

## REVISIÓN

# DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO

Dr. Sergio Andrés Nemi

### INTRODUCCIÓN

Con el término tromboembolismo venoso (TEV) agudo se incluye a la trombosis venosa profunda (TVP) y al tromboembolismo pulmonar (TEP), que deben considerarse como diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.

Entre los pacientes con TEP confirmado, se puede evidenciar TVP por venografía en 70 a 75%<sup>1</sup> de los casos y en 50% por ecografía venosa<sup>2</sup>, de las cuales dos tercios involucran venas proximales<sup>1,3</sup>.

Por otro lado aproximadamente la mitad de los pacientes con TVP tienen alteraciones en la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (V-Q)<sup>4-7</sup>.

El TEV es un desorden que afecta a millones de personas en todo el mundo, especialmente a aquellas que tienen factores predisponentes como inmovilización, fracturas, cirugías mayores, enfermedades graves, estados de hipercoagulabilidad y otros.

Es responsable de una tasa de mortalidad a 30 días que, aún con el tratamiento adecuado, ronda 6%<sup>8,9</sup> en caso de TVP y entre 8 y 12% en caso de TEP<sup>10-13</sup>.

La mortalidad del TEV está fuertemente asociada con la edad<sup>8,10</sup> y la presencia de cáncer<sup>14</sup> o enfermedad cardiovascular<sup>12</sup>.

La incidencia anual del TEV sintomático varía entre 70 y 120 casos por cada 100.000 habitantes<sup>8,15,16</sup>, con una relación TVP:TEP 2:1<sup>10,14</sup>, que pasa a ser casi 1:1 en estudios con autopsias<sup>8,17</sup>. Si se analiza solamente el grupo de mayores de 80 años, la incidencia anual por cada 100.000 habitantes es aproximadamente de 500<sup>8</sup>.

La complejidad de este cuadro se relaciona con dos puntos principales, uno tiene que ver con el diagnóstico y el otro con el tratamiento.

Respecto al primero, las manifestaciones clínicas y los exámenes complementarios básicos como el electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax y los gases en sangre, aisladamente son poco sensibles y poco específicos<sup>18-21</sup>. Cuando se analizan combinados aumenta la sensibilidad pero no la especificidad, por lo que solos nunca son suficientes para sostener el diagnóstico ni para excluirlo.

Sumado a esto, los métodos *gold standard* que son la venografía en caso de TVP, y la angiografía pulmonar en caso de TEP son invasivos, técnicamente dificultosos, y no están disponibles en todos los centros<sup>22</sup>.

El segundo punto tiene que ver con el tratamiento anticoagulante y eventualmente fibrinolítico, el cual implica un riesgo considerable de complicaciones, en particular sangrados<sup>23-31</sup>, por lo que se debe lograr la mayor certidumbre posible para no someter a estos pacientes a un riesgo innecesario.

Todo esto hace que los márgenes para decidir que el diagnóstico es suficientemente probable como para iniciar tratamiento, o suficientemente improbable como para no hacerlo, sean muy estrechos.

Tomando la mortalidad a 3 meses, la mayoría de los pacientes con TEP mueren en las primeras 24 horas y muchos se diagnostican *postmortem*<sup>32</sup>. Por ese motivo se acepta iniciar tratamiento con la sospecha clínica. El siguiente paso es decidir si se continúa o suspende la anticoagulación según los resultados de los subsiguientes estudios<sup>33,34</sup>.

Para poder asumir que un paciente tiene TEV agudo y que se justifique la anticoagulación prolongada, un estudio o un grupo de estudios deben alcanzar un valor predictivo positivo como mínimo de 85%<sup>22</sup>.

De igual forma para poder excluirlo y no iniciar o suspender la anticoagulación, ese o esos estudios deben lograr un valor predictivo negativo del 95% o menos de 2% de probabilidad de que el paciente desarrolle un TEV agudo en los próximos meses<sup>22</sup>.

En otras palabras, hay que lograr mediante el interrogatorio, el examen físico, y los exámenes complementarios (de los menos invasivos a los más invasivos), cruzar el «umbral de tratamiento» o el de «no-tratamiento» (fig. 1).

El objetivo de esta revisión es describir la estrategia diagnóstica que aplicamos en nuestro hospital, para lograr en forma racional y segura, utilizando los recursos con los que contamos, decidir iniciar o no el tratamiento, sin necesidad de acudir a los métodos más invasivos que constituyen el *gold standard*.

Creemos que puede ser implementada en cualquier institución de salud de tercer nivel, ya que usamos métodos simples disponibles en la gran mayoría de estos centros.

### HISTORIA NATURAL DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Para comprender la racionalidad del esquema diagnóstico que propondremos, es importante recordar algunos de los componentes de la historia natural del TEV<sup>22,35</sup>.

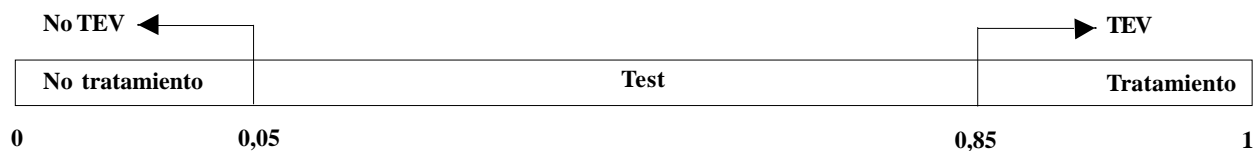


Figura 1. Esquema de seguridad para tratamiento vs no-tratamiento de acuerdo a probabilidad de TEV.

### Trombosis venosa profunda distal

Es la TVP que involucra solamente venas de las pantorrillas. Debido a que aproximadamente el 90% de las TVP comienzan distalmente<sup>36-38</sup>, algunas particularidades de este tipo de trombosis adquieren gran importancia:

- 20-30% de las que no se tratan se extenderán hacia las venas proximales<sup>37,39</sup>
- la mayoría de las que se extienden lo hacen dentro de la primer semana<sup>12,20,39</sup>
- es poco frecuente que sean sintomáticas<sup>20,37</sup>
- rara vez causan embolismo pulmonar<sup>20</sup>.

### Trombosis venosa profunda proximal

Las TVP proximales son las de mayor relevancia clínica ya que:

- el 80% de las TVP sintomáticas son proximales<sup>37</sup>
- cerca de la mitad de los pacientes con TVP proximal sintomática tendrán embolismo pulmonar o recurrencia a los 3 meses si no se inicia tratamiento<sup>41</sup>
- entre los pacientes con TVP proximal sintomática sin síntomas pulmonares, la mayoría tiene alteraciones en la gammagrafía pulmonar, y el 45% alta probabilidad gammagráfica de TEP<sup>4-7</sup>

### Tromboembolismo pulmonar

Es la complicación más grave y el evento final de la historia natural del TEV. Los puntos destacables son los siguientes:

- el TEP agudo sin tratamiento tiene una mortalidad de 30%<sup>42</sup> (la cual con anticoagulación se reduce aproximadamente a 10%)<sup>10-12</sup> y una probabilidad de recurrencia de 50% a los 3 meses<sup>41</sup>
- la mitad de los casos sintomáticos involucran arterias principales o lobares<sup>44,45</sup>
- la mayoría de las muertes se producen en las primeras 24 horas (muchos de estos TEP se diagnostican por autopsia)<sup>32</sup>
- el 10% de los TEP sintomáticos mueren en la primer hora de iniciados los síntomas<sup>43</sup>
- 5-10% de los pacientes se presentan en shock (TEP masivo), con una mortalidad de hasta el 50%<sup>12,46,47</sup>
- casi la mitad tienen disfunción ventricular derecha por ecocardiograma en el momento del diagnóstico, lo cual se asocia con una mayor mortalidad a corto plazo<sup>12,46,48,49</sup>.

Teniendo en cuenta la historia natural del TEV, en pacientes con sospecha de TEP se puede hacer el diagnóstico indirectamente detectando una TVP asintomática<sup>3,50</sup>.

Por otra parte, ante estudios no-diagnósticos, si se excluye una TVP proximal el riesgo inmediato de TEP es bajo<sup>51,52</sup>. Finalmente, si no se desarrolla TVP proximal en los siguientes 7-14 días, también es bajo el riesgo a largo plazo<sup>51,52</sup>.

### ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS

Existen descriptos numerosos algoritmos que combinan la «sospecha clínica» o «probabilidad pre-test», con los métodos diagnósticos disponibles (dímeros-D, ecografía venosa de miembros inferiores, gammagrafía pulmonar, angio-tomografía (ATC) y angio-resonancia (ARM), para confirmar o excluir el TEV minimizando el uso de la angiografía pulmonar y de la venografía.

#### Probabilidad pre-test

La probabilidad pre-test o sospecha clínica se basa en el interrogatorio, los antecedentes, el examen físico, y los exámenes complementarios más simples como la radiografía de tórax, el ECG y los gases en sangre.

Es fundamental para la interpretación de los resultados de la ecografía venosa, los dímeros-D, la gammagrafía pulmonar y la ATC, ya que el valor predictivo de cualquier método diagnóstico depende de la probabilidad clínica.

Como se señalará después para el TEP, es válido establecerla tanto empíricamente<sup>19,53-55</sup> como mediante scores objetivos<sup>51,56,57</sup>.

Existen scores diagnósticos de TVP similares a los de TEP que clasifican a los pacientes con sospecha clínica en baja, moderada o alta a la probabilidad pre-test<sup>58,59</sup>.

#### Factores de riesgo

En 1884, Rudolph Virchow propuso que la trombosis venosa era el resultado de al menos uno de tres mecanismos fisiopatológicos<sup>60</sup>:

- daño del endotelio vascular
- estasis del flujo sanguíneo
- estado de hipercoagulabilidad.

Actualmente la hipótesis de Virchow sigue vigente, con notables adelantos respecto al conocimiento de los factores que afectan a alguno de los 3 mecanismos, directa o indirectamente<sup>61</sup>.

Tabla 1. Factores de riesgo para TEV<sup>56,57,60,61,65</sup>.

Fuertes (Odds Ratio >10)	Intermedios (Odds Ratio 2-9)	Débiles (Odds Ratio <2)
Cirugía mayor reciente*	TEV previo	Inmovilización
Trauma mayor	Cateterismo venoso central	Edad >40 años
Fractura de MI <sup>a</sup> o cadera <sup>#</sup>	Cáncer activo Quimioterapia	Embarazo**
RTR <sup>b</sup> o cadera <sup>#</sup>	ICC <sup>c</sup>	Viajes largos <sup>##</sup>
Lesión de médula espinal <sup>#</sup>	Insuficiencia respiratoria	Cáncer oculto
	ACV <sup>d</sup> con parálisis	Várices
	AO <sup>e</sup> TRH <sup>f</sup> Cesárea Puerperio	Tabaquismo
	Trombofilia	Obesidad
	Artroscopía de rodilla	

\*abdominal o torácica con anestesia general de más de 30 minutos. #dentro de los 3 meses. \*\*cercano al parto.

##más de 6 horas en automóvil o avión. <sup>a</sup> miembro inferior <sup>b</sup> reemplazo total de rodilla. <sup>c</sup> insuficiencia cardíaca congestiva.

<sup>d</sup> accidente cerebrovascular. <sup>e</sup> anticonceptivos orales. <sup>f</sup> terapia de reemplazo hormonal.

A los factores predisponentes para TEV se los puede clasificar en fuertes, intermedios o débiles según sus correspondientes *Odds Ratio* (tabla 1)<sup>61</sup>.

Existe además el TEV idiopático (aproximadamente el 30% de los TEV)<sup>62</sup>, que es aquel que ocurre sin un desencadenante obvio.

Una parte de estos pacientes tienen algún tipo de trombofilia congénita o adquirida, pero a otros no se les puede demostrar ninguna alteración bioquímica o genética<sup>63</sup>.

En grandes series de pacientes con TEV confirmado, más de 95% tenían por lo menos 1 de estos factores de riesgo<sup>64</sup>.

Por otra parte a mayor número de factores predisponentes mayor riesgo de TVP<sup>66</sup>.

### TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Si bien su incidencia en la población es muy elevada, sólo el 25% de los pacientes con síntomas compatibles tienen TVP<sup>63,67</sup>.

Además de causar dolor agudo y edema del miembro afectado, puede evolucionar al síndrome postflebitico por daño estructural de las valvas venosas<sup>35,68</sup>. Si no se trata, la principal complicación de la TVP es el embolismo pulmonar.

A continuación se analizarán los elementos que se utilizan para diagnosticar o descartar TVP.

### Examen físico

Como ya se comentó, los signos y síntomas son inespecíficos, y sumado a esto la mayoría de los pacientes con TVP se encuentran asintomáticos<sup>69</sup>.

Usualmente las TVP posquirúrgicas son asintomáticas y resuelven espontáneamente, debido probablemente a que los trombos son pequeños y no ocluyen totalmente la vena comprometida<sup>70,71</sup>.

Los pacientes con TVP aguda sintomática, habitualmente comienzan con dolor y edema en la pantorrilla de una pierna<sup>69</sup>, que empeoran con la deambulaci3n y

mejoran con el reposo.

Puede haber enrojecimiento, dolor y aumento de la temperatura local<sup>69</sup>.

Los pacientes demoran en consultar en promedio 7 días desde el comienzo de los síntomas<sup>72</sup>. En ese lapso usualmente el dolor empeora y el edema progresa hacia el hueso poplíteo y el muslo.

Más de 80% de los pacientes sintomáticos tienen TVP proximal<sup>37,69,73</sup>.

El compromiso ileofemoral es frecuente en el período periparto<sup>74</sup> o en caso de masas o cirugías recientes de la zona pélvica<sup>75</sup>, pero sólo 10% de los pacientes con TVP tienen compromiso ileofemoral aislado<sup>76</sup>.

También la TVP asociada con el uso de anticonceptivos orales o con el síndrome antifosfolípido puede comenzar en el sistema ileofemoral<sup>77</sup>.

En estos casos el dolor habitualmente comienza en la zona de los glúteos o la ingle, luego se extiende hacia el muslo y aparece edema en la parte proximal del miembro afectado<sup>73</sup>.

Sin tratamiento, el edema se extiende a todo el miembro, el cual se torna doloroso y de color oscuro, a veces con desarrollo de venas colaterales prominentes. Este cuadro se conoce como *flegmasia cerulea dolens*<sup>75</sup>.

Por último y como conclusión, aunque un paciente se presente con síntomas típicos y exista una alta probabilidad pre-test, esto no es suficiente para asumir que el paciente tiene TVP. El diagnóstico de TVP debe confirmarse con algún método de imágenes.

### Ecografía venosa de miembros inferiores

La ecografía por compresión venosa de alta resolución en tiempo real modo-B, con o sin el complemento del doppler, tiene una sensibilidad y especificidad mayor de 95% para diagnosticar TVP proximal en pacientes sintomáticos, y es el estudio no-invasivo de elección<sup>3,63,69</sup>.

En caso de trombosis distal o en pacientes asintomáticos, a pesar de que mantiene una alta especifici-

**Tabla 2.** Sensibilidad y especificidad de la ecografía venosa para el diagnóstico de TVP de miembros inferiores<sup>3</sup>.

Probabilidad pre-test	Sensibilidad	Especificidad
Alta (TVP proximal)	94%	100%
Moderada (TVP proximal)	83%	99%
Baja (TVP proximal)	80%	98%
Alta (TVP proximal y distal)	91%	100%
Moderada (TVP proximal y distal)	61%	99%
Baja (TVP proximal y distal)	67%	98%

dad, la sensibilidad del método disminuye considerablemente, por lo que no debe utilizarse como *screening* en poblaciones de riesgo (tabla 2)<sup>3</sup>.

Como ventaja respecto a otros tests, con la ecografía se pueden detectar variantes anatómicas, y hacer diagnósticos alternativos como quistes de Baker, hematomas profundos, tromboflebitis superficiales o celulitis, que expliquen los síntomas del paciente en caso de no detectarse TVP o asociados a ella<sup>63</sup>.

#### Ecografía venosa de miembros inferiores seriada

Consiste en repetir la ecografía venosa por lo menos una vez a la semana (o antes si los síntomas empeoran), e idealmente a las dos semanas de la primera negativa<sup>63,67,78</sup>.

Entre 10 y 20% de los pacientes sintomáticos con una ecografía venosa negativa tienen TVP distal aislada<sup>37</sup>, de las cuales 20-30% progresarán hacia las venas proximales<sup>39</sup>.

Por eso es que estrictamente no se puede considerar descartada la TVP con una ecografía inicial negativa, aunque en tal caso es correcto suspender la anticoagulación hasta confirmarla o excluirla definitivamente. En esta situación la ecografía venosa seriada ha demostrado ser una opción adecuada y segura<sup>63,67</sup>.

Si bien es una estrategia útil para evitar la venografía, resulta costosa, ya que sólo a 1-2% de los pacientes se les detecta TVP proximal en la segunda o tercer ecografía<sup>20,67,78</sup>.

Con la asociación de la probabilidad pre-test y los dímeros-D<sup>79</sup> se disminuye significativamente la necesidad de ecografías seriadas<sup>80</sup>.

#### Dímeros D

El dímero-D es un producto de degradación del trombo, y el marcador serológico de trombosis más ampliamente utilizado<sup>69</sup>.

Como regla general los dímeros-D, independientemente del método que se utilice para su determinación, solo son útiles para descartar TEV, ya que se elevan en muchas otras circunstancias como hemorragias, cirugías recientes, traumatismos, cáncer, hipertensión pulmonar crónica, sepsis, edad avanzada y embarazo<sup>81,82</sup>.

Existen 2 tipos de determinaciones de dímeros-D<sup>22</sup>:

los de muy alta sensibilidad (98% o más)<sup>55</sup>, y los de moderada a alta sensibilidad (85-98%) para TEV.

Los primeros se determinan con técnica de inmunoensayo (ELISA) con un punto de corte de 500 U/ml. Tienen un valor predictivo negativo suficiente para descartar TEV<sup>55</sup>, pero son técnicamente dificultosos y su especificidad es de tan sólo 40%.

Los otros se realizan mediante una técnica rápida de ELISA o aglutinación y son un poco más específicos, pero tienen un valor predictivo negativo que no alcanza para descartar TEV por sí solos<sup>83</sup>.

Los tests de aglutinación con sangre entera de este último grupo, pueden realizarse al pie de la cama en pocos minutos, y tienen una sensibilidad y especificidad que rondan el 85% y el 70% respectivamente<sup>52,83,84</sup>.

La utilidad práctica de las técnicas más rápidas se basa en su combinación con la sospecha clínica<sup>52,83</sup>. Junto con baja sospecha clínica, un resultado negativo es suficiente para decidir no iniciar tratamiento, ya que menos del 2% de estos pacientes desarrollarán TVP en los siguientes 3 meses<sup>79,85,86</sup>.

#### Venografía

A pesar de ser el método *gold standard* para el diagnóstico de TVP<sup>69</sup>, tiene ciertas limitaciones que la hacen inadecuada para su uso rutinario.

Es un procedimiento que requiere personal experimentado para su realización e interpretación, la colaboración del paciente, y un acceso venoso adecuado en la pierna afectada.

Además es una técnica invasiva que se asocia con hasta 20% de efectos adversos menores como dolor local, reacciones en piel, flebitis superficial postinyección, náuseas, vómitos y mareos, 5% de reacciones alérgicas severas e insuficiencia renal, y 1-2% de tromboflebitis secundarias al procedimiento<sup>87</sup>.

La venografía es el único método confiable para el diagnóstico de la TVP asintomática, distal aislada, o limitada a las venas ilíacas y cava inferior. Se recomienda su utilización en caso de<sup>63</sup>:

- primera ecografía venosa negativa e imposibilidad de ecografía seriada
- alta sospecha clínica con síntomas graves y ecografía venosa negativa
- baja sospecha clínica con ecografía positiva

#### Score para diagnóstico de trombosis venosa profunda

Wells y colaboradores elaboraron un *score* basado en parámetros clínicos para calcular la probabilidad pre-test de TVP<sup>58</sup>. Combinaron los resultados con los de la ecografía venosa, utilizando la venografía como el *gold standard*, y realizaron seguimiento durante tres meses para evaluar complicaciones tromboembólicas. Esos pacientes fueron clasificados según el puntaje obtenido en tres grupos: baja, moderada y alta probabilidad de TVP.

Un *score* simplificado fue publicado por los mismo

**Tabla 3.** Modelo clínico para diagnóstico de TVP.

Variable clínica	Puntos
Cáncer activo <sup>1</sup>	1
Reposo en cama <sup>2</sup> o cirugía mayor <sup>3</sup>	1
Parálisis, paresia, o inmovilización reciente con yeso de miembros inferiores	1
Dolor localizado <sup>4</sup>	1
Edema de toda la pierna	1
Edema en pantorrilla >3 cm de diámetro <sup>5</sup>	1
Edema con godet <sup>6</sup>	1
Venas colaterales superficiales <sup>7</sup>	1
Diagnóstico alternativo <sup>8</sup>	-2

Puntaje total	Probabilidad pretest	Prevalencia de TVP
>2	Alta	75%
1-2	Moderada	17%
<1	Baja	3%

<sup>1</sup> en tratamiento actual o en los 6 meses previos, o paliativo. <sup>2</sup> más de 3 días. <sup>3</sup> en las últimas 4 semanas. <sup>4</sup> en la zona de distribución del sistema venoso profundo. <sup>5</sup> comparada con la otra pierna y medido a 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial. <sup>6</sup> más marcado en la pierna sintomática. <sup>7</sup> no varicosas. <sup>8</sup> tanto o más probable que TVP.

autores<sup>59</sup> y posteriormente validado en otros trabajos que incluyeron tanto pacientes internados como pacientes en guardia<sup>88,89</sup>.

Los resultados mostraron que 3%, 17% y 75% de los pacientes con baja, moderada, y alta probabilidad res-

pectivamente tuvieron TVP (tabla 3)<sup>59</sup>.

En caso de no contar con los estudios en el momento, a los pacientes clasificados como de moderada o alta probabilidad se los debe empezar a anticoagular inmediatamente hasta poder realizarlos, mientras que en los de baja probabilidad de TVP se los puede retrasar hasta 24 hs sin iniciar tratamiento<sup>69</sup>.

**Algoritmo propuesto**

El algoritmo propuesto para el diagnóstico de TVP se detalla en la figura 2.

**Situaciones en las que se considera trombosis venosa profunda confirmada**

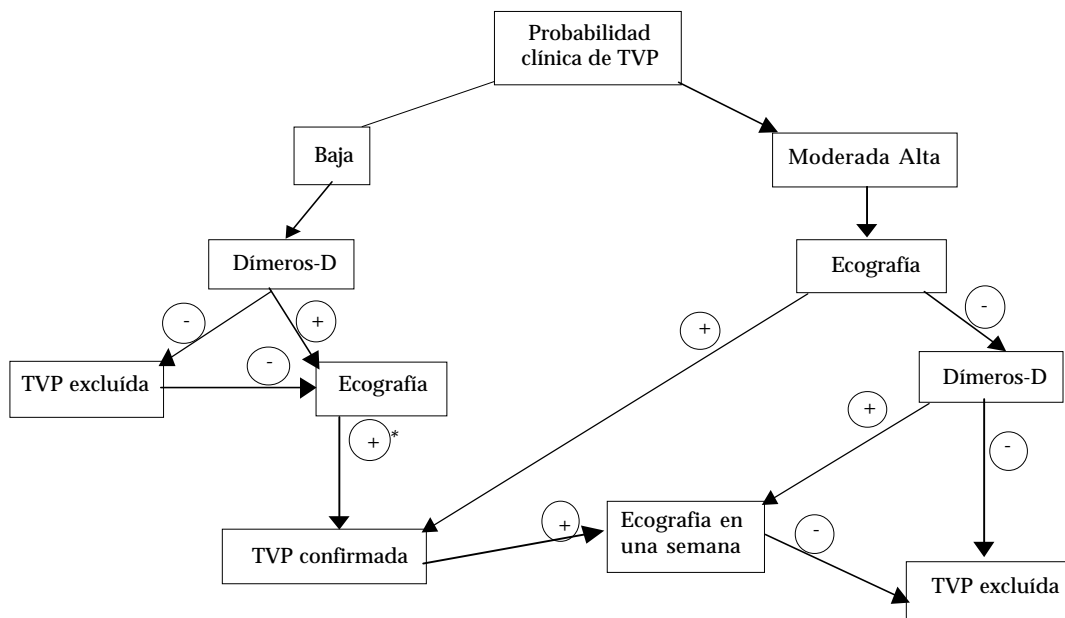
- a) venografía anormal
- b) ecografía positiva más moderada o alta sospecha clínica más no historia de TVP en el mismo territorio<sup>34,90</sup>.

**Situaciones en las que se considera trombosis venosa profunda excluida**

- a) venografía normal
- b) ecografía venosa seriada negativa<sup>20</sup>
- c) ecografía venosa negativa + baja sospecha clínica<sup>59,20</sup> o dímeros-D negativos<sup>69</sup>
- d) dímeros-D negativos + baja sospecha clínica<sup>91</sup>.

**TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**

Su diagnóstico es uno de los más desafiantes con los



\*Revisar informe ecográfico por eventual TVP antigua más que aguda. Considerar venografía.

**Figura 2.** Algoritmo propuesto para diagnosticar TVP minimizando el uso de la venografía.

**Tabla 4.** Sensibilidad y especificidad de los signos de la radiografía de tórax para el diagnóstico de TEP<sup>101</sup>.

Signo radiográfico	Sensibilidad	Especificidad
Signo de Westermark		
-derecho	14%	92%
-izquierdo	7%	96%
Joroba de Hampton		
-derecha	22%	82%
-izquierda	24%	82%
Signo de Fleischner	20%	80%

que nos enfrentamos los médicos durante la práctica diaria en guardia, en internación de clínica médica, cardiología, unidad de cuidados intensivos, y también en ortopedia y traumatología, cirugía y obstetricia.

Esto se debe a su alta mortalidad sin tratamiento<sup>42</sup>, a que entre 70 y 80% de los pacientes con sospecha clínica (disnea, dolor pleurítico) no tienen TEP<sup>19,51,92</sup>, y a que más de la mitad de los que tienen TEP no se diagnostican.

#### Examen físico

Entre los pacientes con sospecha clínica, no hay ningún síntoma de presentación que logre diferenciar bien a los pacientes con y sin TEP, con excepción del dolor pleurítico, la disnea súbita y la hemoptisis, más frecuentes entre los que tienen TEP<sup>18,93</sup>. Sin embargo la hemoptisis es rara como síntoma de presentación del TEP<sup>93</sup>.

Los pacientes con TEP habitualmente están taquipneicos (más de 20 respiraciones por minuto) y menos frecuentemente taquicárdicos<sup>18</sup>.

Hay otros signos sugeridos como más frecuentes en pacientes con TEP, como la presencia de cuarto ruido cardíaco, el componente pulmonar del segundo ruido aumentado, y rales inspiratorios<sup>18,93</sup>.

La fiebre, definida como temperatura axilar mayor a 37,7 °C sin otra causa aparente, se presenta en 14% de los pacientes con TEP, con o sin infarto pulmonar. Si se toma como límite inferior 37,5 °C se llega hasta 50%<sup>94</sup>.

La temperatura axilar mayor a 38,3 °C sin otra causa es muy sugestiva de infarto pulmonar, aunque rara vez llega a 39,4 °C<sup>94</sup>.

#### Gases en sangre

Alrededor de 25% de los pacientes con TEP tienen una PO<sub>2</sub> superior a 80 mmHg, y hasta el 15% tienen un gradiente A-a inferior a 20 mmHg, por lo que la PO<sub>2</sub>, la PCO<sub>2</sub>, e incluso el A-a normales no son suficientes para excluir TEP<sup>18,95</sup>.

Existe una buena correlación entre el A-a y la severidad del TEP, y al igual que cualquier otro elemento de sospecha clínica, sólo es útil en combinación con otros.<sup>96</sup>

Una PO<sub>2</sub> mayor a 80 mmHg, con una frecuencia res-

piratoria menor a 20 y dímeros-D negativos en pacientes con sospecha de TEP, tienen un valor predictivo negativo entre 95 y 100%<sup>97,98</sup>.

#### Electrocardiograma

La mayoría de los signos electrocardiográficos sugestivos de TEP surgieron de trabajos que incluyeron pacientes con el diagnóstico confirmado, y no pacientes con sospecha clínica<sup>18,99</sup>.

En un trabajo bien diseñado que evaluó pacientes con sospecha de TEP, la taquicardia y el bloqueo incompleto de rama derecha fueron los únicos hallazgos encontrados más frecuentemente en los pacientes con TEP<sup>100</sup>.

Entre los pacientes con TEP sin enfermedad cardiopulmonar previa, lo más frecuente son las alteraciones inespecíficas del segmento ST o de la onda T. El 30% tiene ECG normal, y 90% ritmo sinusal<sup>18</sup>.

#### Radiografía de tórax

Aproximadamente 15% de los pacientes con TEP tienen radiografía de tórax normal<sup>18,101,102</sup>.

En pacientes con TEP agudo y radiografía anormal, los hallazgos más frecuentes según el estudio PIOPED son las atelectasias y opacidades del parénquima pulmonar<sup>18,101</sup>, mientras que en el estudio ICOPER con más de 2000 pacientes fue la cardiomegalia, seguido por el derrame pleural, un hemidiafragma elevado, agrandamiento de la arteria pulmonar y atelectasias<sup>102</sup>.

Se han descrito alteraciones en la radiografía de tórax específicas para TEP agudo, pero todas con muy baja sensibilidad (tabla 4).

El signo de Westermark es la oligoemia distal a un vaso de gran calibre, y al igual que otros signos radiográficos es poco sensible (sobre todo del lado izquierdo) pero muy específico.

La joroba de Hampton, que es una opacidad con base pleural y borde medial convexo, y la arteria pulmonar central prominente o signo de Fleischner, son algo más sensibles pero menos específicos que la oligoemia.

#### Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión

Es el estudio de elección ante la sospecha clínica de TEP. Basándose en el *likelihood ratio* (LR) correspondiente (tabla 5) según los resultados del estudio PIOPED, se pueden clasificar los resultados de la gammagrafía pulmonar en 3 categorías: normal, de alta probabilidad, o no-diagnóstica<sup>93</sup>.

Las gammagrafías no-diagnósticas se obtienen aproximadamente en 65% de los pacientes con sospecha clínica de TEP, e incluyen los resultados de baja o intermedia probabilidad<sup>19,51,53,103</sup>. Las gammagrafías de alta probabilidad sólo en 10% de los casos<sup>19,51,53,103</sup> y en 50% si se analizan solamente los pacientes con el diagnóstico confirmado por angiografía<sup>51,53</sup>.

El 25% restante lo constituyen las gammagrafías que

son clasificadas como normales o casi normales<sup>19,51,53,104</sup>.

### Radiografía de tórax y gammagrafía pulmonar de perfusión

La mayor parte de los estudios a partir de los cuales se obtuvieron los datos que hoy se conocen, utilizaron gammagrafía V-Q para el diagnóstico de TEP<sup>19</sup>.

En nuestro hospital al igual que en otros lugares, sólo se utiliza la gammagrafía de perfusión junto con una radiografía de tórax.

Esto se debe a las dificultades técnicas que implica hacer una gammagrafía de ventilación, particularmente en pacientes ancianos, además del mayor costo.

En los centros donde se realiza el estudio completo, se acepta iniciar con la perfusión. Si esta es normal termina el estudio y se informa así. Si no, se realiza la ventilación para correlacionarla con los defectos de perfusión, y determinar si existe alta probabilidad de TEP o una combinación no diagnóstica<sup>105</sup>.

En 1996 se publicó un estudio que incluyó 890 pacientes con sospecha de TEP, a los cuales se los evaluó con una gammagrafía únicamente de perfusión más la sospecha clínica<sup>106</sup>. A los que no tuvieron un resultado normal o casi normal en la gammagrafía se les realizó además angiografía. Se concluyó que utilizando la gammagrafía de perfusión se pueden lograr resultados comparables a los obtenidos con gammagrafía V-Q cuando se los correlaciona con la probabilidad clínica.

Finalmente, hay trabajos que compararon la combinación «gammagrafía de perfusión-radiografía de tórax» con «gammagrafía V-Q», y encontraron una buena correlación entre los dos métodos en la mayor parte de los casos<sup>105,107</sup>. La excepción fueron los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que tenían radiografías de tórax con alteraciones del parénquima pulmonar<sup>105</sup>.

### Ecografía venosa de miembros inferiores

Es un elemento muy útil para los pacientes con sospecha de TEP y resultados no-diagnósticos de la gammagrafía pulmonar.

Es menos probable detectar TVP proximal en los TEP de menor extensión<sup>2</sup>.

Hasta un cuarto de los pacientes con TEP tienen evidencias clínicas de TVP<sup>20,108</sup>. En estos casos se puede realizar la ecografía venosa como primer estudio<sup>109</sup>.

No se descarta TEP con una ecografía venosa bilateral de miembros inferiores negativa, aunque la probabilidad disminuye ligeramente (*LR* negativo aproximado de 0,7)<sup>22</sup>.

Tampoco sería adecuado realizarla como estudio inicial, ya que si se hiciera una ecografía venosa de ambos miembros inferiores a todos los pacientes con sospecha de TEP, sólo sería positiva en el 5 a 15% de los casos<sup>50</sup>.

### Ecografía venosa de miembros inferiores seriada

**Tabla 5.** Resultados de la gammagrafía pulmonar y sus respectivos *likelihood ratio*.

Resultado de la gammagrafía	LR	
Alta probabilidad	18	
Moderada probabilidad	No diagnósticas	
Baja probabilidad		1,2
Normal / casi normal		0,36
		0,04

Es una opción adecuada para evitar la angiografía en la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP, resultados no-diagnósticos de los tests no invasivos y primer ecografía negativa<sup>51,52</sup>.

En los pacientes que tuvieron TEP y resultados no-diagnósticos, la primer ecografía venosa será negativa en el 20% a pesar de haber tenido TVP proximal. Esto puede ser debido a que no queda TVP residual o a que solamente queda un pequeño trombo distal<sup>22</sup>. En estos casos el riesgo de recurrencia de TEP es bajo pero no despreciable<sup>13,55,110</sup>.

Sin embargo no ocurrirá otro TEP si previamente no se desarrolla una nueva TVP proximal, lo cual sucede en la gran mayoría de los casos durante las siguientes 2 semanas<sup>13,55,110</sup>.

Este es el fundamento teórico para el uso de la ecografía venosa seriada en los algoritmos diagnósticos de TEP, validada en estudios bien diseñados<sup>51,52,111</sup>.

Analizando datos de esos trabajos, muy pocas ecografías venosas (2%) fueron positivas a la semana o a las dos semanas, y entre los pacientes que tuvieron ecografías venosas seriadas negativas, solamente el 1% tuvo TEV en los siguientes 6 meses, similar a lo que se espera con una angiografía negativa<sup>110,138</sup>.

### Dímeros D

Muchas de las consideraciones respecto a los dímeros-D en TEP se comentaron para la TVP.

Vale resaltar una vez más que cualquiera sea el método que se utilice para su determinación, sólo son útiles para excluir TEV<sup>83,104</sup>.

Hay correlación entre el nivel de aumento de dímeros-D y la extensión del TEP<sup>2,112,113</sup>.

Los de moderada a alta sensibilidad solo deben utilizarse en pacientes con baja sospecha clínica o en combinación con otros tests diagnósticos<sup>22,93</sup>. La combinación dímeros-D de moderada a alta sensibilidad negativos y baja probabilidad clínica tienen un valor predictivo negativo de 99%<sup>52,83,104</sup>.

### Ecocardiograma

No es adecuado como estudio de rutina, pero resulta de mucha utilidad en ciertas circunstancias, como en pacientes críticos o cuando se sospecha TEP masivo<sup>22</sup>.

En esta última situación la sensibilidad del método aumenta hasta casi el 80%<sup>114</sup> y además sirve para des-

cartar otras posibles causas de inestabilidad hemodinámica como disección aórtica o taponamiento cardíaco.

Por ecocardiograma transtorácico o transesofágico se pueden ver parámetros indirectos de TEP, como dilatación o disfunción ventricular derecha inexplicada e insuficiencia tricuspídea severa, con una sensibilidad de 50% y una especificidad de 90%<sup>114-117</sup>.

En caso de TEP existe un patrón característico que lo diferencia de otras causas de disfunción ventricular, y que consiste en hipoquinesia de la pared libre sin compromiso apical<sup>117</sup>.

Además el ecocardiograma transesofágico, a diferencia del transtorácico, puede detectar directamente émbolos en las arterias pulmonares centrales con alta especificidad (>90%)<sup>118</sup>, aunque con baja sensibilidad (cerca al 30%)<sup>22</sup>.

Por otra parte en pacientes con TEP, la disfunción ventricular derecha por ecocardiograma es un marcador de mal pronóstico inmediato<sup>12,119</sup>.

### Angio-tomografía

Es un recurso muy utilizado en países como Estados Unidos,<sup>120,121</sup> y figura en algunos algoritmos en lugar de la gammagrafía pulmonar<sup>109,122</sup>.

Una de las ventajas respecto a la gammagrafía es que además de diagnosticar TEP puede hacer diagnósticos alternativos. De todas formas la mayor parte de las alteraciones pleurales y parenquimatosas que se encuentran en la ATC, se ven tanto en pacientes con como sin TEP<sup>123</sup>.

Se utiliza la ATC helicoidal o espiral debido a la rapidez de obtención de las imágenes.

La sensibilidad y especificidad del método varía considerablemente en los distintos trabajos publicados, llegando en algunos a una sensibilidad mayor de 90% y a una especificidad cercana a 100%<sup>124-127</sup>.

El valor predictivo de la ATC depende del nivel de la arteria pulmonar involucrada, variando desde 20% para las ramas subsegmentarias<sup>128</sup> a casi 100% para las principales<sup>129</sup>.

Cuando se realizaron revisiones sistemáticas sobre este tema<sup>130,131</sup>, se llegó a la conclusión de que la precisión diagnóstica del método había sido inadecuadamente evaluada. Luego hubo trabajos mejor diseñados que clarificaron la utilidad y las limitaciones de la ATC para el diagnóstico de TEP<sup>128,129</sup>.

Los TEP subsegmentarios, que son casi 20% de los TEP sintomáticos<sup>44,45,128,131-133</sup>, tienen una tasa de recurrencia considerable que no puede ser despreciada clínicamente, y la sensibilidad de la ATC en este grupo no supera el 30%<sup>128</sup>.

Los defectos de llenado intraluminales en arterias pulmonares principales o lobares tienen un valor predictivo positivo superior a 85%, similar a una gammagrafía de alta probabilidad<sup>22</sup>.

Los defectos de llenado confinados a ramas

segmentarias y subsegmentarias se consideran no diagnósticos, como si fuera una gammagrafía de moderada probabilidad<sup>22</sup>.

A diferencia de una gammagrafía normal, una ATC normal no excluye TEP<sup>150,155,156</sup>. Es equivalente a una gammagrafía de baja probabilidad<sup>22</sup>.

### Angio-resonancia

Tiene las mismas características y una precisión similar a la ATC<sup>136,137</sup> con dos ventajas adicionales: evita la radiación y no requiere contraste radiográfico.

### Angiografía

Aún siendo el método *gold standard*, 1,6 a 2,2% de los pacientes con sospecha de TEP y angiografía normal desarrollarán TEP al año, dos tercios de los cuales serán fatales<sup>92,110,138</sup>.

En muchos lugares está subutilizada<sup>22,93</sup>, probablemente por alguna de las siguientes causas:

a) se necesita personal entrenado para su interpretación<sup>93</sup>

b) la disponibilidad es limitada, en muchos lugares no se puede hacer, y en otros solamente se hace los días de semana y en horario laboral

c) implica un alto costo<sup>93</sup>

d) si bien es raro (<0,5%)<sup>138</sup>, existe mortalidad relacionada con el procedimiento

e) pueden aparecer otras complicaciones como arritmias, hipotensión arterial y reacciones por el contraste<sup>93</sup>, que cada vez son menos frecuentes por el uso de contrastes no-iónicos<sup>139,87</sup>

f) está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal<sup>19,53</sup>

g) no es conveniente realizarla en pacientes críticos<sup>19,53</sup>.

Por eso todas las combinaciones de estudios menos invasivos y algoritmos tienen como objetivo evitar o minimizar su uso.

La angiografía usualmente está indicada cuando hay gran discrepancia entre la probabilidad clínica y el resultado de los tests menos invasivos. Se recomienda realizarla en caso de<sup>22</sup>:

a) imposibilidad de ecografía venosa seriada

b) alta sospecha clínica con síntomas graves y test no-diagnósticos

c) baja sospecha clínica con gammagrafía de alta probabilidad y ecografía venosa negativa.

En estos casos se puede realizar previamente una ATC, ya que si es positiva se confirma el TEP y se evita realizar la angiografía<sup>45,129,130,134,135,140</sup>.

### Score para diagnóstico de tromboembolismo pulmonar

Wells y colaboradores publicaron en 1998 un *score* que tomaba en cuenta el examen clínico, los factores de riesgo, y la presencia de un diagnóstico alternativo que explique los síntomas del paciente, en baja, moderada o



## Tromboembolismo venoso agudo. Nemi

**Tabla 6.** Modelo clínico propuesto por Wells y colaboradores para diagnóstico de TEP.

Variable clínica	Puntos
Signos y síntomas de TVP*	3
Ausencia de un diagnóstico alternativo tanto o más probable que TEP	3
Frecuencia cardíaca >100 l/min	1,5
Inmovilización o Cirugía#	1,5
TVP o TEP previos	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer**	1

\*edema en miembro inferior y dolor a la palpación en zona del sistema venoso profundo. #en las últimas 4 semanas. \*\*en tratamiento actual o en los 6 meses previos, o paliativo

Puntaje total	Probabilidad pretest	Prevalencia de TVP
>6	Alta	50%
2-6	Moderada	19%
<2	Baja	2%

alta probabilidad de TEP<sup>51</sup>.

Posteriormente una versión simplificada publicada por los mismos autores, mantuvo una buena correlación con la prevalencia de TEP en cada grupo (tabla 6)<sup>56</sup>. Este modelo fue validado prospectivamente en pacientes con sospecha de TEP<sup>52</sup>.

Existen otros *scores* validados, algo más complejos que el de Wells, como el publicado por Wicki en el año 2001 (tabla 7)<sup>57</sup>.

Vale destacar dos puntos importantes. El primero es que cuando se utiliza la valoración subjetiva por médicos experimentados para clasificar a los pacientes, se obtiene una correlación similar a la de los *scores*<sup>57,141</sup>. La ventaja radica en que los métodos objetivos no dependen de quien los aplique.

El segundo punto a considerar es que probablemente el valor predictivo positivo obtenido por los modelos estandarizados sea menor cuando se utilizan fuera del centro de donde surgieron<sup>142</sup>.

Sea en forma empírica o estandarizada, la prevalencia aproximada de TEP es mayor a 10% en los pacientes caracterizados como de baja, 25% en los de moderada, y menor 60% en los de alta probabilidad.

### Situaciones en las que se considera tromboembolismo pulmonar confirmado

- angiografía anormal<sup>19</sup>
- ATC con defecto intraluminal en arteria pulmonar principal o lobar<sup>129,130</sup>
- gammagrafía de alta probabilidad + moderada o alta sospecha clínica<sup>19,53,19</sup>
- sospecha de TEP + TVP confirmada<sup>50</sup>

**Tabla 7.** Modelo clínico propuesto por Wicki y colaboradores para diagnóstico de TEP.

Variable clínica	Puntos
<b>Edad</b> 60-79 años	1
80 años o más	2
TVP o TEP previos	2
Cirugía reciente	3
<b>Frecuencia cardíaca</b> >100 l/min	1
<b>PCO2</b> 36-40 mmHg	1
<36 mmHg	2
<b>PO2</b> 76-80 mmHg	1
60-75 mmHg	2
50-59 mmHg	3
<50 mmHg	4
<b>Radiografía de tórax</b> Atelectasias en banda	1
Elevación de hemidiafragma	1

Puntaje total	Probabilidad pretest	Prevalencia de TVP
>8	Alta	81%
5-8	Moderada	38%
<5	Baja	10%

### Situaciones en las que se considera tromboembolismo pulmonar excluido

- angiografía normal<sup>19,138</sup>
- gammagrafía normal<sup>19,143,144</sup>
- dímeros-D de muy alta sensibilidad negativos<sup>55</sup>
- dímeros-D de moderada-alta sensibilidad negativos + baja sospecha clínica<sup>52,83,97,104</sup>
- gammagrafía o ATC no diagnóstica + ecografía venosa seriada negativa<sup>145</sup>
- gammagrafía o ATC no diagnóstica + ecografía venosa bilateral negativa + baja sospecha clínica<sup>52,54</sup>
- gammagrafía o ATC no diagnóstica + ecografía venosa bilateral negativa + moderada sospecha clínica + dímeros-D de moderada-alta sensibilidad negativos<sup>52,83</sup>
- ATC normal + ecografía venosa bilateral negativa + baja o moderada sospecha clínica<sup>146</sup>

### Algoritmo propuesto

El algoritmo propuesto para el diagnóstico de TEP se detalla en la figura 3.

### SITUACIONES ESPECIALES

Hay situaciones en las que el enfoque habitual debe ser modificado, debido a imposibilidad de realizar los métodos de elección por dificultades técnicas, o por características del paciente que los hacen inadecuados.

### Enfermos críticos

En estos pacientes no se recomienda utilizar las es-

trategias diagnósticas habituales, particularmente si se trata de pacientes inestables hemodinámicamente a los que no es conveniente movilizar demasiado.

La mejor estrategia consiste en realizar un ecocardiograma y una ecografía venosa de ambos miembros inferiores. Muchas veces estos dos elementos, junto la sospecha clínica, alcanzan para decidir continuar o suspender la anticoagulación, al menos hasta que las circunstancias permitan realizar el resto de los estudios<sup>114</sup>.

### Embarazo y post parto

Ciertas dificultades se presentan en las embarazadas cuando se sospecha TVP:

- en estas pacientes las TVP frecuentemente se desarrollan en la región ileofemoral<sup>69</sup>
- la TVP de la vena iliaca común aislada puede no ser detectada por ecografía<sup>63</sup>
- la venografía de la zona pélvica expone al feto a irradiación<sup>63</sup>
- hasta en 90% de los casos la trombosis involucra el miembro inferior izquierdo, debido a compresión de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha<sup>69</sup>
- la compresión de la vena iliaca izquierda por el útero grávido puede causar edema del miembro inferior izquierdo sin trombosis<sup>63</sup>.

A pesar de todas estas limitaciones el método inicial de elección es la ecografía venosa, y se utiliza el mismo

algoritmo que para el resto de los pacientes<sup>63</sup>.

En caso de sospecha de TVP limitada a la vena iliaca, y teniendo en cuenta el riesgo de exposición fetal a la radiación versus el riesgo de TEP y muerte en caso de no diagnosticarla, se recomienda realizar venografía<sup>63</sup>.

Respecto al TEP, vale destacar que la prevalencia en este grupo es menor que en el resto de los pacientes con sospecha clínica (5% vs. 20% aproximadamente)<sup>147</sup>.

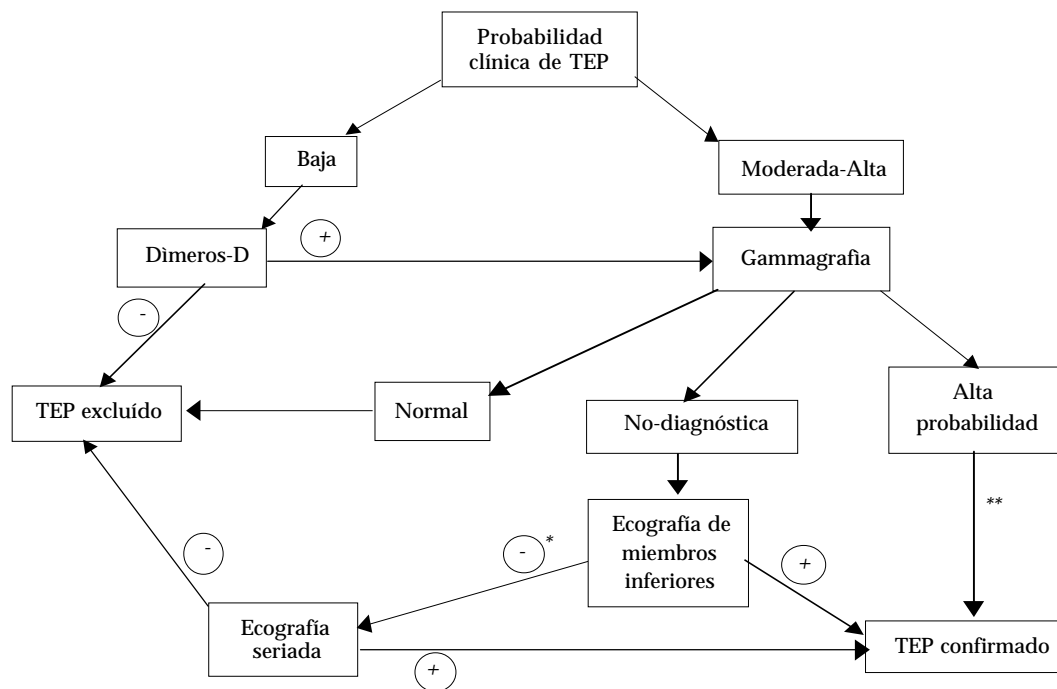
Por otro lado la posibilidad de un resultado normal en la gammagrafía pulmonar es mucho mayor (cerca a 70%)<sup>57,147</sup>.

La forma como se estudia el TEP durante el embarazo es similar a la del resto de los pacientes pero con algunas particularidades:

- se empieza con una ecografía venosa bilateral de miembros inferiores<sup>22,109</sup>. Si es positiva se asume que tiene TEP, y si es negativa se realiza una gammagrafía con menor cantidad de radioisótopo que lo habitual<sup>22</sup>
- se debe realizar la angiografía sólo en casos seleccionados por el riesgo de exposición fetal a la radiación
- no se recomienda utilizar la ATC<sup>22</sup>. La ARM podría ser una alternativa si estuviera disponible

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El diagnóstico de TEP es más difícil en los pacientes con patología pulmonar previa.



\* En este punto una opción es realizar dimeros-D siempre que no haya alta sospecha clínica. Si son negativos se excluye TEP, y si son positivos se realiza la ecografía seriada. En caso de baja sospecha clínica se puede asumir como TEP excluido.

\* Si no es posible hacer ecografía seriada y/o si la sospecha clínica es alta con síntomas severos o pobre reserva cardiopulmonar, hay que considerar la angiografía.

\* Se debería hacer angio-TC o angiografía si la sospecha clínica es baja y la ecografía venosa de miembros inferiores es negativa.

Figura 3. Algoritmo propuesto para diagnosticar TEP minimizando el uso de la angiografía.

Particularmente en los pacientes con EPOC, el 90% de los resultados de la gammagrafía pulmonar V/Q son no diagnósticos<sup>148</sup>, y el valor predictivo positivo en caso de gammagrafía de alta probabilidad es menor que en el resto de los pacientes (83% versus 93%)<sup>54,149</sup>.

En estos pacientes sería adecuado utilizar la ATC en lugar de la gammagrafía pulmonar<sup>109</sup>.

Aunque no se sabe exactamente por qué, los pacientes con EPOC y TEP tienen aumentada la mortalidad al año respecto a aquellos con EPOC sin TEP<sup>13,150</sup>.

### **Tromboembolismo pulmonar previo**

Los pacientes con historia de TEP constituyen un desafío diagnóstico muy particular.

Según algunos autores, luego de 2 a 4 semanas de tratamiento se han resuelto más o menos la mitad de los defectos de perfusión<sup>48,151,152</sup> y la resolución completa ocurre en dos tercios de los casos<sup>153</sup>. Otros publicaron que incluso luego de 3 meses persisten defectos de perfusión en las gammagrafías de dos tercios de los pacientes<sup>154</sup>.

Si no se cuenta con un estudio realizado luego de completar el tratamiento para comparar, no se puede asegurar mediante una gammagrafía o ATC si los defectos observados son nuevos o residuales<sup>109</sup>.

La única forma de diagnosticar TEP en este contexto es mediante una angiografía pulmonar, ya que esta permite diferenciar al TEP agudo del crónico<sup>155</sup>.

### **Trombosis venosa profunda crónica versus recurrencia**

Se puede evidenciar trombosis residual por ecografía venosa en casi la mitad de los pacientes tratados luego de un año<sup>153,156</sup>, por lo que la diferenciación con una nueva trombosis aguda resulta muy importante, para evitar exponer al paciente al riesgo innecesario que implica la anticoagulación prolongada.

Con el tiempo, la apariencia ecográfica cambia y se observa incremento de la ecogenicidad del trombo, engrosamiento de la íntima, y zonas de la vena con resolución completa<sup>69,156</sup>.

En este contexto el valor de la ecografía para el diagnóstico es mucho menor. Los criterios ecográficos utilizados en los estudios para diagnosticar una TVP recurrente incluyen<sup>157</sup>:

a) progresión del trombo mayor a 2 mm en pacientes con sospecha de recurrencia

b) trombosis en áreas nuevas comparando con la ecografía inicial.

Si se cuenta con una ecografía basal luego de completar el período de anticoagulación para comparar en caso de sospecha de recurrencia, la ecografía mantiene cierta utilidad diagnóstica.

En caso contrario o ante resultados no-diagnósticos, se debe recurrir a la ecografía seriada o a la venografía para evaluar recurrencias, especialmente si la sospecha clínica es alta<sup>63</sup>.

### **Trombosis venosa profunda bilateral**

Usualmente se desarrolla sólo en un miembro a la vez, aunque la TVP bilateral puede verse en pacientes con carcinomas metastásicos, o en caso de TVP ileofemoral que se extiende hacia la vena cava inferior<sup>69</sup>.

En los estudios que evaluaron a la ecografía como método diagnóstico en pacientes con sospecha de TVP, sólo se realizó en el miembro sintomático. Con esta técnica se demostró que el riesgo de TVP o TEP en los siguientes tres meses en caso de ecografía inicial o seriada negativas es menor de 1%<sup>67,78</sup>.

Como práctica general se recomienda realizar ecografía solamente en el miembro sintomático, excepto en pacientes a los que se les diagnostica TVP de un lado y tienen síntomas también del otro lado. El objetivo es documentar la supuesta trombosis, y así tener un estudio basal contra el cual comparar en caso de sospecha de recurrencia en el otro miembro inferior<sup>69</sup>.

### **Trombosis venosa profunda de miembros superiores**

Hasta la década del 70, las trombosis de las venas de miembros superiores constituían menos de 3% de todas las TVP, y la mayoría se consideraban autolimitadas y de bajo riesgo de embolismo pulmonar<sup>69,158</sup>.

A partir de 1970 la incidencia aumentó significativamente, lo cual fue atribuido a la colocación de catéteres venosos centrales y marcapasos<sup>69,158,159</sup>. También se observó que la incidencia de TEP sintomático y muerte no es despreciable en estos pacientes, por lo cual se recomienda anticoagular de igual forma que las TVP de miembros inferiores<sup>159,160</sup>.

Típicamente se manifiesta como dolor y edema en la región periclavicular y en la parte proximal del miembro afectado. También puede producirse eritema, hipersensibilidad, distensión venosa y coloración oscura en la zona afectada<sup>69</sup>.

También se utiliza la ecografía como método diagnóstico<sup>161</sup>. A veces parte de la vena subclavia no logra ser evaluada completamente mediante compresión por interferencia de la clavícula o por dolor. En tales situaciones resulta de gran utilidad complementarla con el doppler<sup>161</sup>.

En caso de trombosis de la vena subclavia se recomienda evaluar las yugulares internas y la subclavia contralateral<sup>69</sup>.

La venografía se recomienda en caso de alta sospecha clínica y resultados de la ecografía venosa no diagnósticos o negativos<sup>69</sup>.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-8.
2. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Boumameaux H,

- Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2002;86:1156-60.
3. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9.
  4. Doyle DJ, Turpie AGG, Hirsh J, Best C, Kinch D, Levine MN, et al. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1987;107:441-5.
  5. Huisman MV, Buller HR, ten Cate J, van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989;95:498-502.
  6. Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 27:223-5.
  7. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, Bonet M, Davant E, Muchart J, et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2001;85:771-4.
  8. 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;158:585-93.
  9. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407-414.
  10. 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;151:933-8.
  11. Siddique RM, Siddique MI, Connors AF Jr., et al. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med*. 1996;156:2343-7.
  12. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
  13. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
  14. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost* 2001;86:2349.
  15. Bounameaux H, Hicklin L, Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ* 1996; 312:284-5.
  16. Nordstrom M and Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population-the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998;106:378-84.
  17. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The Study of Men Born in 1913. *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
  18. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
  19. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
  20. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS, for the McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Non-invasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
  21. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V and Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995;107:25S-32S.
  22. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. Review. *CMAJ* 2003;21;168(2):183-94.
  23. Hirsh J, Anand S, Halperin J, et al. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001;19;103:2995-3019.
  24. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987;82:703-13.
  25. Landefeld CS, McGuire E III, Rosenblatt MW. A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1990;89(5):569-78.
  26. Campbell NR, Hull RD, Brant R, Hogan DB, Pineo GF, Raskob GE. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med* 1996;156(8):857-60.
  27. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):457-60.
  28. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119 Suppl.:108S-121S.
  29. Morabia A. Heparin doses and major bleedings. *Lancet* 1986; 1:1278-1279.
  30. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. 1993;95:315-328.
  31. Majida Z, Miranda T, Schram E, et al. Frequency of major hemorrhage in patients treated with unfractionated intravenous heparin for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. A Study in Routine Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000;160:2369-73.
  32. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159(5):445-53.
  33. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):176S-193S. Review.
  34. Ginsberg J. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816-28.
  35. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17; 107(23 Suppl 1): I22-30. Review.
  36. Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, Renney JTG. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol* 1971;44:653-63.
  37. Cogo A, Lensing AWA, 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;153:2777-80.
  38. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
  39. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2(8454):515-8.
  40. Heijboer H, Buller HR, Lensing AWA, Turpie AGG, Colly LP, ten Cate WJ. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993;329:1365-9.
  41. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
  42. JE Dalen and JS Alpert. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17,1975:257-270.
  43. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
  44. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* 1997;111:1246-8.
  45. de Monye W, van Strijen MJ, Huisman MV, Kieft GJ, Pattynama PM. Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic

- distribution in 487 consecutive patients. *Advances in New Technologies Evaluating the Localisation of Pulmonary Embolism (ANTELOPE) Group. Radiology 2000;215:184-8.*
46. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation 2000;101:2817-22.*
  47. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med. 1998; 339: 93-104.*
  48. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet 1993; 341: 507-11.*
  49. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J 1997;134:479-87.*
  50. Turkstra F, Kiujer PMM, van Beek E Jr, Brandjes DPM, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med 1997;126:775-81.*
  51. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AGG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med 1998;129:997-1005.*
  52. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med 2001;135:98-107.*
  53. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest 1985;88:819-28.*
  54. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, 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;160:512-6.*
  55. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV and Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet 1999:190-195.*
  56. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost 2000;83:416-20.*
  57. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med 2001;161:92-7.*
  58. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet. 1995 May 27; 345(8961): 1326-30.*
  59. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet 1997; 350:1795-1798.*
  60. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet 1999;353(9159):1167-73.*
  61. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation 2003 Jun 17; 107(23 Suppl 1):9-16. Review.*
  62. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation 2003 Jun 17; 107(23 Suppl 1):4-8. Review.*
  63. Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood 2002 May 1;99(9):3102-10*
  64. Anderson, Jr. FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg 1992;16:707-14.*
  65. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest 2001;119 (Suppl 1):132S-75S.*
  66. Wheeler HB, Anderson FA Jr., Cardullo PA, et al. Suspected deep vein thrombosis. Management by impedance plethysmography. *Arch Surg 1982;117:1206-1209.*
  67. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, Villalta S, Buller HR, Turpie AG, Prandoni P. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ 1998;316(7124):17-20.*
  68. D.P. Brandjes, H.R. Büller, H. Heijboer et al., Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet 1997;349:759-62.*
  69. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology 1999;211(1):9-24.*
  70. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest 1995;108 (suppl 1):312S-334S.*
  71. Robinson KS, Anderson DR, Gross M, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. *Ann Intern Med 1997;27:439-45.*
  72. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med 1998; 128:1-7.*
  73. Cogo A, Lensing AWA, Wells P, Prandoni P, Buller HR. Noninvasive objective tests for the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Haemostasis 1995;25:27-39.*
  74. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost 1992; 67:519-520.*
  75. Brockman SK, Basko JS. Phlegmasia cerulea dolens. *Surg Gynecol Obstet 1965;121:1347-56.*
  76. Cronan JJ. Venous thromboembolic disease: the role of US. *Radiology 1993;186:619-30.*
  77. Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SSI. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med 1980;92:156-9.*
  78. Heijboer H, Ginsberg JS, Buller HR, Lensing AWA, Colly LP, ten Cate JW. The use of the D-dimer test in combination with serial non-invasive versus serial non-invasive testing alone for the diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost 1992;67:510-3.*
  79. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Lewandowski B. SimpliRED D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis. *Lancet 1998; 351:1405-1406.*
  80. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ. 1998;317:1037-1040*
  81. Shitrit D, Bendayan D, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest 2002;5:1674-8.*
  82. Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med 2002;162:747-56.*
  83. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med 1998;129:1006-11.*
  84. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Douketis J, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation 1995;91:2184-7.*
  85. Janes S, Ashford N. Use of a simplified clinical scoring system and D-dimer testing can reduce the requirement for radiology in the exclusion of deep vein thrombosis by over 20%. *Br J Haematol. 2001;112:1079-1082.*
  86. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med. 2001;135:108-111*
  87. Lensing AWA, Prandoni P, Büller HR, Casara D, Cogo A, Wouter

- ten Cate J. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology* 1990; 177:503-505.
88. David R. Anderson, Philip S. Wells, Ian Stiell, Bruce MacLeod, Martin Simms, Lisa Gray, K. Sue Robinson, John Bormanis, Michael Mitchell, Bernard Lewandowski, and Gordon Flowerdew. Thrombosis in the Emergency Department: Use of a Clinical Diagnosis Model to Safely Avoid the Need for Urgent Radiological Investigation. *Arch Int Med* 1999;159:477-82
  89. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999 Apr; 81(4):493-7.
  90. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996;93:2212-45.
  91. 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;349:1227-35.
  92. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AGG, Doyle DJ, Buller HR and Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-899.
  93. Rodger M, Wells PS. Diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2001 Sep 15; 103(6): V225-38. Review.
  94. Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000 Jan;117(1):39-42.
  95. Stein PD, Goldhaber SZ and Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-143.
  96. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescica C and Pistdesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
  97. Egermayer P, Town GI, Turner JG, Heaton DC, Mee AL and Beard ME. Usefulness of D-dimer, blood gas, and respiratory rate measurements for excluding pulmonary embolism. *Thorax* 1998;53:830-834.
  98. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H and Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2105-2108.
  99. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P and Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:537-543.
  100. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, Wells PS. Diagnostic value of the ECG in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807-9.
  101. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993 Oct; 189(1):133-6.
  102. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33-8.
  103. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
  104. de Groot MR, van Marwijk KM, Pouwels JG, Engelage AH, Kuipers BF, Buller HR. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost* 1999;82:1588-92.
  105. de Groot MR, Turkstra F, van Marwijk Kooy M, Oostdijk AH, van Beek EJ, Buller HR. Value of chest X-ray combined with perfusion scan versus ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000;83(3):412-5.
  106. Miniati M, Pistoiesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allescica G, Otonelli L, Sostman HD, Giuntini C. 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 Nov; 154(5):1387-93.
  107. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scan alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;69:1239-41.
  108. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001;120:791-5.
  109. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *Review. N Engl J Med* 2003 Sep 25;349(13):1247-56.
  110. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995;107:1375-8.
  111. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994;154:289-97.
  112. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJ, Berghout A, Oudkerk M. Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost* 2000;84:156-9.
  113. de Monye W, Sanson BJ, MacGillavry MR, Pattynama PM, Buller HR, Berg-Huysmans AA, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345-8.
  114. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:1230-5.
  115. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110: 528-35.
  116. Steiner P, Lund GK, Debatin JF, Steiner D, Nienaber C, Nicolas V, et al. Acute pulmonary embolism: value of transthoracic and transesophageal echocardiography in comparison with helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:931-6.
  117. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469-73.
  118. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszczyński B, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;112:722-8.
  119. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
  120. Remy-Jardin M and Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999;212:615-636.
  121. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, Kwong JS and Brown MJ. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-452.
  122. Paterson D, Ian, MD; Schwartzman Kevin, MD, MPH. Strategies Incorporating Spiral CT for the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. A Cost-effectiveness Analysis. *Chest* 2001; 119:1791-1800.
  123. Shah AA, Davis SD, Gamsu G and Intriere L. Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT. *Radiology* 1999;211:147-153.
  124. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with single breath hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381-387.
  125. 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.
  126. van Rossum AB, Pattynama PMT, Ton ERTA, et al. Pulmonary

## Tromboembolismo venoso agudo. Nemi

- embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996; 201:467-470.
127. van Rossum AB, Treurniet FEE, Kieft GJ, et al. Role of spiral volumetric CT scanning in the assessment of patients with clinical suspicion of pulmonary embolism and abnormal ventilation/perfusion lung scan. *Thorax* 1996; 51:23-28.
128. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:293-8.
129. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
130. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, De Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88-97.
131. van Strijen M, de Monye W, Kieft GJ, Bloem JL. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: a prospective cohort study in 617 consecutive patients [abstract]. *Radiology* 1999;213(Suppl):127.
132. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR. Anatomic distribution of pulmonary emboli at pulmonary angiography: implications for cross-sectional imaging. *Radiology* 1996;199:31-5.
133. Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, van Ooijen PM, Brouwers-Kuyper EM, Bongaerts AH, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1643-7.
134. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD, Ayanian D, Pison C, Blanc F, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997;205:453-8.
135. 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.
136. Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997;336:1422-7.
137. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999;210:353-9.
138. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
139. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, et al. Pulmonary angiography performed with Iopamidol: complications in 1,434 patients. *Radiology* 1996;198:61-65.
140. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, et al. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1413-8.
141. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000 Oct; 84(4): 548-52.
142. Sanson BJ, Lijmer JG, Mac Gillavry MR, et al. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002;83:199-203.
143. van Beek E Jr, Kuyper PMM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108:170-3.
144. Hull RD, Raskob GE, Coates G, et al. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97:23-6.
145. Wells PS, Anderson DR and Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemostasis* 2000;26:643-656.
146. Kearon C. Excluding pulmonary embolism with helical (spiral) computed tomography: Evidence is catching up with enthusiasm. *CMAJ* 2003 May 27;168(11):1430-1.
147. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1170-5.
148. Lesser BA, Stein PD, Chen J, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22.
149. Stein PD, Gottschalk A, Henry JW, et al. Stratification of patients according to prior cardiopulmonary disease and probability assessment based on the number of mismatched segmental equivalent perfusion defects. Approaches to strengthen the diagnostic value of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1461-7.
150. Carson JL, Terrin ML, Duff A, Kelley MA. Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest.* 1996 Nov; 110(5): 1212-9.
151. PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:528-33.
152. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.
153. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation* 1993;88:1730-5.
154. Wartski M, Collignon M-A. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. *J Nucl Med* 2000;41:1043-1048.
155. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance of angiography. *Radiology* 1992;182:393-398.
156. Cronan JJ, Leen V. Recurrent deep venous thrombosis: limitations of US. *Radiology* 1989; 170:739-742.
157. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1997;337(10):663-9.
158. Mustafa S, Stein PD, Patel KC, et al. Upper extremity deep venous thrombosis. *Chest.* 2003 Jun;123(6):1953-6.
159. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis - risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
160. Black MD, French GJ, Rasuli P, et al. Upper extremity deep venous thrombosis. Underdiagnosed and potentially lethal. *Chest.* 1993 Jun;103(6):1887-90.
161. Gooding GA, Hightower DR, Moore EH, et al. Obstruction of the superior vena cava or subclavian veins: sonographic diagnosis. *Radiology.* 1986 Jun;159(3):663-5.



Foto Pepe Roca