

Guia d'actuació davant el pacient amb sospita de TROMBOEMBOLISME PULMONAR (TEP)

Sabadell, 28 d'abril de 2008

COORDINADOR: Carles Tolosa Vilella (Medicina Interna)

Grup de Treball:

- Francisco Baigorri González (Centre de Crítics)
- Lluís Bernà Roqueta (Servei de Diagnòstic per la Imatge. Medicina Nuclear)
- Eva Castañer González (Servei de Diagnòstic per la Imatge)
- Eva Castillo Ruiz (Infermeria d'Urgències)
- Juli Font Rocabayera (Urgències)
- Lourdes Gabarró Julià (MEF de Medicina Interna)
- José Ramón Fortuño Andrés (Angioradiologia. SDI)
- Xavier Gallardo Cistaré (Servei de Diagnòstic per la Imatge)
- Eva Guillaumet Gasa (Cardiologia)
- Gemma Olivé Mercadé (Urgències)
- Josune Ormaza Landabaso (Pneumologia)
- Juan Alfons Soler Campos (Hematologia)
- Anisi Moron Besoli (Farmàcia)

INDEX

1. INTRODUCCIÓ

2. FACTORS DE RISC TROMBÒTIC VENÓS

3. TROMBOEMBOLISME PULMONAR (TEP): MANIFESTACIONS CLÍNiques

4. PROVES COMPLEMENTÀRIES ÚTILS EN EL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP

4.a. Radiografia de tòrax

4.b. Gasometria arterial

4.c. Electrocardiograma de 12 derivacions (ECG)

4.d. Angiotomografia computaritzada (angioTC) toràcica

4.e. Gammagrafia pulmonar de ventilació-perfusió

4.f. Ecografia venosa amb compressió

4.g. Arteriografia pulmonar

4.h. Angioressonància magnètica nuclear

4.i. Ecocardiografia

5. D-DÍMER EN EL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP

6. ALGORITME DIAGNÒSTIC DEL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP

6.a. Model simplificat de probabilitat clínica de TEP (Wells i Cols)

6.b. Algoritme diagnòstic del pacient amb sospita de TEP

7. ABORDATGE DEL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP

8. TRACTAMENT DE LA FASE AGUDA DEL PACIENT AMB TEP

8.a. Mesures generals

8.b. TEP sense criteris de severitat

8.c. TEP amb criteris de severitat

8.d. Tractament de la fase crònica del TEP

8.e. Contraindicacions al tractament anticoagulant

9. PREDICCIÓ DEL RISC DE SAGNAT MAJOR EN PACIENTS AMB MTEV

10. ESTUDI D'HIPERCOAGULABILITAT: INDICACIONS I MÈTODES

11. RECERCA DEL CÀNCER OCULT: INDICACIONS I MÈTODES

12. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓ

El tromboembolisme pulmonar (TEP) i la trombosi venosa profunda (TVP) són manifestacions clíniques del mateix procés patològic, la malaltia tromboembòlica venosa (MTEV). La incidència anual de MTEV a la població general s'estableix en uns 160 casos per 100.000 habitants, i constitueix la tercera causa de malaltia cardiovascular, després de la cardiopatia isquèmica i l'accident vascular cerebral. Probablement, aquesta incidència és bastant superior tenint en compte la manca de diagnòstic dels casos asimptomàtics o poc simptomàtics.

En el 85-90% de les ocasions, el trombus venós es forma a nivell de les extremitats inferiors o de la pelvis i en un 5-10% a nivell del territori de la vena cava superior. Al voltant d'un 20-25% de TVP que s'inicien a nivell del territori distal de les cames es fan proximals en el període de 5-15 dies. Es pot objectivar la presència de TEP en un 50% de pacients que són diagnosticats de TVP (30% simptomàtics i 20% asimptomàtics) i fins el 70% de TEP simptomàtics s'acompanyen de TVP, simptomàtica o no. S'ha confirmat una correlació entre la ubicació del trombus i la incidència i severitat del TEP. Així, quan més proximal es localitza el trombus venós en les extremitats inferiors, més risc d'embolització pulmonar i més quantitat de material trombòtic pot embolitzar. Les conseqüències hemodinàmiques de l'embolització pulmonar estan directament relacionades amb el volum i número d'èmbols que arriben al pulmó i en la reserva cardiopulmonar prèvia del pacient. Per tant, la clínica que desenvolupen els pacients amb TEP pot anar des de l'extrem d'un pacient asimptomàtic fins a l'extrem de provocar la mort per fallida cardíaca de forma aguda.

És destacable que, a pesar del major ús de tromboprofilaxi amb anticoagulants en els pacients que estan en situació de risc de MTEV, el TEP segueix sent causa d'una morbimortalitat significativa en pacients hospitalitzats. Així, la prevalença de TEP en sèries autòpsiques és d'un 12-15% i aquesta xifra no s'ha modificat en les darreres 3 dècades. És més, l'augment de l'edat mitjana de la població -sobretot l'hospitalitzada-, i la major supervivència dels pacients amb comorbiditat important (neoplàsies, insuficiència cardíaca i respiratòria cròniques,...) fa pensar que el TEP seguirà sent un problema clínic freqüent.

La mortalitat del TEP no tractat és d'aproximadament un 30%. El diagnòstic precoç d'aquesta malaltia permet reduir-la fins a un 2-8%, amb l'administració d'un tractament adequat. El tractament anticoagulant també ajuda a reduir el risc de recurrències tromboembòliques, que poden ser letals.

Aquesta guia de diagnòstic i tractament del TEP pretén actualitzar els coneixements adquirits en els darrers anys sobre aquesta patologia prevalent, recollint les innovacions en els mètodes de diagnòstic i tractament, així com donar a conèixer l'algorisme diagnòstic que s'ha proposat a la CPT. En la selecció de la bibliografia s'ha optat per incloure, bàsicament, articles de revisió tant d'autors de reconeguda vàlua com els realitzats pels components del grup de treball i que tenen a veure amb cadascun dels apartats de la guia.

La revisió del seu contingut es realitzarà cada 3 anys, o abans en cas d'aparició de millores substancials en algun dels aspectes d'aquesta guia.

Objectius

- Homogeneïtzar criteris d'atenció als pacients amb sospita de TEP.
- Informar sobre la utilitat de les proves complementaries disponibles, així com la combinació de proves més útil segons el grau de sospita clínica.
- Acomplir amb el estàndards de qualitat d'un Centre Hospitalari d'atenció a pacients amb patologia mèdica i quirúrgica complexes, donat que és una patologia potencialment letal.
- Millorar l'assistència i tractament dels pacients amb sospita de TEP.
- Evitar les altes hospitalàries impropies pel risc de complicacions greus.

Aquest document va adreçat a pacients ambulatoris que acudeixen a l'àrea d'Urgències, o bé hospitalitzats, que refereixen símptomes o s'identifiquin signes que es considerin sospitosos de TEP.

Document dirigit a tots els professionals sanitaris del servei d'urgències i plantes d'hospitalització de l'hospital de Sabadell. Donat que el nostre centre és un hospital docent, està dirigit sobretot als metges especialistes en formació, ja que els pot ajudar en la presa de decisions a l'hora de demanar proves complementaries.

La justificació del document és la de ser una eina que faciliti i ajudi als professionals sanitaris que treballen a urgències, sobretot als especialistes en formació, en poder aconseguir l'obtenció dels beneficis en salut esperats sobre els pacients que consultin a urgències amb símptomes i/o signes de sospita de TEP.

Es preveu fer una revisió continuada de la guia per part de l'equip de professionals responsables de la malaltia tromboembòlica venosa des dels diferents àmbits assistencials de l'Hospital. Si no hi ha canvis importants es farà una actualització de la guia cada 3 anys. Quant hi hagi una modificació significativa es crearà una nova versió i es proposarà al CIGC.

Quant al seguiment de la utilització de la mateixa es preveu:

- Seguir donant coneixement de la mateixa als MEF, durant les rotacions que facin amb els professionals relacionats amb el TEP.
- Fer un seguiment dels tots els pacients amb TEP, per assegurar el compliment raonable de l'algorisme diagnòstic, com ja es fa actualment.

2. FACTORS DE RISC TROMBÒTIC VENÓS **ã**

La MTEV és una malaltia multicausal on poden coexistir diferents factors de risc trombòtic. Aquests es poden agrupar en 3 tipus de factors de risc:

A) **L'edat:** es considera un factor de risc trombòtic independent. El risc de trombosi és d'1 cas cada 100.000 habitants en persones joves i d'1 cas cada 100 persones majors de 65 anys. A nivell pràctic, es considera risc trombòtic lleu a partir dels 40 anys i moderat a partir dels 60 anys.

B) **Factors de risc congènits:** en la majoria d'ocasions no és conegut pel pacient. Entre els anys 60 fins els anys 90 es van descriure un nombre reduït de trombofílies congènites, de baixa prevalença però amb un poder trombogènic important, com són els dèficits dels anticoagulants naturals, antitrombina i les proteïnes C o S. Des de llavors fins l'actualitat s'han descrit un número significatiu de coagulopaties amb una prevalença relativament alta en la població general però, afortunadament, amb un poder trombogènic menor (Taula 1). No obstant, en l'actualitat s'estan detectant diferents combinacions d'aquestes trombofílies congènites en el mateix pacient, el que confereix un increment molt significatiu del risc trombòtic venós, fins i tot, superior a qualsevol coagulopatia aïllada.

C) **Factors de risc adquirits:** n'hi ha de permanents i de transitoris. Aquests últims són els únics factors de risc modificables i sobre els que podem incidir realment. Es descriuen a la taula 2.

Els factors de risc trombòtic venós són additius i no excloents. Un pacient determinat pot tenir un o diversos factors de risc trombòtic i el risc global de desenvolupar un TEP augmenta proporcionalment amb el nombre de factors de risc que coexisteixen i, fins i tot, sol fer-ho de forma exponencial. Per altre banda, hi ha pacients amb TEP en els que no es pot identificar cap factor de risc trombòtic i en els que pot ser necessari fer un estudi d'hipercoagulabilitat o una recerca no exhaustiva de neoplàsia.

Taula 1. Trombofílies congènites
Disminució de la capacitat anticoagulant natural:
<ul style="list-style-type: none">• Dèficit d'antitrombina• Dèficit de proteïna C• Dèficit de proteïna S
Augment de la funció dels factors de la coagulació:
<ul style="list-style-type: none">• Resistència a la proteïna C activada i Factor V Leyden• Mutació del gen de la protrombina G20210A• Augment de l'activitat dels factors VIII, IX y XI• Disfibrinogèmia
Altres trombofílies congènites:
<ul style="list-style-type: none">• Hiperhomocisteïnèmia• Hipoplasminogèmia• Augment de l'activitat de l'inhibidor de la fibrinolisi• Activable per la trombina (TAFI)

Taula 2. Factors de risc trombòtic venós adquirits
a. Factors de risc trombòtic venós moderat
<ul style="list-style-type: none">• Edat superior a 60 anys.• Catèters venosos centrals, sobretot els de llarga durada.• Fàrmacs: estrògens; tamoxifè i similars; tractament hormonal substitutiu, neurolèptics atípics, talidomida,...• Gestació i puerperi• Immobilització completa de > 3 d en darreres 4 setmanes• Infecció severa• Malalties mèdiques protrombòtiques: Behçet, Hemoglobinúria paroxística nocturna

- Malaltia inflamatòria intestinal, Paraproteinèmia, Policitemia vera, Trombocitmia essencial
- Obesitat (IMC: 29-35, determinat per: pes/(alçada)²)
- Policitemia 2^a, amb Hematocrit > 50%
- Síndrome nefròtica
- Traumatisme (especialment de pelvis, maluc o EEII)
- Trombocitosi secundària > 500.000
- Varius tronculars a EEII

b.Factors de risc trombòtic venós major

- AVC isquèmic o hemorràgic
- Cirurgia major (sobretot de pelvis, maluc o EEII) en darreres 12 setmanes
- MPOC avançat descompensat sobretot si té cor pulmonale
- Infart agut de miocardi recent
- Insuficiència cardíaca biventricular
- Neoplàsia activa en darrers 6 mesos o en tractament quimioteràpic, sobretot: ovari, cervell, pàncrees, pulmó, ronyó i pròstata
- Obesitat mòrbida (IMC > 35, determinat per: pes/(alçada)²)
- Pacient d'UCI
- Paràlisi o immobilització important d'una extremitat inferior, paraplegia
- Trombofília adquirida (anticossos antifosfolípids)

3. DIAGNÒSTIC DEL TROMBOEMBOLISME PULMONAR: MANIFESTACIONS CLÍNiques ã

El diagnòstic del TEP sol ser fàcil en pacients amb símptomes i signes típics de la malaltia però resulta especialment difícil en un número significatiu de casos en que aquests són poc específics i les exploracions complementàries són poc orientadores.

La dispnea recent o l'empitjorament d'una dispnea basal, el dolor pleurític i la taquipnea, de forma aïllada o en combinació, estan presents en el 91% dels pacients amb TEP però també ens ha de fer pensar en aquest diagnòstic la presència d'hemoptisi, síncope, taquicàrdia sense causa evident o certes troballes en les proves complementàries, que es comenten més endavant. Malgrat la manca d'especificitat de les manifestacions clíniques descrites en el TEP, alguns grups de treball han aconseguit desenvolupar diferents models de predicció clínica. S'ha confirmat reiteradament la utilitat clínica de categoritzar els pacients amb sospita de TEP en grups de risc segons un d'aquests models de probabilitat clínica i que això influeixi en la indicació de les proves diagnòstiques.

S'han descrit diversos models de predicció de probabilitat clínica de TEP en la literatura mèdica, cadascuna amb els seus avantatges i inconvenients. El model més àmpliament utilitzat arreu és el descrit i validat per Wells i Cols (figura 6), per la seva senzillesa, a què no inclou proves de laboratori per fer l'estimació clínica i que es pot utilitzar en pacients ambulatoris i en pacients hospitalitzats.

4. PROVES COMPLEMENTÀRIES ÚTILS EN EL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP ã

Donat que els símptomes i els signes que acompanyen el TEP són poc específics, aquest diagnòstic només es confirma en el 20-30% dels pacients en els quals se sospita clínicament. La radiografia de tòrax, la gasometria arterial i l'electrocardiograma són eines bàsiques per a la valoració inicial d'un pacient amb sospita de TEP però disposem d'uns mètodes d'imatge amb alta sensibilitat i especificitat que ens ajuden a la catalogació final d'aquests pacients.

4.a. Radiografia de tòrax

És una exploració imprescindible en pacients amb símptomes cardiopulmonars. Al voltant d'un 76% dels pacients amb TEP tenen alteracions en la radiografia de tòrax encara que, en la majoria de casos, aquestes són poc específiques. Les troballes més habituals són la cardiomegàlia, el vessament pleural, l'elevació d'un hemidiafragma, l'atelectasi i/o l'infiltrat pulmonar perifèric. Una radiografia de tòrax normal o amb alguna de les alteracions detallades anteriorment, en un pacient amb dolor pleurític i/o dispnea recent, sense broncoespasme significatiu, ha de suggerir la possibilitat de TEP. En general, més que confirmar o excloure l'EP, la radiografia de tòrax ajuda en el diagnòstic diferencial d'altres processos més prevalents amb símptomes similars, com la pneumònia o la insuficiència cardíaca.

4.b. Gasometria arterial

La hipoxèmia arterial, amb o sense alcalosi respiratòria, és una troballa present en un 80% de pacients amb TEP. No obstant això, la seva presència és inespecífica, donat que també es detecta en un percentatge similar de pacients amb sospita clínica no confirmada de TEP. A més, fins un 20% de pacients poden tenir valors normals, sobretot si són persones joves sense patologia pulmonar prèvia.

La diferència alveolo-arterial de pO₂ pot augmentar lleugerament la sensibilitat diagnòstica de la gasometria arterial però segueix tenint una especificitat baixa.

4.c. Electrocardiograma de 12 derivacions (ECG)

Podem trobar alteracions electrocardiogràfiques fins un 70% dels pacients sense antecedents de malaltia cardiopulmonar prèvia i les troballes més freqüents són les anomalies de la repolarització. La presència de S1Q3T3, el bloqueig de branca dreta o els signes de sobrecàrrega dreta (T negativa amb o sense infradesnivellació de ST a les precordials dretes) són alteracions molt suggestives de TEP però no són específiques i només s'identifiquen en un 10-30% de casos. La caiguda en fibril·lació o flutter auricular aguda és poc habitual (1-2%) com a forma de presentació d'un TEP però s'ha de tenir en compte aquest diagnòstic si no es troba altre etiologia.

4.d. Angiotomografia computaritzada (AngioTC) toràctica

És una tècnica relativament recent però que ja ha assolit un lloc clar com a eina diagnòstica, donat que permet visualitzar directament el trombus dins del vas de manera no invasiva i ràpida, amb baixa taxa d'efectes adversos i contraindicacions. Els estudis inicials realitzats amb aparells d'un sol detector reflectien unes sensibilitats i especificitats altes per a detectar èmbols ubicats en les artèries pulmonars proximals fins a vasos segmentaris (86-98%), amb una concordança diagnòstica entre observadors equiparable a l'arteriografia pulmonar. No obstant això, la sensibilitat disminueix fins el 21-29% pels èmbols localitzats en les branques subsegmentàries. A causa del seu alt valor predictiu positiu, la identificació d'un trombus per angioTC toràctica és una evidència suficient per indicar un tractament anticoagulant. No obstant, una exploració amb angioTC d'un sol detector negativa no exclou el diagnòstic i obliga a acompanyar-se d'una exploració del sistema venós profund de les extremitats inferiors.

Les recents innovacions tècniques de l'angioTC, que inclou la incorporació de més detectors per aparell (16 en el nostre centre) i una major velocitat de rotació, ha permès millorar significativament la sensibilitat de la tècnica, principalment en les branques subsegmentàries, on arriba a ser, fins i tot, superior a l'arteriografia pulmonar. L'angioTC toràctica amb multidetector és la tècnica que ofereix una millor relació cost/efectivitat en l'estratègia diagnòstica de pacients amb sospita de TEP en l'actualitat. Actualment s'està avaluant si és necessari l'estudi d'extremitats inferiors en cas de negativitat de l'angioTC multidetector en casos de sospita clínica moderada i alta, ja que es considera segur no realitzar-ho en cas de sospita clínica baixa. Fins que no hi hagi major seguretat en pacients amb sospita clínica alta i angioTC negatiu es practicarà una ecografia doppler de EEII per completar l'estudi.

En menys d'un 0.3% de pacients que acudeixen a l'hospital amb sospita clínica de TEP es dona la situació clínica de tenir una sospita clínica baixa i/o bé una angioTC toràctica suggestiva d'embolisme aïllat d'una artèria subsegmentària o bé s'arriba fins a un resultat d'una gammagrafia d'alta probabilitat. En aquestes 2 situacions la probabilitat de TEP és del 25% en la primera i del 56% en la segona. Per tant, és recomanable fer proves addicionals, com s'aconsella a l'algoritme.

L'angioTC aporta altres avantatges addicionals, com mantenir el rendiment diagnòstic malgrat que existeixi una pneumopatia subjacent, la seva capacitat per identificar un diagnòstic alternatiu o addicional al TEP en un 11-67% de casos i que, fins i tot, es pot fer servir també en cas de pacients gestants si és estrictament necessari (prèvia realització d'ecografia-

doppler d' EEII), ja que subministra una dosi de radiació fetal menor que la gammagrafia o l'arteriografia pulmonar. A més, en cas de necessitat, permet realitzar una venografia indirecta de les extremitats inferiors immediatament després de l'estudi toràcic, sense administrar contrast addicional, amb una fiabilitat equiparable a l'ecografia convencional. Això simplifica l'estratègia diagnòstica de pacients amb sospita de TEP, encara que a expenses d'un increment sensible en la dosi de radiació gonadal, que s'ha de tenir en compte. En aquest sentit, encara ara és desconegut el possible efecte oncogènic de la radiació que reben les dones en el teixit mamari (20 mGy) al fer una angioTC toràcica, que és 7 vegades superior a la d'una mamografia convencional. No obstant això, en cas de sospita clínica real de TEP el benefici és clarament superior al risc.

En pacients amb insuficiència renal, l'administració de contrast pot empitjorar la funció renal transitòriament però sol ésser poc significatiu clínicament. Un estudi recent realitzat per Garcia-Ruiz i cols conclou que l'administració d'un contrast no iònic i de baixa osmolaritat, com la iopromida -contrast que s'utilitza en el nostre hospital- junt amb una hidratació adequada comporta un risc mínim de nefropatia per contrast. Així, aquest estudi amb 50 pacients amb diferents graus d'insuficiència renal mostra que, a les 72 h d'administrar el contrast, el clearance de creatinina disminuïa molt lleugerament, encara que era estadísticament significatiu, de 29.8 ± 12.9 a 28.9 ± 12.8 ml/min. Aquest canvi era similar en pacients diabètics i no diabètics. És més, només un 4% de pacients van presentar un increment de la creatinèmia superior al 20% de la xifra basal i en tots ells va millorar al cap de 1 setmana.

4.e. Gammagrafia pulmonar de ventilació-perfusió

Durant algunes dècades, la gammagrafia de ventilació-perfusió (V/Q) pulmonar ha estat la prova que ha vertebrat l'estratègia diagnòstica dels pacients amb sospita de TEP. Una gammagrafia de perfusió normal exclou virtualment aquest diagnòstic, i la coincidència d'una gammagrafia V/Q d'alta probabilitat amb una sospita clínica alta o mitjana es considera diagnòstica de TEP. Encara que els defectes de perfusió pulmonar posen de manifest una oclusió vascular, aquesta troballa és poc específica. La probabilitat que els defectes de perfusió siguin deguts a un TEP augmenta en relació directa amb el grau de sospita clínica i amb el nombre, la mida i l'aspecte triangular dels defectes, particularment si no concorden amb una alteració de la ventilació en la mateixa zona. Lamentablement, només un 27% dels pacients que s'avaluen per una sospita clínica de TEP tenen una gammagrafia pulmonar concloent; en canvi, la incidència de TEP en pacients amb gammagrafia pulmonar no concloent pot variar entre el 16% i el 66%, segons el grau de sospita clínica, com es pot veure a la taula 3. Així doncs, en la majoria d'ocasions ens veurem obligats a realitzar exploracions complementàries addicionals, per arribar a un diagnòstic de certesa.

Taula 3. Incidència de TEP segons probabilitat clínica empírica i resultat de la gammagrafia de ventilació-perfusió (V/Q), segons estudi PIOPED de 1990.

GAMMAGRAFIA V/Q	PROBABILITAT CLINICA EMPÍRICA (%TEP/casos)		
	alta	moderada	baixa
alta	96% (28/29)	88% (70/80)	56% (5/9)
intermèdia	66% (27/41)	28% (66/236)	16% (11/68)
baixa	40% (6/15)	16% (30/191)	4% (4/90)
normal	0% (0/5)	6% (4/62)	2% (1/61)
TOTAL	68% (61/90)	30% (170/569)	9% (21/228)

4.f. Ecografia venosa amb compressió

Al voltant d'un 75% de pacients amb TEP tenen una trombosi venosa profunda (TVP) de les extremitats inferiors identificable, i la seva detecció permet confirmar indirectament un TEP en pacients amb sospita clínica. La sensibilitat i especificitat de l'ecografia venosa amb compressió per a la detecció de TVP proximal de pacients simptomàtics és del 89 i 94%, respectivament. No obstant això, la sensibilitat es redueix significativament en pacients amb TVP asimptomàtica, amb TVP distal i en pacients amb gammagrafia pulmonar no concloent. En aquest últim grup de pacients, l'ecografia detecta signes de TVP solament en un 10% de pacients.

4.g. Arteriografia pulmonar

Fins fa pocs anys, l'arteriografia pulmonar s'havia considerat la prova diagnòstica de referència en el diagnòstic del TEP. No obstant això, és una tècnica invasiva -amb una morbimortalitat que pot arribar al 4%-, d'alt cost, fora de l'abast de molts centres hospitalaris i solament s'acaba practicant en un 12% d'ocasions on l'algoritme diagnòstic d'hospitals universitaris ho recomanava. Recentment, alguns autors també han qüestionat el seu valor com exploració de referència, basant-se en la limitada capacitat d'identificar èmbols en branques arterials subsegmentàries, on l'acord entre radiòlegs experts només arribava al 66%. Tot això ha motivat que la tendència general s'hagi dirigit a fer servir diverses combinacions d'exploracions complementàries no invasives, però fiables, en l'avaluació de pacients amb sospita clínica de TEP, relegant a un segon pla l'arteriografia pulmonar.

4.h. Angioressonància magnètica nuclear (ARMN) ã

L'ARMN s'ha incorporat recentment a l'arsenal diagnòstic del TEP i probablement tingui un gran futur. Els estudis que avaluen la seva eficàcia en pacients amb sospita clínica de TEP són pocs. No obstant això, en l'actualitat, la sensibilitat i l'especificitat de la tècnica són equiparables a les obtingudes amb la TCH d'un sol detector. Per tant, una ARNM toràcica negativa no descarta amb fermesa el TEP i obliga a realitzar proves addicionals. L'ARMN també és capaç d'avaluar simultàniament la vasculatura pulmonar i de les extremitats inferiors, així com les estructures toràciques, amb l'avantatge de què no requereix contrast iodat ni radiació ionitzant. No obstant això, el ser poc assequible en la majoria dels centres hospitalaris, el cost econòmic i la ínfima sensibilitat per detectar èmbols en les artèries més distals fa que, de moment, l'ús de l'ARMN sigui molt limitat.

4.i. Ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoràcica (ETT) és una prova assequible, innòcua, ràpida i barata, útil particularment en pacients amb sospita de TEP i alteració hemodinàmica significativa. Un ventricle dret no sotmès de manera continuada a una alta pressió arterial pulmonar respon a una oclusió sobtada i important d'aquest circuit vascular, amb una dilatació i hipocinèsia ventricular i un moviment paradoxal del tabic interventricular en diàstole. Encara que aquestes troballes no són patognomònics de TEP, es consideren signes indirectes molt suggestius d'aquesta malaltia quan se sospita clínicament, amb una sensibilitat i una especificitat del 51-93% i el 82-94%, respectivament. En pacients amb TEP, la seva presència és un factor independent de mal pronòstic. Per tant, l'ETT pot ajudar tant en el diagnòstic del TEP com en la presa d'una decisió terapèutica que, en alguns casos, pot incloure la trombolisi i/o l'embolèctomia. Altres signes indirectes que podem objectivar en l'ecocardiografia són la regurgitació tricúspide, l'augment de la pressió arterial pulmonar i l'absència de col·lapse de la vena cava inferior durant la inspiració. La capacitat per objectivar aquests canvis cardiovasculars és major quan major és el grau d'oclusió vascular. En altres casos, l'ETT pot suggerir un diagnòstic alternatiu, com un infart agut de miocardi, un tamponament cardíac o una dissecció aòrtica. L'ecocardiografia transesofàgica és més laboriosa de realitzar i això limita la seva utilitat. No obstant això, el rendiment diagnòstic és similar a l'estudi transtoràcic i, en pacients amb TEP massiu, pot oferir-nos una imatge directa del trombus en les artèries pulmonars principals.

5. D-DÍMER EN EL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP ã

El D-dímer és un producte de la degradació de la fibrina, resultat de l'acció del sistema fibrinolític sobre ella. Per tant, l'increment del nivell de D-dímer circulant ens indica, de forma indirecta, l'activació del sistema de la coagulació amb formació de fibrina. La sensibilitat del D-dímer per detectar un trombus intravascular és molt alta. No obstant això, és un paràmetre de laboratori molt poc específic, donat que hi ha moltes situacions clíniques, com processos neoplàsics, inflamatoris, infecciosos, traumàtics, insuficiència renal, isquèmia arterial, cirurgia o bé situacions de necrosi tisular, que també l'eleven sense necessitat d'existir una trombosi. L'especificitat és encara menor en pacients d'edat avançada (<10% en pacients majors de 80 anys) i en pacients hospitalitzats per un altre motiu. Per tant, el D-dímer és de molta utilitat quan no està elevat pel seu altíssim valor predictiu negatiu però no serveix pel diagnòstic ja que té un pobre valor predictiu positiu (veure taula 4).

En el mercat disposem de diverses tècniques per mesurar el D-dímer amb diferent valor predictiu negatiu. A la C.P.T. s'utilitza una tècnica de microlàtex (Liatest®) amb un valor

predictiu negatiu global -per als 3 grups de risc de TEP- d'aproximadament 98%. En el nostre centre s'ha realitzat una revisió de 326 determinacions de D-dímer de 402 pacients diagnosticats de MTEV en els darrers 4 anys, on només en una ocasió es va objectivar un fals negatiu, fet que confirma l'alt valor predictiu negatiu.

Taula 4. Especificacions d'estudis clínics amb varies tècniques de D-dímer

Tècnica D-dímer	Pacients/nº TEP (%)	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
ELISA clàssic	1579/537 (34%)	98% (96-98)	43% (40-46)	47%	98%
ELISA VIDAS	639/150 (23%)	99% (98-100)	44% (40-49)	35%	99%
Microlatex Liatest	887/293 (33%)	99% (98-100)	40% (36-44)	45%	99%
Simplired	1317/232 (17.6%)	87% (82-91)	65% (62-68)	33%	96%

VPP: valor predictiu positiu; VPN: valor predictiu negatiu. En negreta: D-dímer que disposem a la C.P.T.

6. ALGORITME DIAGNÒSTIC DEL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP

No s'ha demostrat que graduar la probabilitat clínica amb escales de puntuació sigui més segur que la graduació empírica de metges amb experiència. No obstant això, sí que hi ha consens en què aquest model de predicció clínica és vàlid per al seu ús a nivell en àrees d'atenció multidisciplinària com són els Serveis d'Urgències i per a metges en formació. S'han descrit algunes escales d'estratificació clínica de risc de TEP però l'escala simplificada de Wells i Cols és el model de predicció que s'ha escollit per a la C.P.T. a nivell d'influir en l'algoritme diagnòstic, donat que és una de les 2 escales que s'han validat per a pacients ambulatoris i hospitalitzats, és senzilla i àmpliament usada arreu. Aquest algoritme diagnòstic del TEP però, té utilitat únicament quan la sospita clínica de TEP en un pacient determinat és real i no quan es fa la sospita per motius no raonables, com pot ser la detecció d'un D-dímer elevat, com s'ha comentat en l'apartat 5.

Quan es tingui la sospita clínica de TEP en un pacient es procedirà a categoritzar-lo en un grup de risc (baix, moderat o alt) segons el model de probabilitat clínica descrit per Wells i Cols (figura 6.a.). Quan la sospita clínica es faci a l'àrea d'Urgències es demanarà també un D-dímer. Si l'algoritme diagnòstic (figura 6.b.) aconsella la realització d'una angioTC toràcica, cal adjuntar aquest document de probabilitat clínica complimentat amb el tríptic de petició d'angioTC, perquè el metge radiòleg pugui disposar d'aquesta informació. Posteriorment, seguir el protocol diagnòstic recomanat.

6.a. Model Simplificat de probabilitat clínica de Tromboembolisme Pulmonar (Wells i Cols)

MODEL SIMPLIFICAT DE PROBABILITAT CLÍNICA DE TROMBOEMBOLISME PULMONAR Segons Wells i Cols.

(UTILITZAR NOMÉS EN CAS DE SOSPITA REAL DE TEP. NO ÉS VÀLID FER SOSPITA CLÍNICA ARREL D'UN D-DÍMER ELEVAT)

ÍTEMS

PUNTS

- 1. Símtomes i signes clínics de trombosi venosa profunda (edema i dolor) _____ 3 p.
- 2. Els diagnòstics alternatius a la sospita de TEP són menys probables _____ 3 p.
- 3. Freqüència cardíaca mitjana >100x' _____ 1.5 p.
- 4. Immobilització o cirurgia durant les 4 setmanes prèvies _____ 1.5 p.
- 5. Història prèvia de trombosi venosa profunda o TEP _____ 1.5 p.
- 6. Hemoptisi _____ 1 p.
- 7. Neoplàsia maligna, en tractament actiu en els darrers 6 mesos o pal·liació _____ 1 p.

TOTAL

INTERPRETACIÓ RESULTATS

- Puntuació < 2 punts _____ Probabilitat clínica **BAIXA**
- Puntuació entre 2-6 punts _____ Probabilitat clínica **MODERADA**
- Puntuació > 6 punts _____ Probabilitat clínica **ALTA**

(també és útil la catalogació en: improbable: ≤ 4 punts; probable: ≥ 5 punts)

Valor D-Dímer

ETIQUETA

6.b. Algoritme diagnòstic del pacient amb sospita clínica de TEP

VEURE ALGORITME EN PDF

7. ABORDATGE DEL PACIENT AMB SOSPITA DE TEP [↗](#)

La sospita clínica s'estableix després d'obtenir una anamnesi detallada, on també s'inclouin els antecedents familiars, els possibles factors de risc de trombosi venosa, i l'exploració física. Mentre es faciliten les mesures de suport vital, es recomanen les següents exploracions complementàries, sempre i quan sigui una sospita clínica raonable de TEP, i no sols per la presència de dispnea o de dolor toràcic, que pot ser a causa de múltiples etiologies:

- Anàlisi bàsica, amb hemograma, funció renal i proves de coagulació (Temps de protrombina i TTP) així com D-dímer i troponina, donat que és un factor independent de severitat.
- Rx tòrax PA, i lateral sempre que es pugui.
- Gasometria arterial.
- ECG.

Quan es recullen suficients dades del pacient amb sospita de TEP, es categoritza en un grup de risc segons el model de probabilitat clínica, de l'apartat 6.a. En cas de probabilitat clínica alta en el model, i que no tingui cap contraindicació al tractament anticoagulant, es recomana administrar immediatament una dosi de 5000 UI d'heparina sòdica e.v. mentrestant es segueix l'algoritme diagnòstic de l'apartat 6.b. En cas de probabilitat clínica baixa o moderada es poden fer les exploracions recomanades a l'algoritme sense necessitat d'administrar heparina. S'ha d'intentar confirmar o rebutjar el diagnòstic al més aviat possible. En cas de retard diagnòstic per qualsevol motiu i sospita clínica alta de TEP és aconsellable anticoagular el pacient fins a obtenir el resultat de les exploracions complementàries recomanades.

8. TRACTAMENT DE LA FASE AGUDA DEL PACIENT AMB TEP [↗](#)

Els objectius del tractament del TEP a curt termini són prevenir l'extensió del trombus, evitar noves embolitzacions pulmonars i disminuir el risc de recidives tromboembòliques. A llarg termini, hem d'intentar evitar les recidives tromboembòliques tardanes i el desenvolupament d'hipertensió pulmonar, circumstància que es detecta en un 1-3% de casos. Per aconseguir aquests objectius disposem de diferents estratègies:

- A. Anticoagulació:** inicialment amb heparina, durant un mínim de 5 dies. En la majoria de pacients la millor opció és l'administració d'una heparina de baix pes molecular (HBPM) seguit del tractament anticoagulant oral amb fàrmac antivítamina K (acenocumarol, Sintrom®) ajustat per mantenir INR entre 2-3. Hi ha situacions especials on es recomana seguir amb HBPM com són l'embaràs i els pacients amb càncer. L'anticoagulació inhibeix el creixement del trombus existent i permet que el sistema fibrinolític de l'individu lisi el coall progressivament. Les contraindicacions al tractament anticoagulant es descriuen a la taula 11.
- B. Trombolisi:** Els fàrmacs trombolítics potencien la fibrinolisi fisiològica i afavoreix la lisi ràpida del coall recent. Són clarament més eficaços que l'heparina en millorar els paràmetres hemodinàmics en les primeres 24 hores però aquesta diferència desapareix al cap d'uns 7 dies. Actualment, només està demostrat que disminueix la

morbimortalitat en casos de TEP massiu que cursen amb compromís hemodinàmic i vital. Queda pendent d'avaluació si pot ésser beneficiós en pacients normotensos i disfunció de ventricle dret, amb o sense biomarcadors –troponina, BNP- elevats. S'ha d'avaluar molt bé el benefici d'administrar un fibrinolític donat que augmenta significativament el risc d'hemorràgia major. El risc d'hemorràgia cerebral és d'aproximadament un 1.9% i afecta particularment a persones d'edat avançada o amb factors de risc com traumatismes, AVC o cirurgia intracranial prèvia. Es descriuen les contraindicacions d'aquest tractament en la taula 5.

Taula 5. Contraindicacions al tractament trombolític en pacients amb TEP massiu

Contraindicacions absolutes:
Sagnat intern actiu
Hemorràgia intracraneal espontani recent
Contraindicacions relatives:
Cirurgia major, part, biòpsia d'òrgan o punció de vasos no compressibles de < 10 dies
Accident vascular cerebral en darrers 2 mesos
Sagnat gastrointestinal en darrers 10 dies
Traumatisme greu en darrers 15 dies
Neurocirurgia o cirurgia oftalmològica en el darrer mes
Hipertensió arterial severa no controlada (TAs > 180 mm Hg o TAd > 110 mm Hg)
Maniobres de reanimació cardiopulmonar recent
Plaquetopènia < 100.000 o temps de protrombina < 50%
Embaràs
Endocarditis bacteriana
Retinopatia hemorràgica diabètica

C. Interrupció de la vena cava inferior amb filtre: És útil en pacients amb hemorràgia activa, TVP proximal i una contraindicació del tractament anticoagulant així com en casos de recidiva tromboembòlica malgrat el tractament anticoagulant. També pot ser d'utilitat en pacients amb escassa reserva cardiovascular, de qualsevol causa i presència d'un trombus proximal a EEII. Hi ha dispositius definitius, útils quan hi ha una contraindicació permanent, i transitoris, indicats quan hi ha una contraindicació que pot desaparèixer en 2 setmanes (fins a 4 setmanes si es movilitza el dispositiu. S'ha de comentar amb angiologia).

D. Tromboembolectomia: Pot ser percutània o quirúrgica. Ambdúes són tècniques alternatives efectives per eliminar els trombus obstructius a nivell de branques arterials pulmonars proximals, però només està indicada en casos molt escollits d'instabilitat hemodinàmica i/o risc hemorràgic molt alt. És realitza en centres amb gran experiència.

En conseqüència, l'elecció del tractament idoni en la fase aguda del TEP ve influïda per la gravetat del quadre clínic i la seva forma de presentació. En canvi, la intensitat i la durada del tractament anticoagulant estan condicionades pels factors de risc trombòtic del pacient.

A continuació es detallen les diferents parts del tractament dels pacients amb confirmació de TEP.

8.a. Mesures generals ã

Repòs: està indicat el repòs absolut durant els primers 3-7 dies en casos greus, amb inestabilitat hemodinàmica o insuficiència respiratòria, fins a la millora d'aquesta situació clínica. En els darrers anys s'ha posat en dubte aquesta mesura en casos de TEP sense criteris de severitat i, actualment, s'aconseja indicar un repòs relatiu. De fet, fer les necessitats fisiològiques al llit sol ocasionar més esforços –maniobra de Valsalva-, i per tant més risc, que deambular fins el WC.

Oxigenoteràpia: En cas d'insuficiència respiratòria, col·locar una màscara de Venturi, amb FiO₂ adequada per aconseguir una saturació de O₂ correcta.

Laxants: En cas de pacients amb tendència al restrenyiment, per minimitzar les maniobres de Valsalva que ocasionen els intents forçats de defecar.

Control del dolor: Sol ser suficient la prescripció d'analgèsics menors, tipus paracetamol o antiinflamatoris no esteroidals i, rarament, es requereix prescriure una analgèsia major. És recomanable no utilitzar depressors del centre respiratori en pacients amb pneumopatia crònica severa prèvia, pacients hipoventiladors o amb depressió del nivell de consciència.

En cas de detectar TVP coexistent: És aconsellable que l'extremitat inferior es col·loqui semielevada al llit, alternant amb la deambulació a estones, si ho permet la situació clínica. Evitar estar amb les extremitats inferiors en posició asseguda i penjades. Quan millori l'edema de l'extremitat s'ha de prescriure una mitja de compressió progressiva de 30-40 mm Hg fins a genoll o engonal, depenent de la localització del trombus, durant un període mínim de 2 anys ja que redueix la incidència de síndrome postrombòtica i la seva severitat.

8.b. TEP sense criteris de severitat **ã**

Tractament amb Heparina de baix pes molecular (HBPM): És l'heparina d'elecció, si no hi ha una contraindicació. A les 2 hores d'haver administrat la dosi inicial d'heparina sòlica e.v., o immediatament en cas contrari, s'ha d'administrar Tinzaparina (Innohep®) 175 UI/Kg/d sc sempre a la mateixa hora o d'altre HBPM, segons la taula 6.

Taula 6. HBPM comercialitzades a Espanya per a la trombopprofilaxi d'alt risc i el tractament anticoagulant a dosi plena, incloent fondaparinux. En negreta: disponibles a la C.P.T.

Fàrmac / administració	Profilaxi d'alt risc	Anticoagulació a dosi plena
Bemiparina, s.c. (Hibor®)	3.500 UI/d	<50 Kg: 5.000 UI/d; 50-70 Kg: 7.500 UI/d 71-100 Kg: 10.000 UI/d; >100 Kg: 115 UI/d
Dalteparina, s.c. (Fragmin®)	5.000 UI/d	100 UI/Kg/12 h o 200 UI/Kg/d#
Enoxaparina, s.c. (Clexane®,Decipar®)	4.000 UI/d	1 mg/Kg/12 h
Nadroparina, s.c. (Fraxiparina®)	<70 Kg: 3.800 UI/d >70 Kg: 5.700 UI/d	85,5 UI/Kg/12 h o 171 UI/Kg/d
Tinzaparina, s.c. (Innohep®)	75 UI/Kg/d	175 UI/Kg/d

Fondaparinux, s.c. (Arixtra®)	2,5 mg/d	50-100 Kg: 7.5 mg/d < 50 Kg: 5 mg/d; > 100 Kg: 10 mg/d
----------------------------------	----------	---

HBPM: Heparina de baix pes molecular, per via subcutània. #: si cal administrar > 18.000 UI/d, en 2 dosis.

Tractament amb Heparina no fraccionada (HNF) ev: d'elecció en cas de situacions d'instabilitat hemodinàmica, risc de sagnat, insuficiència renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min per enoxaparina i < 20 ml/min per tinzaparina), en el TEP massiu després d'utilitzar fibrinolític o quan s'hagin de realitzar tècniques cruentes que requereixin una ràpida neutralització de l'anticoagulant.

- Si han passat més de 3 hores des del primer bolus de HNF: administrar un segon bolus de 80 UI/Kg i administrar HNF ev en perfusió, segons pauta de la taula 7
- Si han passat de 1.5-3 hores des del primer bolus de HNF: segon bolus de 40 UI/Kg i administrar HNF ev en perfusió, segons pauta de la taula 7.

Taula 7. Dosi d'HNF ev en infusió continua, segons pes corporal

- Dosi inicial: 80 UI/Kg en bolus de HNF. Dosi manteniment: 18 UI/Kg/h i control de TTP a les 6 h
- Durant les primeres 24 h repetir TTP cada 6 h fins ajustar correctament la bomba, donada la variabilitat que existeix en les primeres hores del diagnòstic, i després cada 24 h si està dins de rang terapèutic.

	Canvi dosi (UI/Kg/h)	Acció addicional	pròxim TTP
Si TTP < 1.2	+ 4	rebolus de 80 UI/Kg	6 h
Si TTP 1.2-1.5	+ 2	rebolus de 40 UI/Kg	6 h
Si TTP 1.5-2.5	0	cap	24 h
Si TTP 2.5-3.0	- 2	cap	6 h
Si TTP > 3.0	- 3	parar infusió durant 1 h	6 h

Dilució: 25.000 UI d'heparina sòdica en 240 cc de S glucosat 5% (1 ml equival a 100 UI).

Control de les plaquetes pel risc de plaquetopènia induïda per heparina cada 2-4 dies. Si es detecta plaquetes < 100.000 en 2 ocasions recents o hi ha una disminució del 50% del nº de plaquetes basal sense una causa evident, avisar a Hematologia (valorar parar l'heparina i considerar tractament alternatiu: hirudina, danaparoide, fondaparinux ó filtre de VCI).

HNF: Heparina no fraccionada (o heparina sòdica)

L'administració d'heparina ha de durar un mínim de 5 dies i es pot combinar amb el tractament anticoagulant oral amb acenocumarol (sintrom®) a partir del tercer dia. El control del sintrom es pot fer al 6^è dia. En casos de TEP greu és aconsellable allargar la durada del tractament amb heparina 3 o més dies, i retardar el pas a sintrom.

Dels 6 estudis que comparen l'administració d'HNF en infusió contínua vs intermitent, la complicació hemorràgica és menor en la primera pauta (0-1%) que en la segona (9-33%). Quan l'HNF e.v. s'administra de forma intermitent, la monitorització no en redueix el risc de sagnat (8% vs 10%).

El TTP és un test de coagulació global i no reflexa directament el nivell d'heparinèmia circulant, que està influït per molts factors, com són els reactants de fase aguda o les proteïnes inhibidores de l'HNF.

Efectes adversos de l'heparina:

- Plaquetopènia induïda per heparina tipus II. És la potencialment greu, donat que es pot acompanyar de diàtesi trombòtica i hemorràgia combinada. És la induïda per anticossos anti PF4 amb una incidència de 2% per l'heparina no fraccionada i < 0.5% per la HBPM. Sol aparèixer entre el quart i catorzè dia i ha de fer tenir-ho en compte una disminució de la xifra de plaquetes de > 50% -que pot arribar a ser severa- de la xifra basal sense una causa evident. Per això s'aconsella control d'hemograma cada 2-4 dies, sobretot si s'administra heparina sòdica ev. La plaquetopènia tipus I comporta una reducció lleu de les plaquetes, sense més importància i que es resol amb la retirada del fàrmac.
- Osteoporosi: pot ser significativa en tractaments superiors a 4 mesos amb > 15.000 UI/d.
- Hipoaldosteronisme: causa hiperpotassèmia en rares ocasions.
- Transaminitis: Sol aparèixer als 5-10 dies de tractament i amb elevacions de transaminases poc importants. Sol ser asimptomàtica i desapareix amb la retirada del fàrmac.

Les HBPM tenen una significativa menor incidència d'efectes adversos respecte a la HNF.

Acenocumarol (Sintrom®):

Iniciar quan es cregui convenient, entre el 3è i 7è dia d'heparina, segons la severitat del TEP, i solapar amb l'heparina durant 3 dies a dosi plena (en total, un mínim 5 dies d'heparina). Retirar l'heparina quan es tingui un INR en rang terapèutic: 2-3, en dos ocasions consecutives (cal ser estricte en pacients amb trombofília severa i pacients amb TEP greu). S'aconsella fer el pas a sintrom segons la taula 8.

No donar sintrom® durant l'embaràs ja que travessa la barrera placentària donat que és teratògena durant les primeres 12 setmanes de gestació. Pot causar lesions importants o la mort fetal espontània per hemorràgia en qualsevol moment de la gestació. Es pot administrar en període de lactància ja que el metabòlit que s'excreta per la llet no és anticoagulant.

L'efecte secundari més temut d'aquest fàrmac és l'hemorràgia major (localització cerebral, ocular, retroperitoneal, disminució de > 2 g/L d'hemoglobina o requeriment transfusional) que apareix en un 2% de casos anualment. Qualsevol lloc pot sagnar. El risc de sagnat augmenta molt discretament amb l'edat però s'incrementa significativament en la localització cerebral.

Taula 8. Dosi diària recomanada d'acenocumarol (sintrom®) en el pas d'heparina a sintrom®

Pes	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4
80-90 Kg	4 mg	3 mg	3 mg	Control INR
70-80 Kg	3 mg	3 mg	3 mg	Control INR

60-70 Kg	3 mg	3 mg	2 mg	Control INR
50-60 Kg	3 mg	2 mg	2 mg	Control INR
40-50 Kg	2 mg	2 mg	2 mg	Control INR

Exemple:	sintrom® (sopar)	Innohep®	control INR
Dies previs al sintrom	---	Mínim: 2 dies	---
dia 1 del pas a sintrom:	3 mg*	dosi plena	---
dia 2 del pas a sintrom:	3 mg*	dosi plena	---
dia 3 del pas a sintrom:	3 mg*	dosi plena	---
dia 4 del pas a sintrom:	segons INR	INR >2: no donar INR <2: dosi plena	si (pel matí)

*dosi de sintrom, segons pes en pacient amb pes aproximat de 70-80 Kg.

En cas d'identificar un INR superior a 3 o signes de sagnat durant el seguiment d'un pacient amb tractament anticoagulant es procedirà segons la taula 9. També és important tenir en compte les interaccions farmacològiques dels anticoagulants orals antivitamina K, descrites a la taula 10, donat que l'addició d'alguns nous fàrmacs pot fer aconsellable un control més estricte del tractament anticoagulant.

Taula 9. Maneig del pacient en tractament anticoagulant oral i INR > 3 i/o sagnat

Situació clínica	Tractament
3 < INR < 5 sense sagnat significatiu	Disminuir la dosi de sintrom®, o eliminar-la en alguns casos. Fer monitoratge més sovint de l'INR. Si és poc elevat pot no requerir canvis.
5 < INR < 9 sense sagnat significatiu	Eliminar 1 o 2 dosi de sintrom®, monitoratge més sovint i reiniciar sintrom® a dosi més baixa. Alternativament, és pot omitir 1 dosi i administrar 2.5 mg de Konakion® v.o., sobretot en pacients amb risc de sagnat. Fer INR en 24 hores.
INR ≥ 9 Sense sagnat significatiu	Suspendre el sintrom® i administrar 5-10 mg de konakion® v.o. Control de INR en 24-48 h. Monitoratge freqüent d'INR i administrar dosi extra de konakion si és necessari. Reiniciar sintrom a dosi més baixa.
Sagnat greu a qualsevol INR	Suspendre el sintrom® i administrar 10 mg de konakion® e.v. lent acompanyat de plasma freq o concentrat de complex protrombínic depenent de la gravetat de la situació. Es pot repetir konakion e.v. lent cada 12 hores.
Sagnat amb risc vital	Suspendre el sintrom® i administrar concentrat de complex protrombínic i 10 mg de konakion® e.v. lent. Valorar amb Hematologia la possibilitat d'administrar factor VIIa recombinant com alternativa al complex protrombínic. És pot repetir konakion e.v. lent cada 12 hores.

Taula 10. Interacció de la dieta i fàrmacs de prescripció freqüent sobre l'acenocumarol i la warfarina segons nivell d'evidència i direcció de l'interacció

Nivell d'evidència	Potenciadors de l'efecte	Inhibidors de l'efecte
Alt	Alcohol en cas d' hepatopatia, amiodarona, anabolitzants, bicalutamida ¹ , cimetidina, ciprofloxací ² , claritromicina, clofibrato, cotrimoxazol, disulfiram, eritromicina, fenilbutazona, fenitoina, fluconazol, isoniazida, itraconazol, megestrol, metamizol i derivats, metronidazol, miconazol, omeprazol ² , paracetamol [#] , piroxicam, propafenona, propranolol, quinina, sulfpirazona tamoxifè, tetraciclins	Barbitúrics, carbamazepina, colestiramina, dicloxacil·lina, fenitoina (efecte bifasic), griseofulvina, rifampicina, sucralfat, dieta amb alt contingut de vitamina K (col de Bruselas, coliflor, cigrons, llenties, espinacs, oli de soja)
Baix	Àcid acetilsalicílic i salicilats, bezafibrat, cefonicid ¹ , heparina, ifosfamida, genfibrozil, indometacina, ketoprofè, levofloxací, lovastatina, norfloxací, sulfamides	Azatioprina, ciclosporina, trazodona
Sense interferència amb la warfarina i l'acenocumarol		

Antiinfecciosos: amoxicil·lina, famciclovir, fosfomicina, ketoconazol, midecamicina, vancomicina.

AINE³: diclofenac, ibuprofè, ketorolac, nabumetona, naproxè, tenoxicam, tolmetí.

Aparell digestiu: famotidina, hidroxid de magnesi, laxants, metoclopramida, pantoprazol, ranitidina, sals d'alumini.

Cardiovascular: antagonistes dels receptors de l'angiotensina 1, atenolol, atorvastatina, clortiazida, clortalidona, digoxina, diltiazem, felodipi, furosemida, inhibidors de l'enzim convertidor de angiotensina, metoprolol, nitrats, pravastatina, torasemida.

Sistema nerviós: benzodiazepines, citalopram, clorpromazina, donecepil, fluoxetina, haloperidol, inhibidors de la monoaminoxidasa, maprotilina, meprobamat, oxcarbacepina, olanzapina, risperidona, rivastagmina, sertralina, tizanidina, venlafaxina.

Endocri-hormonal: bifosfonats, calcitonina, ciproterona, finasteride, flutamida, goserelina, metformina, repaglinida.

Miscel·lània: alopurinol, budesonida, formoterol, probenecid, tamsulosina, vacuna antigripal.

#: Només amb dosi superior a 2 g/dia

1: interacció només descrita amb l'acenocumarol;

2: Manca d'interacció rellevant amb l'acenocumarol;

3: antiinflamatoris no esteroïdals.

8.c. TEP amb criteris de severitat **ã**

En un nombre significatiu de casos, el grau d'oclusió vascular provocat pel TEP pot alterar la funció del ventricle dret. En ocasions, aquesta situació pot desenvolupar una disminució del cabal cardíac, amb isquèmia miocàrdica a causa de la menor pressió de perfusió coronària i una sobredistensió diastòlica, que pot acabar en xoc. Per tant, podem considerar 2 situacions:

A. TEP massiu: presència de xoc i/o hipoxèmia severa.

B. TEP fulminant: qualsevol TEP en situació de preaturada o aturada cardiorespiratòria, o TEP amb clínica de gravetat extrema i risc per la vida del pacient. El tractament d'aquesta greu situació clínica es basa en:

- L'administració ben ajustada de líquids e.v. per adequar la precàrrega, tenint en compte que si aquesta és excessiva pot augmentar la distensió del ventricle dret i comprometre encara més la perfusió coronària i l'ompliment del ventricle esquerre.
- Fàrmacs vasopressors per millorar el fluxe coronari.
- Inotrópics i vasodilatadors pulmonars, com l'òxid nítric.

En aquests casos s'aconsella ingrés a UCI/semicrítics al més aviat possible i fer una avaluació individual del risc/benefici de cadascun dels fàrmacs comentats, així com plantejar l'ús d'un tractament fibrinolític sistèmic que, en el nostre centre, és el rt-PA a dosi de 100 mg administrats en perfusió en un període de 2 hores.

8.d. Tractament de la fase crònica del TEP ã

S'utilitza el tractament anticoagulant oral amb sintrom® en la majoria de casos, durant un període variable de temps. Els pacients amb alt risc hemorràgic, càncer actiu o mal complidors de medicació és aconsellable prescriure tinzaparina 175 UI/Kg/d s.c.

La duració del tractament anticoagulant depèn de la història prèvia de diàtesi trombòtica venosa així com dels factors de risc trombòtic congènits i adquirits del pacient.

Actitud davant un primer episodi de MTEV: Individualitzar segons comorbilitat i probabilitat de recurrència (edat, història de MTEV prèvia, presència i transitorietat del f. risc, trombofília, s. postflebític).

- Factor de risc transitori (anticonceptius, cirurgia, trauma, immobilització): de 3 a 6 m.
- Factor de risc que es resol lentament (immobilització prolongada): de 3 a 6 m, o fins 6 setmanes després de desaparèixer el factor de risc.
- Factor de risc permanent (malaltia crònica severa, càncer, etc): 12 m i, en alguns casos, indefinida.
- TEP durant l'embaràs: més de 3 m, incloent el tractament post-part (4 setmanes després del part).
- TEP idiopàtic: de 6 a 12 mesos, sent aconsellable la duració de 12 mesos.
- Trombofília severa (dèficit AT, Ac. antifosfolípid, PC, PS, Factor V Leyden homozigot): 12 m, o indefinit segons els casos. No hi ha estudis prospectius de risc relatiu de recurrència en pacients amb trombofílies. Es recomana duració indefinida en pacients amb dèficit d'antitrombina, factor V Leyden homozigot i en combinacions de trombofílies congènites, així com en pacients amb MTEV idiopàtica i anticossos antifosfolípid. En la Síndrome antifosfolípid pot ser necessari un INR més alt (mitjana de 3 o 3.5) -o bé l'addició d'AAS en alguns casos-, per evitar les recurrències, sobretot en territori arterial.
- Trombofília lleu (Factor V Leyden o gen de la protrombina G20210A, heterozigotes): 6 m. Si idiopàtica: millor allargar fins a 12 m.
- TEP crònic, amb HTA pulmonar: indefinit.

Actitud a partir del segon episodi (recurrència) de malaltia tromboembòlica venosa: duració indefinida, sobretot en aquells pacients amb diàtesi trombòtica sense causa aparent.

8.e. **Contraindicacions del tractament anticoagulant** ã

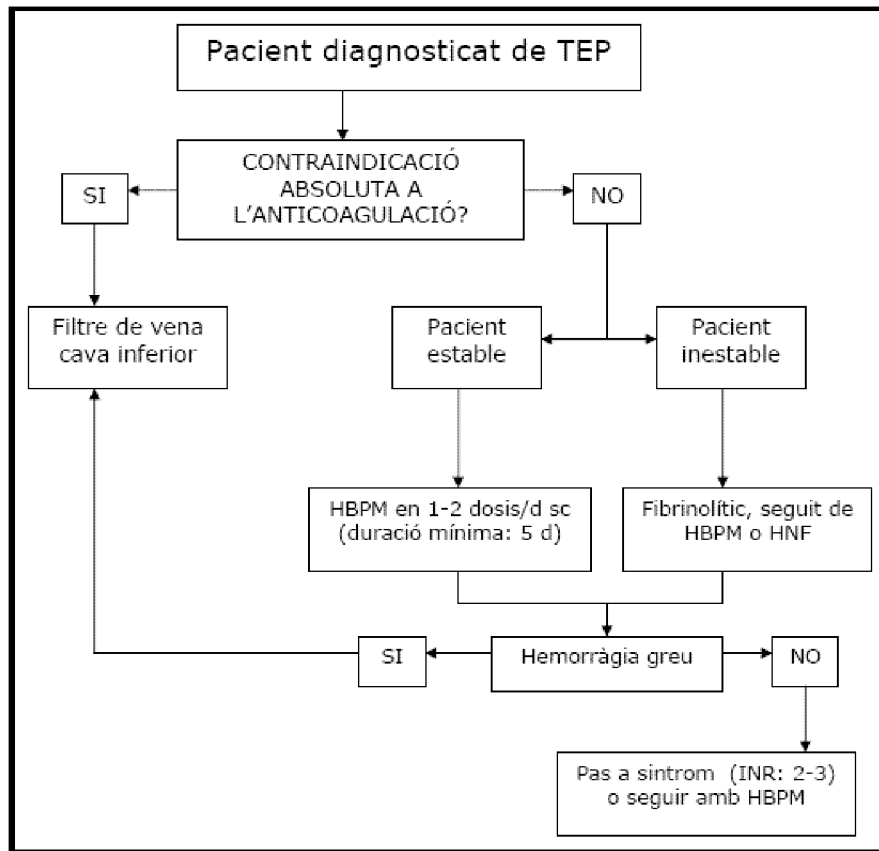
Hi ha contraindicacions absolutes i relatives al tractament anticoagulant que es descriuen a la taula 11.

Taula 11. Contraindicacions absolutes i relatives per l'ús d'anticoagulants a dosi plena.

Contraindicacions absolutes	Contraindicacions relatives
<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilitat al fàrmac• Diàtesi hemorràgica greu• Hemorràgia activa greu• Hipertensió arterial greu no controlada• Hemorràgia intracranial recent• Aneurisma intracerebral• Antecedent de trombopenia induïda per heparina⁺• Injectables intramusculars• Infiltracions articulars• Aclariment de creatinina < 25-30 ml/minut sense control de l'activitat antifactor Xa⁺	<ul style="list-style-type: none">• Retinopatia hemorràgica, segons gravetat• Lesions orgàniques amb alt risc de sagnat.• Alteració mental, especialment si hi ha tendència al suïcidi• Pericarditis amb vessament• Endocarditis bacteriana• Cirurgia recent d'oftalmologia o de sistema nerviós central• Insuficiència hepàtica greu• Epilèpsia no controlada*• Mala absorció intestinal*• Alcoholisme actiu*• Coeficient intel·lectual baix*• Gestació*• Pronòstic vital dolent a molt curt termini*

⁺: només per l'ús d'heparines de baix pes molecular; *: només per l'ús de cumarínics.

Taula 12. Algoritme terapèutic del pacient diagnosticat de TEP ã



9. PREDICCIÓ DEL RISC DE SAGNAT MAJOR EN PACIENTS AMB MTEV ã

El sagnat és l'efecte secundari més temible del tractament anticoagulant. Es considera sagnat major quan afecta a l'àrea retroperitoneal, cerebral, pericàrdic,..., es produeix una disminució d'hemoglobina > 2 g/dl o requereix una transfusió de 2 concentrats d'hematies. La incidència anual de sagnat major és d'aproximadament un 2%, pel que és molt útil intentar identificar a aquells pacients amb major risc, de cara a poder fer un seguiment més estricte del tractament anticoagulant.

En els darrers 20 anys s'han descrit a la literatura alguns mètodes discriminatius del risc de sagnat major i, pot ser, l'índex Canadenc –descrit per Landefeld i cols, i validat per Beyth i cols- és un del més usats. No obstant això, té unes limitacions significatives com són: la incidència de sagnat major era menor en la població de validació –5% anual- que en la de derivació, la definició de sagnat major era diferent a la d'altres estudis, el 50% de pacients rebien anticoagulants per evitar un tromboembolisme arterial i només el 0.9% dels pacients amb MTEV eren d'alt risc hemorràgic. En els pròxims mesos el "Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa" (RIETE) publicarà un índex de risc hemorràgic major, senzill i útil, i que ha estat creat i validat en el mateix estudi, realitzat amb 14.529 pacients amb MTEV. Mentrestant, com a guia podem utilitzar l'índex Canadenc validat per Beyth i cols descrit a la taula 13.

Taula 13. Índex Canadenc de risc de sagnat major en pacients anticoagulats, validat per Beyth i cols

Factors de risc de sagnat major independents	Odds ratio	Puntuació
Edat ≥ 65 anys	2.7	1
Accident vasculocerebral previ	2.6	1
Sagnat gastrointestinal previ	2.5	1
Alguna comorbilitat (infart agut de miocardi recent, creatinina sèrica > 1.5 mg/dl, hematòcrit < 30% o diabetis mellitus)	2.2	1

Risc de sagnat major								
		Risc de sagnat major						
		a 3 mesos			a 12 mesos		a 48 mesos	
	Puntuació	nº i % de pacients						
Risc baix	(0 punts)	80 pacients: 30.3%	1%	3%	3%			
Risc intermedi	(1-2 punts)	166 pacients: 62.8%	5%	8%	12%			
Risc alt	(3-4 punts)	18 pacients: 6.9%	6%	30%	53%			

10. ESTUDI D'HIPERCOAGULABILITAT: INDICACIONS I MÈTODES

S'entén per trombofília congènita la tendència d'un individu a desenvolupar fenòmens tromboembòlics, que ve determinada genèticament. La trombofília es produeix per afecció d'un gen o bé per polimorfismes d'alguns gens, que es transmet amb herència autosòmica dominant en la majoria de casos, i es caracteritza per una pèrdua de l'equilibri entre l'activació del sistema de la coagulació i la capacitat fibrinolítica del sistema de l'hemostàsia, amb el resultat d'una acumulació de fibrina en el llit vascular.

Hi ha un consens ampli en què els estudis analítics de trombofília són complexos, molt costosos, poc cost-efectius si es realitzen de forma indiscriminada, poden generar ansietat en cas de trobar alguna alteració i, fins i tot, es pot córrer el risc d'augmentar el risc hemorràgic amb intervencions mèdiques innecessàries. Les persones que més es beneficien d'un estudi analític de trombofília congènita i adquirida són les que tenen alguna situació clínica descrita en la taula 14. Aquest estudi pot identificar algun estat d'hipercoagulabilitat fins en un 50% dels pacients.

Taula 14. Situacions clíniques on és aconsellable realitzar un estudi de trombofília

<ul style="list-style-type: none"> · Història familiar de MTEV · MTEV en pacients menors de 50 anys, encara que hi hagi algun factor de risc desencadenant · MTEV idiopàtica en menors de 60 anys · MTEV relacionada amb l'embaràs, puerperi, anticonceptius orals o tractament hormonal substitutiu · MTEV recurrent, sobretot en joves

- MTEV de localització inusual idiopàtica (venes cerebrals, mesentèriques, suprahepàtiques)
- Dones amb història obstètrica de: pèrdua fetal de 2^o-3^o trimestre, abortivitat recurrent de 1^o trimestre o síndrome HELLP
- Necrosi cutània induïda per fàrmacs antivitamina K
- Púrpura fulminant neonatal
- TTPA allargat o plaquetopènia i diàtesi trombòtica (estudiar Ac antifosfolípid)
- Familiars directes de persona amb MTEV i trombofília congènita coneguda. En infants: estudiar la trombofília específica detectada en familiar a partir de l'adolescència. S'aconsella remetre a la Unitat d'Hematologia

L'estudi analític de trombofília congènita i adquirida no s'ha de fer mai en fase aguda de la MTEV ni durant l'embaràs ni durant el tractament anticoagulant, donat que aquestes situacions poden induir diferents alteracions transitòries en alguns paràmetres. Doncs, es recomana realitzar-lo a partir de les 3-4 setmanes d'haver finalitzat el tractament anticoagulant. En el nostre centre cal fer la petició de forma genèrica: "Estudi d'hipercoagulabilitat complet" afegint també l'homocisteïna basal (veure taula 15).

En cas de sospita de presència d'anticossos antifosfolípid (plaquetopènia d'origen incert, allargament de TTP, sense heparina, o símptomes suggestius de L.E.S.) sí que es poden demanar els anticossos anticardiolipina i, només si encara no rep acenocumarol, també es pot fer l'estudi coagulomètric de l'anticoagulant lúpic.

En cas de positivitat d'alguna de les proves analítiques de trombofília, s'ha de confirmar aquesta alteració en una segona determinació.

Taula 15. Proves analítiques aconsellables en l'estudi de trombofília congènita i adquirida

Proves analítiques	Mètode recomanat
Antitrombina	Funcional (cromogènic)
Proteïna C	Funcional (cromogènic)
Proteïna S total i lliure	Funcional (cromogènic) i antigènic
Resistència a la proteïna C activada	Coagulatiu
Factor V Leyden	PCR
Mutació G20210A de la protrombina	PCR
Homocisteïna basal	Immunoanàlisi
Anticoagulant lúpic	Coagulatiu
Anticossos anticardiolipina	ELISA

11. RECERCA DEL CÀNCER OCULT: INDICACIONS I MÈTODES ã

És ben coneguda la relació bidireccional que hi ha entre MTEV i el càncer. Així, la diàtesi trombòtica venosa sol aparèixer al llarg de l'evolució de la malaltia en un 20-30% de casos. Per altre banda, la MTEV pot ser la primera manifestació d'un càncer ocult que es diagnosticarà en els 6-12 mesos següents fins a un 10% de pacients, quan no identifiquem una causa evident -idiopàtic-, hi ha recurrència, es presenta com una TVP bilateral d'extremitats inferiors o bé d'extremitat superior sense haver insertat cap catèter venós central. Els tumors amb més risc trombòtic són els d'ovari, cervell, pàncrees, pulmó, ronyó i pròstata, i els que menys el de bufeta urinària, cervix-uterí, mama i cap i coll.

Per descartar la presència d'una neoplàsia oculta en pacients amb MTEV idiopàtica s'han proposat dos tipus de recerca. L'avaluació bàsica, que inclou una anamnesi i exploració física acurades, amb un tacte rectal, una analítica amb hemograma, VSG, proves de coagulació, funció renal, hepàtica, i sediment d'orina, i una radiografia de tòrax. En homes s'inclou els marcadors tumorals PSA i CEA, i en les dones el CA 12.5 i CEA, i s'aconsella una revisió ginecològica completa. En cas de tenir una sospita clínica de neoplàsia s'ha de demanar les exploracions adients per a identificar-la. En cas contrari, és adequat fer un seguiment durant un període de fins a 6-12 mesos. L'avaluació exhaustiva afegeix a l'estudi bàsic una ecografia o TC abdominal i una endoscòpia alta i baixa. Encara que l'avaluació exhaustiva, en general, sol identificar més neoplàsies que l'avaluació bàsica, l'opinió general és que aquesta actitud no és cost-efectiva, és molesta per a la gran majoria de pacients i no s'ha demostrat que el diagnòstic més precoç d'aquest tipus de neoplàsia oculta no trobada en l'estudi bàsic incideixi favorablement en la supervivència global. Per tant, actualment es recomana realitzar una avaluació bàsica dels pacients amb MTEV idiopàtica.

12. BIBLIOGRAFIA ã

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 204-233.
2. Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA. Hypercoagulability: too much test, too much conflicting data. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2002; 353-368.
3. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 1998; 105: 91-99.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003; 58: 470-484.
5. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401-428.
6. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Chest 2000; 118: 33-38.
7. Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. Postgrad Med J 2006 ; 82 : 642-648.
8. Garcia_Ruiz C, Martinez-Vea A, Sempere T, Sauri A, Olona M, Peralta C, Oliver A. Low risk of contrast nephropathy in high-risk patients undergoing spiral computed tomography angiography with the contrast medium iopamide and prophylactic oral hydration. Clin Nephrol 2004 ; 61 : 170-176.
9. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis?. Radiology 2001; 219: 629-636.
10. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2002; 136: 691-700.
11. Groves AM, Yates SJ, Win T, Kayani I, Gallagher FA, Syed R, Bomanji J, Ell PJ. CT pulmonary angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy in pregnancy: implications from a UK survey of doctors' knowledge of radiation exposure. Radiology 2006; 240: 765-770.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Hirs J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann intern Med 1998; 129: 1044-1049.
13. Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. Annu Rev Med 2000; 51: 169-185.
14. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. CMAJ 2003; 168: 183-194.
15. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: I-22-I-30.
16. Kelly J, Hunt BJ, Moody A. Magnetic resonance direct thrombus imaging: a novel technique for imaging venous thromboemboli. Thromb Haemost 2003; 89: 773-782.

17. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure. From pathophysiology to new treatments. *Intensive care Med* 2004; 30: 185-196.
18. Merriman I, Greaves. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgrad Med J* 2006; 82: 699-704.
19. Miniati M, Monti S, Pratali L, 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: 528-535.
20. Monreal M, Trujillo-Santos J. Screening for occult cancer in patients with acute venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 368-371.
21. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 293-298.
22. Páramo JA. ¿A quién se debería realizar un estudio de trombofilia?. *Med Clin* 2007; 128: 665-667.
23. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, Chung JK, Broga DW, Sethi NN. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *AJR* 2005; 185: 1228-1233.
24. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 227: 455-460.
25. Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, et al. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 39-44.
26. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Goudier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-1768.
27. 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
28. Rathbun SW, Raskob GE, Whitesett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227-232.
29. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
30. Söhne M, ten Wolde M, Büller H. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 558-562.
31. Sostman HD, Ravin CE, Sullivan DC, et al. Use of pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *AJR* 1982; 139: 673-677.
32. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. 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.
33. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the involved pulmonary branch. *Radiology* 1999; 210: 689-691.
34. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary branch. *Radiology* 1999; 210: 689-691.
35. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology* 2007; 242: 15-21.
36. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in the acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2359.
37. Tolosa C. Heparinas de bajo peso molecular en el síndrome antifosfolípido. *Rev Clin Esp* 2002; 202 (Extr. 1): 17-21.
38. Tolosa C. Tromboembolismo venoso y trombofilia. *An Cir Card Vasc* 2004; 10: 114-116.
39. Tolosa C. Diagnóstico de la embolia pulmonar. Métodos de imagen. En: *Protocolos de la Sociedad Española de Medicina Interna. Enfermedad tromboembólica venosa. Edición, 2004; Capítulo III: 35-41.*
40. Tolosa C, Morón A. Ús d'anticoagulants a l'alta hospitalària. *Butlletí d'informació terapèutica* 2006; 18: 43-48.
41. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-594.
42. 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: 416-420.

Agraïments:

A Pilar Segura Compte i a Josep Antoni Fernández Sánchez pel suport informàtic i de secretariat en la confecció d'algoritmes i revisió ortogràfica.