Capítulo XXIII

Tromboembolismo pulmonar

Rodolfo Dennis, MD, MSc
Departamento de Medicina Interna
Fundación Cardio-Infantil
Bogotá

Alejandra Cañas, MD
Unidad de Neumología
Departamento de Medicina Interna
Hospital San Ignacio
Bogotá

INTRODUCCIÓN

El TEP se define como la oclusión total o parcial de la circulación pulmonar por un coágulo sanguíneo proveniente de la circulación venosa sistémica, incluidas las cavidades cardiacas derechas. Se excluyen los embolismos de otro tipo, como aéreo, tumoral, de líquido amniótico, séptico, etc.

El trombo-embolismo pulmonar es una enfermedad potencialmente mortal, con frecuencia de 1 a 1,8 por cada 1.000 habitantes en la población general. Es la causa más prevenible de mortalidad en pacientes hospitalizados en los Estados Unidos, donde ocurren más de 200.000 muertes por año. Es conocido que el riesgo de muerte aumenta con la edad avanzada, tabaquismo, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal crónica y malignidad, que causan el 10% de las muertes en hospitales y que son factor contribuyente en 15% de todas ellas.

RELACIÓN ENTRE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)

El tromboembolismo venoso en pacientes agudamente enfermos es una patología común, en la cual están presentes todos los factores involucrados en su fisiopatogenia: estasis venosa, lesiones de la pared del vaso y aumento de la coagulación de la sangre. En pacientes con TEP, la localización y extensión de la trombosis venosa extrapulmonar es útil en la estimación de la probabilidad de eventos embólicos futuros y en la elección del mejor tratamiento. Se debe tener presente que la mitad de los pacientes con TVP desarrolla TEP, y que se puede encontrar enfermedad venosa profunda en los miembros inferiores en 82% de los casos de TEP.

La gran mayoría de los TEP son asintomáticos. Un porcentaje significativo de los mismos que no llega a ser sospechado, ocasionalmente es fatal. A su vez, es frecuente hacer diagnósticos falsos positivos. Establecer el diagnóstico preciso evita la recurrencia de un evento que pueda comprometer la vida del paciente.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA DIAGNÓSTICO DE LA TVP

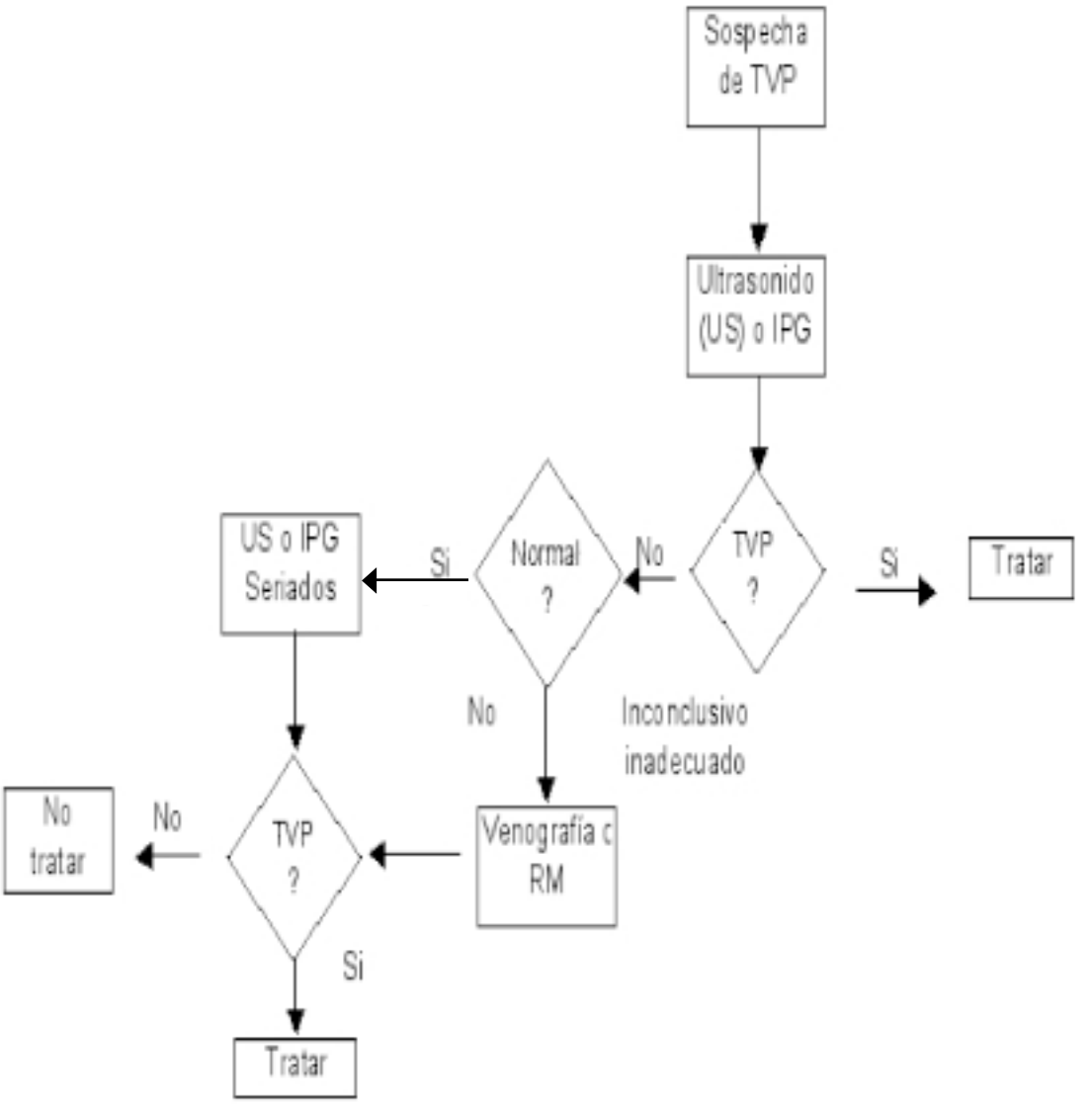

FIGURA 1. Algoritmo sugerido para el diagnóstico de la TVP.

Tomado del Primer consenso colombiano para la prevención del tromboembolismo venoso en el paciente médico.

El diagnóstico clínico de la TVP es impreciso y requiere confirmación objetiva (Tabla 1). La presencia de dolor y tensión en la pantorrilla (signo de Homan positivo) y edema del muslo y la pantorrilla obligan a descartar TVP con exámenes, pues el rendimiento de estos signos es muy variable, con sensibilidad que oscila entre 13% y 97% y especificidad entre 3% y 88%. La baja sensibilidad expone a una alta mortalidad y la baja especificidad expone tanto a alta morbilidad como a incrementar costos.

TABLA 1. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE HALLAZGOS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Dolor gemelar	66-91	3-87
Molestia gemelar	56-82	26-74
Signo de Homan	13-48	39-84
Edema	35-97	6-88

El patrón oro en el diagnóstico de la TVP de miembros inferiores es la flebografía de contraste, pero es un método invasivo con irradiación, tiene riesgo de complicaciones por la inyección de contraste, y hasta en 10 a 20% da lugar a interpretación inadecuada, dependiendo de la calidad del examen y de la experiencia del operador. Las pruebas diagnósticas de TVP no invasivas han demostrado su utilidad, y por ello actualmente sólo en raras ocasiones se recurre a la venografía. Las pruebas no invasoras son la pletismografía de impedancia (PGI) y, más recientemente, el ultrasonido modo B de tiempo real, el ultrasonido doppler a color (conocido como "eco triple" entre nosotros) y las imágenes gamagráficas con anticuerpos marcados.

PLETISMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA (PGI)

Es excelente para TVP proximal (sensibilidad de 95% y especificidad de 96%), pero no tan útil en la pantorrilla. La PGI seriada, hasta 10 y 14 días, puede detectar la propagación proximal de trombos desde la pantorrilla misma. Es poco costosa, portátil y de fácil capacitación para el operador. Se presentan falsos positivos por aumento de la presión intraabdominal, aumento de la presión venosa central, disminución del flujo arterial a los miembros inferiores y obstrucción no trombótica del flujo venoso. No sirve en la TVP de miembros superiores, y no es un examen útil para un servicio de urgencias, por el costo y su baja disponibilidad.

ULTRASONIDO VENOSO POR COMPRESIÓN (TIEMPO REAL MODO-B)

Se encuentra disponible en la mayoría de los servicios de urgencias y sirve para diagnosticar TVP proximal. Si se combina con el doppler, que sólo agrega información sobre flujo sanguíneo, se obtiene el ultrasonido dúplex, y si se agrega doppler a color se logra una mejor evaluación del flujo en trombos no oclusivos, en estudios de pantorrilla y estudios de pacientes obesos.

Tiene valor para distinguir entre TVP aguda o crónica según las características de ecogenicidad del trombo, la luz venosa, la compresibilidad y la presencia de venas colaterales. La sensibilidad varía entre 89% y 100% y la especificidad entre 86% y 100% (Tabla 2). Tiene la ventaja de poder detectar otras enfermedades de miembros inferiores como quistes de Baker, hematomas intramusculares profundos y superficiales, adenopatías, aneurismas de la arteria femoral, tromboflebitis y abscesos. La sensibilidad disminuye en las venas pélvicas y debajo de la pantorrilla.

Algunos pacientes pueden tener TEP y a la vez un ultrasonido venoso de miembros inferiores negativo. En los casos en que la

gamagrafía de ventilación perfusión no sea diagnóstica y el ultrasonido inicial sea negativo, se puede realizar ultrasonido seriado entre el quinto y el séptimo día. En los miembros superiores la sensibilidad es de 78% a 100%, y 36% de estos pacientes desarrollan cuadros de TEP.

TABLA 2.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	LR (+)	LR (-)
USC	95%	95%	19	0,05
Dúplex	97%	95%	20	0,05

LR: Likelyhood ratio.

VENOGRAFÍA DE CONTRASTE (VC)

Se mantiene como el patrón oro para el diagnóstico de la TVP con sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Actualmente se emplea muy raramente en la práctica clínica por el buen rendimiento de los exámenes menos invasores. También se usa en las extremidades superiores. Está contraindicada en la falla renal aguda y crónica con creatinina >2 mg/dL. No se recomienda como estudio rutinario de la TVP.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA DIAGNÓSTICO DE TEP

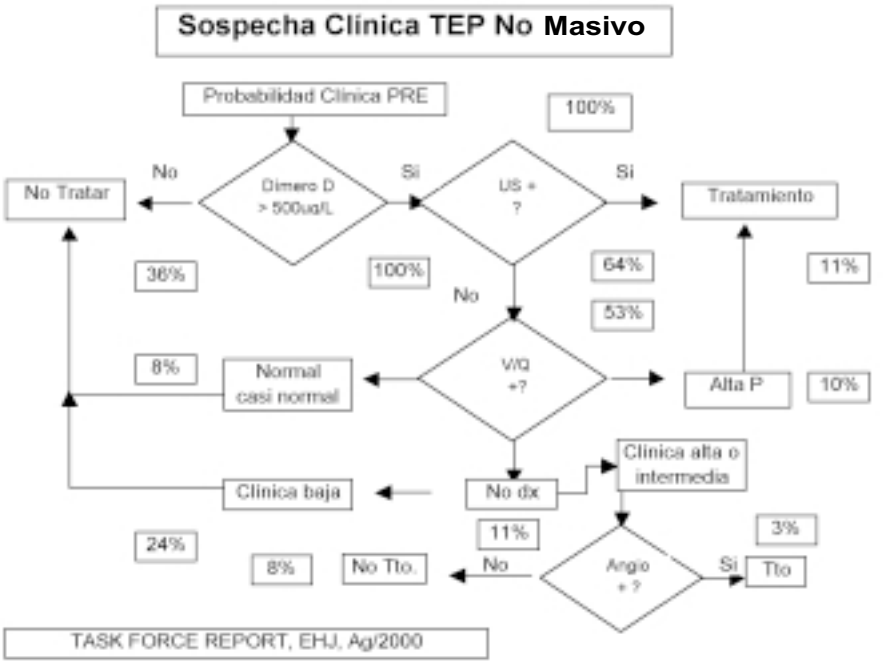

Figura 2: Algoritmo para el diagnostico del TEP en Urgencias. Los porcentajes indican el número de pacientes que requieren llegar hasta ese examen o tratamiento.

Menos del 50% de los pacientes con TEP presentan signos clínicos típicos, y más del 50% de individuos con signos y síntomas clínicos típicos de TEP no tienen TEP. Dos terceras partes de las embolias pulmonares diagnosticadas por la clínica no se confirman y no se tratan.

Factores de riesgo para TEP: antecedente previo de TEP, antecedente de TVP, cirugía mayor, neoplasias, trauma, inmovilismo, uso de anticonceptivos orales, obesidad, falla cardiaca, enfermedad cardiovascular, edad mayor de 40 años, hipercoagulabilidad y enfermedades autoinmunes.

Diagnóstico diferencial del TEP: neumonía, bronquitis, asma, EPOC exacerbada, infarto agudo del miocardio, edema pulmonar, disección aórtica, cáncer pulmonar, ansiedad, neumotórax, costocondritis e hipertensión pulmonar.

La disnea inexplicable, con o sin ansiedad, el dolor pleurítico, la hemoptisis, el colapso hemodinámico y la muerte súbita, son signos, síntomas y eventos que pueden ocurrir en el TEP.

Los síntomas de mayor relevancia son (Tabla 3):

TABLA 3.

	Sensibilidad	Especificidad	LR(+)	LR(-)
Disnea súbita	78,2%	70,8%	2,67	0,3
Dolor torácico	16,3%	90,2%	1,66	0,92
Síncope	26,2%	87,2%	1,44	0,95

LR: Likelyhood ratio.

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Muestra cambios inespecíficos, siendo más frecuente la taquicardia sinusal. Se pueden apreciar cambios en la onda T, en el segmento ST y desviación del eje a la derecha o la izquierda. Una tercera parte de los pacientes con TEP masivo pueden tener cambios de *cor-pulmonale* agudo con S1 y Q3, bloqueo de rama derecha, onda P pulmonar y desviación del eje a la derecha.

GASIMETRÍA ARTERIAL

Frecuentemente muestra hipoxemia con hipocapnia y aumento en la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno, $P(A\text{-}a)O_2$, la cual es mayor de 20 mmHg en 86% de los casos. Puede ser normal en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa y en pacientes jóvenes.

RADIOLOGÍA DE TÓRAX

Generalmente muestra anormalidades no específicas, como atelectasias, derrame pleural, infiltrados pulmonares y elevación de los hemidiafragmas. Los hallazgos clásicos son infrecuentes: infarto pulmonar, “joroba” de Hampton, derrame pleural unilateral o bilateral con el llamado “corazón sumergido” o zonas localizadas con disminución de la vascularización (signo de Westermark). La radiografía de tórax normal en paciente con hipoxemia y disnea severa, sin evidencia de broncoespasmo o cardiopatía, sugiere fuertemente el TEP.

ECOCARDIOGRAFÍA

No es específica de TEP, aunque tiene alguna importancia diagnóstica y quizas pronóstica, siempre y cuando el paciente no tenga enfermedad cardiaca previa. Hallazgos ecocardiográficos de *cor-pulmonale* agudo con disfunción ventricular derecha, hipertensión pulmonar, coágulos en cavidades derechas y trombos en arterias pulmonares proximales apoyan la presencia de TEP. Con la ecocardiografía transesofágica pueden visualizarse trombos grandes en las arterias pulmonares, lo cual facilita el creciente uso de trombolíticos en el manejo del embolismo masivo.

GAMAGRAFÍA DE VENTILACIÓN/ PERFUSIÓN (GAMAGRAFÍA V/Q)

Se la ha considerado como la prueba diagnóstica más importante en el TEP agudo. Se fundamenta en la premisa de que la mayoría de las enfermedades pulmonares producen defectos de perfusión y de ventilación y que, por el contrario, en el TEP los defectos de perfusión no se acompañan de defectos ventilatorios. La interpretación de las gamagrafías de V/Q dependen de la presencia, talla y correspondencia de los defectos de la ventilación y perfusión (Tabla 4).

A pesar de la baja sensibilidad, su precisión es cercana a 90%.

TABLA 4. CRITERIOS PARA LA INTERPRETACIÓN DE GAMAGRAFÍAS DE V/Q.

Normal	No hay defectos de perfusión
Alta probabilidad	Dos o más defectos mayores segmentarios con radiografía normal o defectos ventilatorios no correspondientes. Dos o más defectos medianos segmentarios más uno grande sin defectos radiográficos ni de ventilación Cuatro defectos moderados segmentarios sin defectos radiográficos ni de ventilación.
Probabilidad intermedia “Indeterminado”	No cae ni en alta ni en baja probabilidad
Baja probabilidad	Un defecto moderado con rayos X normal Defectos menores segmentarios con rayos X normal Defectos de perfusión comprometiendo menos de cuatro segmentos en un pulmón y no más de tres segmentos en una región de cualquier pulmón con los defectos correspondientes en la ventilación, iguales o mayores en talla Defectos de perfusión no segmentarios (borramiento de ángulo costofrénicos por derrame pleural, cardiomegalia, aorta elongada, hilio o mediastino prominente o hemidiafragma elevado).

TABLA 5. INCIDENCIA TEP SEGÚN GAMAGRAFÍA PERFUSIÓN

Probabilidad clínica	Gamagrafía	TEP (%)
Alta	Compatible TEP	99
Intermedia	Compatible TEP	92
Baja	Compatible TEP	59
Alta	Anormal no TEP	71
Intermedia	Anormal no TEP	10
Baja	Anormal no TEP	1

Los datos disponibles sugieren que la información obtenida de una gamagrafía de perfusion es útil si es de alta o baja probabilidad, así como si es normal. Si la probabilidad es considerada intermedia, la gamagrafía V/Q puede cambiar la interpretación a una probabilidad más definida. Una gamagrafía de Q normal puede ahorrar costos y hospitalizaciones innecesarias, ya que puede obviar la gamagrafía de V si la de Q es normal. En pacientes con enfermedad cardiovascular y pulmonar previas, es necesario realizar la V/Q.

Cuando las gamagrafías no son diagnósticas, los estudios de miembros inferiores pueden ayudar a definir la necesidad de anticoagular los pacientes: una gamagrafía indeterminada con ultrasonido de miembros inferiores negativo evoluciona bien sin anticoagulación. También, si la sospecha clínica es baja, una gamagrafía normal o de baja probabilidad descarta el diagnóstico (Tabla 6).

TABLA 6. EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LA GAMAGRAFÍA DE VENTILACIÓN - PERFUSIÓN

RESULTADO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	LR(+)	LR(-)
Probabilidad alta	40,87%	97,63%	17,2	0,6
Intermedia	41,26%	62,04%	1,08	0,94
Baja	15,87%	59,68%	0,39	1,4
Normal	0,01%	80,62%	0,0005	1,24

LR: Likelihood ratio

En resumen, cuando la gamagrafía es informada como de alta probabilidad suele ser suficiente para confirmar TEP; cuando es informada como normal es suficiente para descartar el diagnóstico de embolismo pulmonar; cuando el resultado es de probabilidad intermedia o baja, no tiene valor diagnóstico y ofrece poca ayuda.

ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA HELICOIDAL (ANGIOTAC HELICOIDAL)

Requiere medio de contraste y su mayor limitación es la pobre visualización de émbolos en las áreas periféricas de los lóbulos inferiores y superiores. La sensibilidad y especificidad oscila alrededor de 95%. Tiene mayor sensibilidad en trombos de arterias pulmonares principales, lobares y segmentarias, pero no así en las arterias subsegmentarias donde la sensibilidad es baja.

En los últimos dos años aparecen en la literatura trabajos que muestran un rendimiento similar al de la angiografía pulmonar, y en algunos protocolos se comporta mucho mejor que la gamagrafía de V/Q, sobre todo en aquellos pacientes con radiografías de tórax anormales y en pacientes inestables. Es posible que este examen reemplace pronto a la gamagrafía de V/Q, dado el valor agregado de identificar simultáneamente otras patologías pulmonares. Hasta el momento, desde el punto de vista diagnóstico de TEP, este examen puede ser ordenado en vez de la gamagrafía en el algoritmo propuesto.

ARTERIOGRAFÍA O ANGIOGRAFÍA PULMONAR

Es considerada como el patrón oro. Está indicada en pacientes con sospecha de TEP con compromiso hemodinámico y ecocardiografía o gamagrafía no diagnósticas, con ultrasonido negativo y mala reserva cardiopulmonar. Es innecesaria si la gamagrafía de V/Q es normal. La tasa de mortalidad asociada con la arteriografía pulmonar es 0,5%. Se presenta compromiso cardiopulmonar con necesidad de reanimación e intubación en 0,4% de los casos, la falla renal que requiere diálisis en 0,3% y los hematomas que requieren transfusión en 0,2%. En general, cuando un diagnóstico definitivo es necesario, el beneficio sobrepasa a los riesgos, y por ello la angiografía y la flebografía se reservan para pacientes inestables en quienes el riesgo de anticoagulación o de tratamiento trombolítico es alto y un diagnóstico equivocado puede ser fatal.

TRATAMIENTO

Es muy raro que se logre establecer el diagnóstico de TEP con probabilidad de 100%. Para enfrentar el problema, una buena aproximación es determinar la relación entre el beneficio derivado de iniciar terapia con un diagnóstico incierto y los riesgos que ésta conlleva.

Existe excelente evidencia que demuestra la utilidad de la anticoagulación en el tratamiento del TEP, con NNT (Numero necesario a tratar) entre 4 y 5. El riesgo de sangrado fatal es relativamente bajo y el balance riesgo/beneficio está a favor de la anticoagulación. Se sugiere que en el paciente clínicamente estable, la anticoagulación no debe iniciarse, excepto para prevenir el TEP recurrente.

El tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la gran mayoría de las situaciones de la práctica clínica diaria involucra hospitalizar al paciente e iniciar heparinas de bajo peso molecular (HBPM, recomendación A). Las HBPM constituyen una alternativa ambulatoria más costo-efectiva en grupos de pacientes con TVP y embolia pulmonar seleccionados por su bajo riesgo de complicaciones (Recomendación A). La HBPM se administra por vía subcutánea dos veces al día, concomitante con warfarina sódica por vía oral para el tratamiento a largo plazo. Ejemplos de HBPM incluyen enoxaparina, nadroparina y tinzaparina.

En el manejo hospitalario también puede utilizarse la heparina no fraccionada IV (Reco-

mendación A) en infusión continua (1.200 a 1.300 unidades/hora), precedida de una dosis de carga (5.000 unidades IV), para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT) en un limite no inferior a 1,5 y no mayor de 2,5 (Tablas 7 y 8). La eventualidad de trombocitopenia asociada a heparina (cuya manifestación paradójica es el incremento de la actividad pro-coagulante) debe monitorearsese durante el tiempo que el paciente la reciba.

Entre los días 1 y 3 del tratamiento se inicia warfarina sódica por vía oral, con el fin de suspender la heparina IV y dar de alta una vez la razón internacional normalizada (INR) se haya elevado (Recomendación B). Las mujeres embarazadas tienen indicación formal de heparina subcutánea durante el resto del embarazo, debido al potencial teratogénico de la warfarina y a que cruza fácilmente la placenta. Las heparinas de bajo peso molecular ofrecen una alternativa atractiva a la heparina no fraccionada (Recomendación B).

TABLA 7. RECOMENDACIÓN GENERAL DE ANTICOAGULACIÓN CON HNF IV EN EL TROMBOEMBOLÍSMO VENOSO (TEV).

TEV	Recomendación
Sospecha:	Obtener niveles basales de APTT, PT y hemograma. Documentar ausencia de contraindicación para anticoagulación formal. Administrar heparina 5.000 U IV e iniciar secuencia diagnóstica.
Conclusívo:	Administrar un segundo bolo IV de 5-10.000 U e iniciar infusión con 800-1.300 U/h. Verificar APTT a las seis horas y mantener entre 1,5 y 2,5 veces el control del día. Verificar diariamente el recuento de plaquetas. Iniciar warfarina sódica 5 a 10 mg VO entre el primer y tercer día de tratamiento y luego seguir a la dosis diaria estimada. Anticoagular con warfarína sódica mínimo por tres meses con INR entre 2 y 3 (tratamientos más prolongados están indicados cuando los factores de riesgo persisten o hay trombosis recurrente).

Modificado de: Quick Reference Guide for Clinicians. The fourth ACCP Consensus. Statement on Antithrombotic Therapy. Chest 1995; 225S-522S.

TABLA 8. VIGILANCIA Y AJUSTE DE DOSIS DE HEPARINA NF IV EN EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (*)

APTT (¨)	Tasa de Cambio (mL / h)	Dosis de Cambio (U / 24 h)	Intervención Adicional de APTT	Próximo Control
≤ 45	+6	+5760	Bolo de 5000 U	4-6 h
46-54	+3	+2880	Ninguna	4-6 h
55-85 (·)	0	0	Ninguna	Día siguiente (Ä)
86-110	-3	-2880	Suspender infusión 1 h	4-6 h del reinicio
>110	-6	-5760	Suspender infusión 1 h	4-6 h del reinicio

Modificado de: Quick reference guide for clinicians. The fourth ACCP Consensus Statement on Antithrombotic Therapy. Chest 1995; 225S-522S.
(*) Dosis de carga y de mantenimiento como mostrado en la Tabla 5. Cuando el APTT se verifica a las seis o más horas, se asume farmacocinética de estado estable. Los ajustes en las dosis se hacen de acuerdo a estas premisas.
(¨) Rango normal esperado de APTT de 27 a 35 s.
(·) Rango terapéutico esperado de APTT. Este rango (55-85) varía de acuerdo a diferentes reactivos y cronómetros; debe, por lo tanto, estimarse en cada laboratorio.
(Ä) Durante las primeras 24 h, repetir en 4-6 h. Posteriormente, vigilar diario a menos que el APTT este por fuera del rango terapéutico.

Debe recordarse que el principal factor de riesgo de sangrado durante el tratamiento con warfarina es la dosis, que debe ser únicamente la necesaria para mantener el INR entre 2 y 3 (Recomendación B). Todo paciente debe recibir antes de ser dado de alta indicaciones sobre los signos de peligro y el control médico de la anticoagulación con warfarina. La duración del tratamiento no se conoce con certeza; sin embargo, se sabe que un régimen de seis semanas es menos eficaz, en términos de tromboembolismo venoso recurrente, que el de seis meses. Probablemente la duración ideal esté entre tres y seis meses, dependiendo de si los factores de riesgo identificados fueron o no reversibles (Recomendación B).

Existe un renovado interés sobre el tratamiento trombolítico (estreptokinasa, urokinasa, rt-PA), tanto en su manifestación inicial (TVP) como en el manejo de la EP. La trombolisis y el manejo del paciente hemodinámicamente inestable o en insuficiencia respiratoria debe hacerse en la UCI (Recomendación C).

Aunque no hay evidencia experimental sólida que sustente la eficacia de los agentes trombolíticos en la TVP, en ausencia de contraindicación (i.e., cirugía reciente), su uso puede ser considerado en el paciente joven con trombosis venosa masiva y compromiso circulatorio del miembro afectado (flegmasía), con la intención de disminuir la probabilidad de embolias y la aparición del síndrome postflebìtico (Recomendación B). En ausencia de contraindicación, su uso también podría contemplarse en el paciente con embolia pulmonar severamente comprometido y con cambios hemodinámicos (hipotensión), previa documentación angiográfica del evento embólico (Recomendación B).

En pacientes con riesgo alto y contraindicación formal de tratamiento farmacológico, o en quienes éste no ha sido efectivo, puede considerarse el uso de filtros (sombrillas) en las venas cavas (Recomendación B). Se ha especulado que la colocación de filtros pudiera ser el manejo de elección inicial en politraumatismo severo, donde existe simultáneamente alto riesgo tanto de sangrado como de tromboembolismo (Recomendación C). Sin embargo, estudios recientes parecen demostrar que en este grupo las HBPM pueden también constituir una estrategia segura y efectiva (Recomendación B).

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Amoliga A, Matthay M, Matthay R. Pulmonary thromboembolism and other pulmonary vascular diseases: En: Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine. Editado por RS George , RW Light, MA Matthay, et al. Williams & Wilkins. Baltimore, 2000.
2. Barrit Dw, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism, a controlled trial. Lancet 1960; 1:1309-1312.
3. Burton W lee, MD, Stephen I, Stasior D, et al. Embolismo pulmonar En: Medicina Basada en la Evidencia. Massachusetts General Hospital. Ed Marban. Madrid, 1999.
4. Dennis RJ, Arboleda MN, Rodríguez MN, et al. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. Acta Méd Col 1996; 21:55-63.
5. Dennis RJ. Tromboembolismo Venoso.'En: Neumología. Editado por J Roa, M Bermúdez, R Acero. McGraw-Hill. Bogotá, 2000.
6. Dolovich L, Ginsberg S, Dorketis M. A meta analysis comparing low molecular weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2000; 160:181-188.
7. Fitzmaurice D.A, Hobbi R, Tromboembolism. En: A compendium of the best evidence for effective health care. Editado por Clinical Evidence. ACP/ASIM. BMJ Publishing Group London. London, 1999.
8. Geerts WH, Heit JA, Clagget P, et al. Prevention of venous thromboembolism. Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 2001; 119:132S-175S.

9. Goldhaber S, De Rosa M, et al. International Cooperative Pulmonary Embolism registry defects high mortality rate. Circulation 1999; 96:1-159.
10. Goldhaber S. Pulmonary Embolism. N Eng J Med 1998; 339:93-103.
11. Kollef MH, Predictive values of a rapid semicuantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected venous thromboembolism disease. Crit Care Med 2000; 28: 414-420.
12. Miniati M, Marini C, Di Ricco G. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1387-1393.
13. PIOPED investigators. Value of the ventilation/ perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. JAMA 1990; 263:2753-2759.
14. Silverstein MD,Heit JA, Etal Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population based study. Arch intern Med 1998; 158: 585-593.
15. Simoneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin were equally effective for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1997; 337:663-669.
16. Turkstra F, Kuijer PM et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. Ann Intern Med 1997; 126:775-781.
17. Walenga JM, Fareed J. Current status on new anticoagulant and antithrombotic drugs and devices. Curr Opin Pulm Med 1997; 3: 265-267.