S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and inhospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2007; 25: 138-143.

144. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 819-828.
145. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism. Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-516.
146. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D- dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235.
147. The PIOPED II Investigators. Multidetector Computed Tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
148. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97.
149. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, et al. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971; 81: 175-185.
150. Sasahara AA, Hyers TM, Cole CM, et al. The urokinase PE trial. *Circulation* 1973; 47: 1-108.
151. Bell WR, Simon TL. A comparative analysis of pulmonary perfusion scans with pulmonary angiograms. *Am Heart J* 1976; 92: 700-706.
152. Mills SR, Jackson DC, Older RA, et al. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980; 136: 295-299.

153. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
154. van Rooij WJ, den Heeten GJ, Sluzewski M. Pulmonary embolism: diagnosis in 211 patients with use of selective pulmonary digital subtraction angiography with a flow-directed catheter. *Radiology* 1995; 195: 793-797.
155. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, et al. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1434 patients. *Radiology* 1996; 198: 61-65.
156. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996; 6: 415-419.
157. Zuckerman DA, Sterling KM, Oser RF. Safety of pulmonary angiography in the 1990s. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 199-205.
158. Nilsson T, Carlsson A, Mare K. Pulmonary angiography: a safe procedure with modern contrast media and technique. *Eur Radiol* 1998; 8: 86-89.
159. Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW. *Pulmonary Embolism*. Blackwell Science Ltd. 1999: 135-173.
160. Biello DR, Mattar AG, McKnight RC, Siegel BA. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 1979; 133: 1033-1037.

161. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193: 103-107.
162. Habscheid W, Hohmann M, Wilhelm T, Epping J. Real-time ultrasound in the diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremity. *Angiology* 1990; 41: 599-608.
163. Rose SC, Zwiebel WJ, Nelson BD, et al. Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations, and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology* 1990; 175: 639-644.
164. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-95.
165. Godwin JD, Webb WR, Gamsu G. CT of pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 1980; 135: 691-695.
166. Sinner WN. Computed tomography of pulmonary thromboembolism. *Eur J Radiol* 1982; 2: 8-13.
167. Remy-Jardin M, Remy J, Wattine L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with single breathhold technique- comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-387.
168. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
169. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699-706.

170. Drucker EA, Rivitz SM, Shepard JA, et al. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998; 209: 235-241.
171. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR* 1995; 164: 1369-1374.
172. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1995; 194: 313-319.
173. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227-232.
174. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *AJR* 2000; 174: 1041-1047.
175. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurole B, et al. Pulmonary embolism detections: Prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447-455.
176. Gotway MB, Patel RA, Webb WR. Helical CT for the Evaluation of suspected acute pulmonary embolism: Diagnostic pitfalls. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 267-273.
177. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.

178. Coche EE, Hamoir XL, Hammer FD, Hainaut P, Goffette PP. Using dual-detector helical CT angiography to detect deep venous thrombosis in patients with suspicion of pulmonary embolism: Diagnostic value and additional findings. *AJR* 2001; 176: 1035-1039.
179. Garg K, Kemp JL, Wojcik D, et al. Thromboembolic Disease: Comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography in 70 patients. *AJR* 2000; 175: 997-1001.
180. Cham MD, Yankelevitz DF, Shaham D, Shah AA, et al. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. *Radiology* 2000; 216: 744-751.
181. Tillie-Leblond I, Mastora I, Radenne F, et al. Risk of pulmonary embolism after a negative spiral CT angiogram in patients with pulmonary disease: 1-year clinical follow-up study. *Radiology* 2002; 223: 461-467.
182. Remy-Jardin M, Remy J, Baghaie F, Friboug M, Artaud D, Duchamel A. Clinical value of thin collimation in the diagnostic workup of pulmonary embolism. *AJR* 2000; 175: 407-411.
183. van Strijen MJL, de Monyé W, Schirieck J, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: A multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 307-314.
184. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97.

185. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, et al. Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory analysis. Interobserver agreement. *Eur Radiol* 2003; 13: 823-829.
186. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' Response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR* 2005; 184: 623-628.
187. Goodman LR. Small pulmonary emboli: What do we know?. *Radiology* 2005; 234: 654-658.
188. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *The Lancet* 2002; 360: 1914-1920.
189. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-1768.
190. Revel MP, Petrover D, Hernigou A, Lefort C, Meyer G, Frija G. Diagnosing pulmonary embolism with four-detector row helical CT: Prospective evaluation of 216 outpatients and inpatients. *Radiology* 2005; 234: 265-273.
191. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452-463.

192. Ferreti GR, Bosson JL, Buffaz PD, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patient with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997; 205: 453-458.
193. Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR* 1999; 172: 1627-1631.
194. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram-prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000; 215: 535-542.
195. Ost D, Rozenshtein A, Saffran L, Snider A. The negative predictive value of spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scans. *Am J Med* 2001; 110: 16-21.
196. Bourriot K, Couffinhal T, Bernard V, et al. Clinical outcome after a negative spiral CT pulmonary angiographic finding in an inpatient population from Cardiology and Pneumology wards. *Chest* 2003; 123: 359-365.
197. Kavanagh EC, O'Hare A, Hargaden G, Murray JG. Risk of pulmonary embolism after negative MDCT pulmonary angiography findings. *AJR* 2004; 182: 499-504.
198. Pamies Guilabert J, Nauffal Manzur D, Torres Tarrasa MJ, Lloret Llorens M, Braun P, Bello Arques MP. Can multislice CT alone rule out reliably pulmonary embolism? A prospective study. *EJR* 2007; 62: 220-226.

199. Righini M, Aujesky D, Roy PM, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2483-2487.
200. Loud PA, Grossman ZD, Klippenstein DL, Ray CE. Combined CT venography and pulmonary angiography: a new diagnostic technique for suspected thromboembolic disease. *AJR* 1998; 170: 951-954.
201. Begemann PGC, Bonacker M, Kemper J, et al. Evaluation of the deep venous system in patients with suspected pulmonary embolism with multi-detector CT: A prospective study in comparison to doppler sonography. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 399-409.
202. Novelline RA, Baltarowich OH, Athanasoulis CA, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism and a negative pulmonary arteriogram. *Radiology* 1978; 126: 561-567.
203. Kim KI, Müller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: Utility of spiral CT. *Radiology* 1999; 210: 693-697.
204. Garg K, Welsh CH, Feyerabend AJ, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning. Correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201-208.
205. van Rossum AB, Pattynama PM, Ton ER, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996; 201: 467-470.

206. Coche E, Verschuren F, Keyeux A, et al. Diagnosis of acute pulmonary embolism in outpatients: comparison of thin-collimation multi-detector row spiral CT and planar ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 2003; 229: 757-765.
207. Winer-Muran HT, Rydberg J, Johnson MS, et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004; 233: 806-815.
208. Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y, Fukui T. Ventilation-Perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: Meta-analysis of diagnostic performance. *Radiology* 2005; 234: 740-748.
209. Baile EM, King GG, Müller NL, et al. Spiral computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1010-1015.
210. Loud PA, Kats DS, Klippenstein DL, Shah R, Grossman ZD. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: Diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *AJR* 2000; 174: 61-65.
211. Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, Austin JH, Berkmen YM. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. *AJR* 2000; 175: 1525-1531.
212. Wildberger JE, Mahnken AH, Sinha AM, et al. A differentiated approach to the diagnosis of pulmonary embolism and deep venous thrombosis using multi-slice CT. *Rofo* 2002; 174: 301-307.

