

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

*Arolqui González Castillo^a, Juan Diego Pérez Moreno^b,
Pilar Pérez-Ros^c e Ildelfonso Furest Carrasco^d*

Fechas de recepción y aceptación: 6 de marzo de 2015, 8 de abril de 2015

Resumen: Las enfermedades tromboembólicas venosas están asociadas al cáncer entre un 20 y un 30%. Además de los factores de riesgos de la población general en los pacientes oncológicos se asocian los relacionados con el tipo de tumor, el estadio tumoral y los asociados al tratamiento que incrementan el riesgo en hasta 6 veces en comparación con los pacientes sin cáncer¹. El diagnóstico se realiza de igual forma que en los pacientes sin cáncer, aunque es más frecuente la presentación asintomática. Se han creado escalas específicas para estos pacientes con el objetivo de aumentar la certeza en el diagnóstico. La aparición de tromboembolismo pulmonar en los pacientes oncológicos se asocia con mayor mortalidad.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica venosa (ETE), tromboembolismo pulmonar (TEP), paciente oncológico, factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y de tromboembolismo pulmonar, mortalidad, escalas pronósticas y tratamiento.

^a Médico residente del Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Correspondencia: Hospital Universitario Doctor Peset, Servicio de Neumología. Avenida de Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.

E-mail: arocastillo@gmail.com.

^b Licenciado en Psicología. Estudiante de Enfermería, Facultad de Enfermería, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

^c Doctora en Enfermería. Podóloga. Facultad de Enfermería, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

^d Doctor en Medicina. Médico adjunto del Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.



Abstract: Venous thromboembolic diseases are associated with cancer between 20 and 30%. In cancer patients besides the risk factors of general population exist those related with the tumour type, the stage of the disease and the cancer treatment that increase the risk in 6-fold as compared with patients without cancer. In cancer patients the diagnosis of venous thromboembolic disease is done similarly than in patients without cancer, although in cancer patients is more frequent the asymptomatic presentation. Specific scales have been designed for these patients in order to increase the accuracy in diagnosis. Pulmonary embolism in oncologic patients have been associated with higher morbidity and mortality.

Keywords: Venous thromboembolic disease, pulmonary embolism, oncologic patient, cancer patient, thromboembolic disease risk factors, mortality, prognostic scales and treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) engloba en su definición la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Entre un 20 y un 30% de las ETE están asociados al cáncer, asociación ya constatada por Trousseau en 1985 (síndrome de Trousseau)^{1,2,3}. Se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad vinculado a diferentes tipos de neoplasias, relacionadas con la activación del sistema hemostático, describiéndose una estrecha relación entre la activación de la coagulación, el crecimiento de las células tumorales y mayor generación de trombina con la progresión metastásica, por la actividad proangiogénica de las neoplasias⁴.

En los pacientes con cáncer la frecuencia de TVP y/o TEP se estima entre el 1 y el 8%, llegando al 20% en los cánceres de alto riesgo. Su aparición se asocia con mayor morbilidad, al tener un mayor riesgo de hemorragia en comparación con los pacientes sin cáncer y con otros factores de riesgo similares y con una mayor mortalidad, siendo la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer ambulatorios u hospitalizados⁴. Además el riesgo de recurrencia en enfermos de cáncer es mayor que en aquellos sin cáncer aunque estén en tratamiento con tromboprolifaxis secundaria⁵. Cuando comparamos los pacientes con cáncer y ETE con aquellos sin ETE, a pesar de ambos encontrarse en el mismo estadio tumoral y de recibir el mismo tratamiento antineoplásico, el primer grupo tiene un peor pronóstico y una esperanza de vida más reducida⁶.



TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

El TEP es la forma de presentación clínica más grave de la ETEV, constituyendo en los pacientes oncológicos una causa frecuente de morbimortalidad. Actualmente se considera la segunda causa de muerte en los pacientes oncológicos⁷. El TEP se produce como consecuencia de la migración hasta el árbol arterial pulmonar de un trombo procedente del territorio venoso, por lo general del sistema venoso de miembros inferiores (MMII)⁸. En los pacientes con cáncer, a los factores de riesgo relacionados con las características de los pacientes (edad avanzada, raza, obesidad, sexo, comorbilidades –enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección activa, insuficiencia renal crónica–, ETEV previas y mutaciones protrombóticas hereditarias), se asocian otros como los relacionados con el tipo de tumor (localización primaria –páncreas, riñón, CNS, ovario, estómago, pulmón y tumores hematológicos–, estadio tumoral, estadios avanzados –enfermedad metastásica y la histología tumoral– mayor riesgo en los adenocarcinomas que en tumores escamosos) y los que guardan relación con el tratamiento (catéter venoso central, quimioterapia, terapia hormonal, agentes eritropoyéticos, transfusiones, hospitalización, agentes antiangiogénicos y la cirugía). El uso de quimioterápicos se asocia con un incremento del riesgo de hasta 6 veces en comparación con los pacientes sin cáncer^{1,2,3}. Con el objetivo de predecir el riesgo clínico de ETEV asociado a quimioterapia en pacientes oncológicos ambulatorios, se han desarrollado diversos índices. El índice de Khorana^{1,3} es el más extendido, divide a los pacientes en tres grupos de riesgo en función de las variables clínicas y de laboratorio (tabla 1).

TABLA 1
Modelo predictivo de ETEV asociado a quimioterapia en pacientes ambulatorios²

<i>Características del paciente</i>	<i>Puntuación</i>
Riesgo muy alto: páncreas y estómago	2
Riesgo alto: pulmón, linfoma, ginecológico, testicular y vesical	1
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/\text{ul}$	1
Hemoglobina prequimioterapia $< 10\text{g/dl}$ y/o uso de agentes entropoyéticos	1
Recuento de leucocitos prequimioterapia $< 11.000/\text{ul}$	1
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$	1
Índice de riesgo: bajo = 0 puntos; moderado = 1-2 puntos; alto ≥ 3 puntos	



Este índice muestra un poder insuficiente, pues solo predice el riesgo a corto plazo de trombosis sintomática del 7%. Con el objetivo de mejorar la estimación del riesgo trombotico, en un estudio prospectivo observacional⁹ en 819 pacientes con cáncer se amplió el índice de Khorana con los valores de dímero D y P-selectina, encontrando que la probabilidad acumulada de desarrollar ETEV a los 6 meses era del 1,5% (IC del 95%, 0, 6-3, 9) para el grupo de 0 puntos, del 3,8% (IC del 95%, 1, 9-7, 4) para el de 1 solo factor de riesgo, del 9,6% (IC del 95%, 6, 2-14, 7) para el de 2 y del 17,7% (IC del 95%, 11-27, 8) para el de 3 o más.

El consenso entre la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Cardiovascular (SEACV) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) para el manejo de la enfermedad tromboembólico-venosa en pacientes oncológicos recomienda la aplicación del índice de Khorana para identificar a los pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un riesgo elevado de desarrollar ETEV y que se pueden beneficiar de medidas más exhaustivas de tromboprofilaxis³.

Con un cuadro clínico poco específico desde la forma asintomática, la forma de presentación clínica más característica de TEP es la disnea de inicio súbito^{7,8}. No obstante, la disnea no está presente en todos los pacientes y en ocasiones, se instaura de forma progresiva, aparece solo con el esfuerzo o es autolimitada. También puede presentarse como dolor torácico (pleurítico, anginoso o atípico), síncope, cuadro vagal, tos y/o hemoptisis. En el examen físico puede aparecer fiebre, taquicardia, con o sin arritmias cardíacas, hipotensión arterial, desaturación con o sin disnea, crepitantes o semiología de broncoespasmo a la auscultación^{7,8}.

El diagnóstico de la ETEV en los pacientes con cáncer se realiza de la misma forma que en los pacientes de la población general. Para valorar la probabilidad de TVP se emplea la escala de Wells (tabla 2), siendo la guía de predicción clínica más utilizada⁸.

Las escalas de Wells y de Ginebra, tanto la versión original como la simplificada (tabla 3), son las más utilizadas⁷ para determinar la probabilidad de TEP, demostrando la eficacia similar para excluir su diagnóstico en combinación con la determinación negativa del dímero D. Aunque la utilidad del dímero D en los pacientes con cáncer no es del todo fiable, ya que los valores pueden estar elevados en los pacientes oncológicos de forma basal, probablemente relacionado con el proceso inflamatorio subyacente. Carrier *et al.* concluyeron que la mayoría de los pacientes con cáncer presentan valores de dímero D elevados o síntomas clínicos subyacentes, por lo que las pruebas de imagen son esenciales en el diagnóstico de los pacientes con ETEV¹⁰. La TVP se demuestra en miembros inferiores hasta en el 80% de los paciente con TEP sintomático. Si se practicasen estudios de forma sistemática a los pacientes con TVP sintomática, hasta en la mitad se evidenciaría TEP (muchos de ellos silentes)^{11,12}. En el caso del TEP, la angiografía por TC multidetector nos permite la valoración de las arterias pulmonares segmentarias³,



llegando a alcanzar una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96%¹³. Además, el uso de la angio-TC utilizada para diagnosticar el TEP también nos posibilita diagnosticar otras complicaciones frecuentes que pueden coexistir (derrame pleural, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco, atelectasia pulmonar y otros signos de progresión de enfermedad tumoral)^{3,7}. Otra técnica que se debe tener en cuenta en el diagnóstico del TEP es la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, que por identificar menos pacientes que la TC multidetector debe reservarse para pacientes con insuficiencia renal o alergia al contraste^{3,8}.

TABLA 2

Sistema de puntuación de Wells para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP)

<i>Características</i>	<i>Puntuación</i>
Cáncer activo (tratamiento actual o paliativo)	1
Parálisis, parestia o inmovilización reciente de extremidad inferior	1
Encamamiento reciente < 3 días o cirugía mayor en las 4 semanas previas	1
Dolor a la palpación del trayecto venoso	1
Edema de toda la extremidad inferior	1
Edema de pantorrilla < 3 cm medidos 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial anterior	1
Edema con fovea en extremidad sintomática	1
Venas superficiales dilatadas (en ausencia de varices)	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	-2
Probabilidad pre-test: alta ≥ 3 puntos; moderada 1-2 puntos; baja 0 puntos	

Es importante conocer que en un 1,5% de los TC realizados en población general se observan defectos de repleción en arterias pulmonares compatibles con TEP; en los pacientes con cáncer esta cifra oscila entre el 2 y el 8%⁷. Debido al incremento progresivo de la supervivencia en los pacientes oncológicos y a la alta frecuencia con la que se realizan TC en estos, la gran mayoría de los TEP incidentales diagnosticados se encuentran en este grupo de pacientes¹⁴.

El TEP incidental no es sinónimo de TEP asintomático. Existen autores que describen la presencia de síntomas hasta en un 44% de pacientes con TEP incidental (dolor torácico, taquicardia o palpitaciones, disnea, edema en miembros inferiores), y si se incluye la fatiga como síntoma este número aumenta al 75%⁷. O'Connell *et al.* evidenciaron peor pronóstico en la supervivencia de pacientes con TEP incidental sintomático



en comparación con los que presentaban TEP asintomático¹⁵. Por otra parte, los datos disponibles⁷ sugieren que los pacientes con TEP incidental en comparación con los pacientes oncológicos con TEP sintomático agudo, presentan un pronóstico similar en cuanto a: riesgo de muerte, trombosis recurrente y complicaciones hemorrágicas.

Radiológicamente entre un 24 y un 64% de los TEP incidentales diagnosticados a la TC se localizan en arterias centrales, un 23 a 46% tienen localización bilateral y en arterias subsegmentarias entre un 6 y un 24%⁷.

TABLA 3
Escala de Wells y de Ginebra para determinación de probabilidad pre-test de TEP

	Puntuación	
	Versión original	Versión amplificada
<i>Escala de Wells</i>		
Diagnóstico alternativo de TEP menos probable	3	1
Signos de TVP	3	1
TEP o TVP previa	1,5	1
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	1,5	1
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5	1
Cáncer activo	1	1
Hemoptisis	1	1
Probabilidad clínica pre-test: poco probable	≤ 4 > 4	≤ 1 > 1
<i>Escala de Ginebra</i>		
Cirugía o fracturas en el último mes	2	1
TEP o TVP previas	3	1
Frecuencia cardiaca 75-94 lpm ≥ 95 lpm	3 5	1 2
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Edema unilateral en extremidad inferior	3	1
Dolor a la palpación y edema en extremidad inferior	4	1
Edad ≥ 65 años	1	1
Probabilidad clínica pre-test: poco probable	≤ 5 > 5	≤ 2 > 2



En fase aguda el principal predictor de muerte es la inestabilidad hemodinámica. El TEP se inicia en forma de TEP de alto riesgo en un 5% de los pacientes, con una mortalidad precoz de entre el 15 y el 60%. El TEP estable hemodinámicamente o normotensivo conforma el 95% restante con un 2 a un 10% de mortalidad precoz. La mortalidad global por TEP a los 30 días alcanza el 12%⁷. Con el objetivo de estratificar el riesgo de muerte en el TEP normotensivo, se han desarrollado varios tests de laboratorio y radiológicos que valoran la sobrecarga/disfunción de ventrículo derecho y la carga trombótica, destacando^{16,17}: *a*) Signos de sobrecarga de ventrículo derecho en el ECG como inversión de la onda T en V1-V4, patrón S1Q3T3 o bloqueo de rama derecha; en la ecocardiografía se traduce en aumento de la ratio ventrículo derecho/ventrículo izquierdo (VD/VI), disfunción ventricular derecha, dilatación y/o hipocinesia del ventrículo derecho y regurgitación tricuspídea; en el angioTC se pueden apreciar dilatación de cavidades derechas, desviación del septo interventricular, aumento de ratio VD/VI y determinación del péptido natriurético cerebral (BNP o proBNP); *b*) marcadores de daño tisular (lactato) y marcadores de daño miocárdico (troponina y proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos), y *c*) datos que indican carga trombótica en la angioTC (índice de oclusión arterial - índice de Qanadli, el de Miller y el de Mastora), TVP residual y valores del dímero D. Ninguno de estos tests ha demostrado ser superior a las escalas clínicas validadas para identificar a pacientes con bajo riesgo de muerte diagnosticados de TEP agudo sintomático, *Pulmonary Embolism Severity Index* -PESI-, PESI simplificado (tabla 4) y la escala pronóstica de Ginebra y Ginebra simplificada (tabla 3)⁷.

Las escalas pronósticas empleadas para valorar a los pacientes no oncológicos con TEP se ven limitadas a la hora de su utilización en los pacientes con cáncer, por lo que se han desarrollado y validado dos escalas pronósticas específicas para este grupo⁷. El modelo POMPE-C y la escala RIETE, ambas predicen la probabilidad de muerte a los 30 días.

Habitualmente los pacientes con TEP se han hospitalizado para su tratamiento. En los pacientes con TEP de alto riesgo (inestabilidad hemodinámica) se recomienda la fibrinólisis¹⁷. Los pacientes con TEP con disfunción/sobrecarga de ventrículo derecho diagnosticado por imagen y/o test sanguíneo, pero normotensivos, son de riesgo intermedio y su tratamiento es con heparina de bajo peso molecular también hospitalizados¹⁷. En la actualidad, el tratamiento ambulatorio de los TEP normotensivo, sin signos de disfunción/sobrecarga de ventrículo derecho (riesgo bajo), es aceptado por las principales guías internacionales^{17,18}. En los estudios que estas recomendaciones se han basado presenta una representación muy variable de pacientes con cáncer, con diferentes criterios de selección para el tratamiento ambulatorio, sin consenso sobre la combinación de variables, criterios de exclusión o escalas pronósticas que se deberían utilizar para seleccionar a los pacientes tributarios a ser tratados ambulatoriamente en la práctica



clínica. Las ventajas del tratamiento ambulatorio son la mejoría en la calidad de vida y la disminución del coste de los episodios⁷.

TABLA 4
Escalas pronósticas para evaluación del TEP agudo sintomático PESI y PESI simplificado⁷

	Puntuación	
	<i>PESI</i>	<i>PESI simplificado</i>
Edad	1 punto por año	> 80 años = 1
Sexo	Varón = 10	-
Cáncer	30	1
	Insuficiencia cardíaca = 10	Enfermedad cardiopulmonar crónica = 1
	Enfermedad pulmonar crónica = 10	-
PAS < 00 mgHg	30	1
Hipoxemia	Saturación arterial de oxígeno < 90% = 20	Saturación arterial de oxígeno > 90% = 1
Frecuencia respiratoria	≥ 30 respiraciones por minuto = 20	-
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	20	1
Temperatura < 36 °C	20	-
Síndrome confusional	60	-
TVP concurrente	-	-
Historia de TVP	-	-
Bajo riesgo	-	-
	< 85 puntos	0
	> 2% mortalidad a los 30 días	1,1% de mortalidad 1,5% riesgo de tromboembolia recurrente o hemorragia no mortal a los 30 días

NUESTRA EXPERIENCIA

El Hospital Universitario Doctor Peset se encuentra ubicado en la región suroeste de Valencia, y con 531 camas atiende a 370.000 personas.

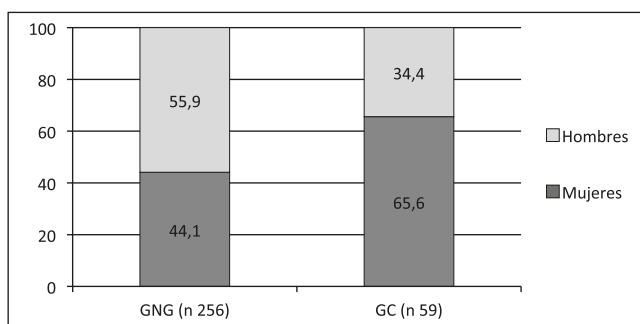
Con el objetivo de evaluar las características clínicas y la mortalidad en los pacientes diagnosticados de TEP con cáncer asociado realizamos un estudio retrospectivo en el que se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de TEP en nuestro Hospital desde el 1 de enero del 2012, hasta el 31 de diciembre del 2013.



Fueron analizadas las características demográficas, clínicas y de mortalidad en todos los pacientes, estableciéndose dos grupos: uno de pacientes con TEP y cáncer (GC) y otro con TEP sin cáncer (GNC). El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS-19.

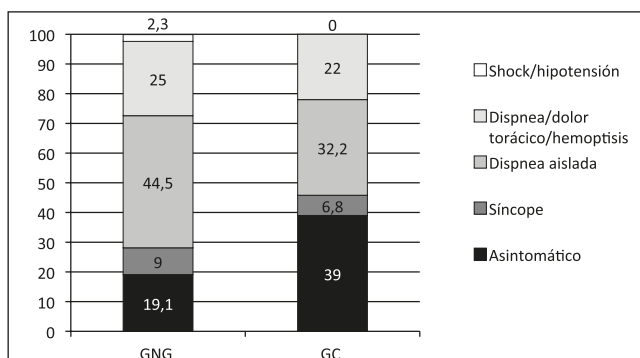
Se estudiaron 315 pacientes, 59 (18,7%) con cáncer (GC) y 256 (81,3%) sin cáncer (GNC). Fueron 88 (34,4%) hombres en GC y 33 (55,9%) en el GNC (p 0,009) (gráfico 1).

GRÁFICO 1

Sexo

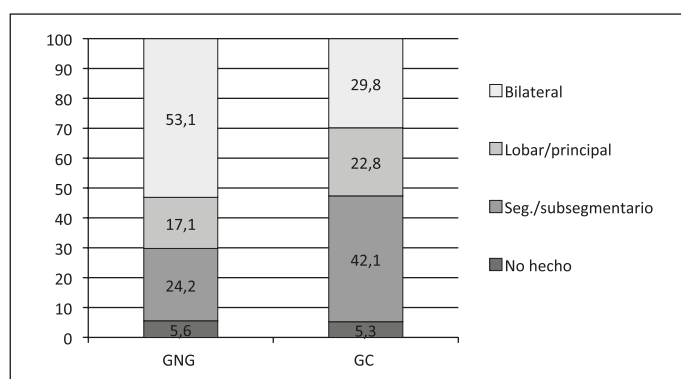
La media de edad del GNC fue de 79 (30-99) años y la del GC de 76 (19-92) años. Hubo diferencias significativas (p 0,019) en la forma de presentación clínica, con mayor frecuencia de disnea y/o dolor torácico en el grupo GNC, siendo asintomático en 49 (19%) pacientes del GNC y en 23 (39%) del GC (gráfico 2).

GRÁFICO 2

Presentación clínica

No existieron diferencias significativas en los niveles del dímero D ni en las troponinas pero sí en el BNP que con mayor frecuencia se encontró elevado en GNC ($p = 0,001$). Los pacientes con TEP segmentario o subsegmentario en GNC fueron 61 (23,8%), frente a 24 (40,7%) en el GC ($p 0,01$) (gráfico 3). No hubo diferencias en el hallazgo de TVP en la ecodoppler. El riesgo del TEP fue alto o intermedio en 165 (64,5%) del GNC y de 17 (28,8%) ($p 0,000$) en el GC. Los cánceres más frecuentes fueron digestivo, pulmón, mama y próstata.

GRÁFICO 3
Localización del TEP en la Angio TC (%)

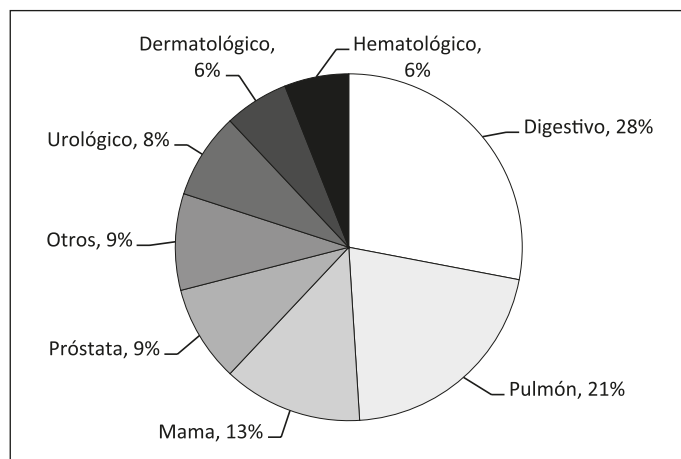


La mortalidad global al año fue de 69 pacientes (21,8%). En el GNC fue de 38 (15,6%) pacientes, frente a 31 (52,5%) en GC ($p 0,000$). En el GNC la causa de la muerte fue secundaria al TEP en 11 (28,9%) pacientes y en el GC en 4 (6,8%) pacientes ($p 0,000$).

Se concluyó que a pesar de que los TEP en pacientes con cáncer tuvieron menor carga trombótica, menor gravedad y más a menudo asintomáticos, la mortalidad al año fue mayor a expensas de su enfermedad neoplásica.



GRÁFICO 4
Tipos de cáncer más frecuentes. n = 55



BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Pardo P. Introducción. Enfermedad tromboembólica venosa en el paciente con cáncer. *Med Clin (Barc)*, 2015; 144 (Supl 1): 1-2.
2. Hanna DL, White RH, Wun T. Biomolecular markers of cancer-associated thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 2013 October; 88(1): 19-29.
3. Pachón Olmos V *et al.* Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin (Barc)*, 2015; 144 (Supl 1): 3-15.
4. Marco P, Marco A. Marcadores biomoleculares en la tromboembolia asociada al cáncer. *Med Clin (Barc)*, 2015; 144(Supl 1): 21-25.
5. Romera-Villegas A, Martí Mestre X, Vila Coll R, Colomé Nafría E. Tratamiento a largo plazo con una heparina de bajo peso molecular subcutánea comparado con un antagonista de la vitamina K: subanálisis de pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)*, 2015; 144 (Supl 1): 16.20.
6. Toft Sørense H *et al.* Prognosis of cancer associated with venous tromboembolism. *N Engl J Med.*, 2000; 343: 1.846-1.896.
7. Font C *et al.* Embolia pulmonar en el paciente oncológico: bases para el estudio EPIPHANY. *Med Clin (Barc)*., 2015; 144 (Supl 1): 31-37.



8. F. Uresandi *et al.* Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*, 2004; 40 (12): 580-594.
9. Ay C *et al.* Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*, 2010; 116 (24): 5.377-5.382.
10. Carrier M, Lee A, Bates Sm, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thrombosis Research*, 2008; 123: 177-183.
11. Girard P *et al.* High prevalence of detectable deep vein thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.*, 1999; 116: 903-911.
12. Monreal M *et al.* Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost*, 2001; 85: 771-775.
13. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD *et al.* PIO-PED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.*, 2006; 354: 2.317-2.327.
14. Siegel Rnaishadham D, Jemal A. Cancer Statistics 2013. *Cancer J Clin.*, 2013; 63: 11-30.
15. O'Connell CL, Razavi PA, Liebman HA. Symptoms adversely impact survival among patients with cancer and unsuspected pulmonary embolism. *J Clin Oncol.*, 2011; 29: 4.208-4.217.
16. Uresandi F *et al.* National consensus on the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol.*, 2013; 49: 534-547.
17. Konstantinides S *et al.* 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2015; 68 (68): 64-92.
18. Kearon C *et al.* Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.*, 2012; 141 (2 Supl): 419-513.

