

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN MODELO
DE RIESGO PARA PACIENTES NORMOTENSOS
CON TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA
SINTOMÁTICA**

TESIS DOCTORAL

DITA KOPECNA

2013

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN MODELO
DE RIESGO PARA PACIENTES NORMOTENSOS
CON TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA
SINTOMÁTICA**

TESIS DOCTORAL

DITA KOPECNA

2013

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN MODELO
DE RIESGO PARA PACIENTES NORMOTENSOS
CON TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA
SINTOMÁTICA**

**Trabajo de investigación realizado por Dita Kopecna
para optar al grado de Doctor en Medicina**

DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

Doctor Don David Jiménez Castro

(Insertar hoja de informe de directores de tesis)

(Insertar hoja de informe del departamento de Alcalá)

Agradecimientos

Desde estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me han apoyado y ayudado en mi trayectoria profesional, y más concretamente, en la culminación de la presente Tesis Doctoral.

En particular, mis agradecimientos van dirigidos al Director de la tesis Dr. David Jiménez Castro por toda su ayuda y consejos. Le agradezco que me haya abierto las puertas de su grupo de investigación de enfermedad tromboembólica pulmonar, dándome la oportunidad de tener una visión más amplia del mundo de la investigación. Agradecerle su constante apoyo para la realización y finalización de este trabajo.

No puedo dejar de agradecer a los amigos y compañeros del grupo de investigación de enfermedad tromboembólica pulmonar del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria por su colaboración y apoyo en este proyecto, en especial a Dr. Vicente Gómez del Olmo.

Quiero expresar también mi agradecimiento a mis compañeros del Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal por su apoyo en mi formación.

A mi esposo e hijos, que me brindaron todo el tiempo, apoyo, comprensión y paciencia.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	7
ABSTRACT	8
1.INTRODUCCIÓN	9
1.1.Concepto	10
1.2.Epidemiología.....	14
1.3.Epidemiología intrahospitalaria	19
1.4.Factores de riesgo.....	21
1.5.Pronóstico.....	25
2.HIPÓTESIS	34
2.1.Hipótesis conceptual	35
2.2.Hipótesis operativa	35
3.OBJETIVOS	36
3.1.Objetivo principal.....	37
3.2.Objetivos secundarios	37
4.MATERIAL	38
4.1.Ámbito del estudio	39
4.2.Periodo del estudio.....	41
4.3.Sujetos del estudio	42
4.4.Métodos diagnósticos.....	43
4.5.Variables y episodios analizados	44
4.6.Definiciones	48

4.7.Tratamiento	51
4.8.Determinación de la troponina cardiaca I.....	52
4.9.Determinación del péptido natriurético cerebral.....	53
4.10.Cálculo de las escalas PESI y PESI simplificada.....	54
4.11.Análisis estadístico.....	55
4.12.Cohorte de validación.....	58
5.RESULTADOS.....	59
5.1.Descripción general de la serie.....	60
5.2.Eventos adversos.....	65
5.3.Elaboración del modelo pronóstico.....	70
5.4.Identificación de las estrategias pronósticas.....	75
5.5.Validación externa.....	78
5.6.Calculadora electrónica.....	83
6.DISCUSIÓN.....	88
6.1.La tromboembolia de pulmón como problema sanitario.....	89
6.2.Características generales de la serie.....	94
6.3.Variable del modelo predictivo.....	100
6.4.Estrategias pronósticas.....	110
7.CONCLUSIONES.....	112
8.BIBLIOGRAFÍA.....	114

ABREVIATURAS

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

TEP: Tromboembolia de pulmón

TVP: Trombosis venosa profunda

BNP: Péptido atrial natriurético

BTS: Sociedad Británica del Tórax

cTnl: Troponina cardíaca

H-FABP: Proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos

DVD: Disfunción del ventrículo derecho

DVI: Disfunción del ventrículo izquierdo

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETT: Ecocardiografía transtorácica

FC: Frecuencia cardíaca

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

p: Significación estadística

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

sPESI: Escala PESI simplificada

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica

Sat O₂: Saturación de la hemoglobina por el oxígeno

TAS: Tensión arterial sistólica

ABSTRACT

Background: Not all patients with acute pulmonary embolism (**PE**) have a high risk of an adverse short-term outcome. This prospective cohort study aimed to develop a multimarker prognostic model and a rule that accurately classifies normotensive patients with acute symptomatic PE into low and high categories of risk of adverse medical outcomes.

Methods: The study enrolled 848 outpatients from the Spanish PROTECT study (derivation cohort), and 529 patients from the French PREP study (validation cohort). Investigators assessed study participants for a complicated course 30-days after the diagnosis of PE.

Results: A complicated course occurred in 63 (7.4%) of the 848 normotensive patients with acute symptomatic PE in the derivation cohort, and in 24 patients (4.5%) in the validation cohort. The final model included four variables: the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (**sPESI**), cardiac troponin I (**cTnl**), brain natriuretic peptide (**BNP**), and lower limb ultrasound testing (**CCUS**). The model performed similarly in the derivation (c-index of 0.75) and validation (c-index of 0.85) cohorts. The combination of the sPESI and BNP testing showed a negative predictive value for a complicated course of 99.1% (95% CI, 97.8-100%) and 100% in the derivation and validation cohorts, respectively. The combination of all modalities had a positive predictive value for the prediction of a complicated course of 25.8% (95% CI, 10.4-41.2%) in the derivation cohort and 21.2% (7.3-35.2%) in the validation cohort.

Conclusions: The PROTECT study validated a multidimensional model that predicts 30-day complicated course in normotensive patients diagnosed with acute symptomatic PE.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto

La tromboembolia de pulmón (**TEP**) es una entidad clínico-patológica que se desencadena como consecuencia de la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado *in situ* o de otro material procedente del sistema venoso del resto del organismo.

Aunque, indudablemente, la embolización es el mecanismo que más frecuentemente se invoca para explicar la presencia de un trombo intrapulmonar, la trombosis *in situ* de los vasos intrapulmonares es, probablemente, más frecuente de lo que generalmente se considera. Posiblemente, la causa más frecuente de trombosis arterial *in situ* es la infección, especialmente abscesos y focos de inflamación granulomatosa activa. La trombosis relacionada con neoplasias primarias o metastásicas es también relativamente habitual, como resultado de la invasión vascular o de la compresión de un tumor en expansión. Entre las causas menos frecuentes se incluyen las vasculitis autoinmunes (1), los traumatismos (2), los aneurismas (3), los catéteres intravasculares (4), las anomalías cardíacas congénitas asociadas a disminución del flujo sanguíneo pulmonar, como son la tetralogía de Fallot (5) y la enfermedad de células falciformes o la forma heterocigota de ésta (6).

Los trombos hemáticos embolizados procedentes del sistema venoso del organismo son, con mucho, la causa más frecuente de TEP clínicamente significativa (7). Estudios necrópsicos (8) y clínicos (9) han demostrado que

aproximadamente el 90% de los émbolos pulmonares proceden del sistema venoso profundo de los miembros inferiores. La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros superiores supone del 1 al 4% de todos los casos de TVP, con una incidencia de 3 casos por cada 100000 habitantes por año (10). No obstante, en algunas ocasiones el émbolo no es hemático y su composición puede ser:

- Séptico, generalmente derivado de una endocarditis bacteriana (de la válvula tricúspide o un defecto septal ventricular) o de una tromboflebitis séptica (vena yugular interna en infecciones faríngeas (11), las venas del brazo en pacientes con historia de adicción a drogas por vía parenteral, las venas pélvicas en los casos de enfermedad inflamatoria pélvica (12), venas en cuyo interior se encuentran catéteres infectados y shunts arteriovenosos como los creados en la hemodiálisis (13)).
- Graso, particularmente frecuente en politraumatizados. Algunas series necrópsicas de pacientes fallecidos como consecuencia de grandes traumatismos encuentran émbolos grasos en un 67-97% de los casos (14, 15). Más raramente, los émbolos grasos pueden ser consecuencia de pancreatitis (16), diabetes mellitus (17), quemaduras graves, hígado graso de evolución aguda (alcohólicos, tóxicos hepáticos o fármacos como los corticoides (18)), emulsiones lipídicas empleadas en la alimentación parenteral (19), los depósitos de tejido adiposo normal extraóseo (tras liposucciones (20) y, probablemente, el síndrome de aplastamiento postraumático sin fracturas óseas asociadas (21)), artroplastias (22) u

osteomielitis (23), la epilepsia (24), la venografía intraósea (25) o el masaje cardiaco externo (26).

- Líquido amniótico; se ha estimado que produce un índice de mortalidad materna de 1 cada 20000-30000 partos y representa el 4-6% de las muertes maternas (27, 28). La incidencia real se considera algo más elevada debido a las dificultades que entraña el diagnóstico necrópsico y debido a la presencia inadvertida de enfermedad no letal en un número inespecífico de mujeres (29).
- Metástasis neoplásicas. La embolia de tejidos neoplásicos es claramente una de las formas más frecuentes de embolia, ya que todos los casos de metástasis pulmonares hematógenas se derivan de fragmentos tumorales acantonados en los vasos pulmonares. Debido al pequeño tamaño de la mayoría de los fragmentos tumorales, los efectos atribuibles a la obstrucción de vasos son muy poco aparentes. Cuando los émbolos tumorales alcanzan un tamaño o número suficiente para comportarse como tromboembolias, las manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y radiológicas pueden ser superponibles, e incluyen el infarto pulmonar, el cor pulmonale agudo y la hipertensión pulmonar (30).
- Parásitos. Las formas inmaduras de un gran número de parásitos metazoos humanos viajan a través de la circulación sistémica hasta los pulmones, donde se acantonan en las arteriolas y los capilares pulmonares. Entre los parásitos que causan este cuadro se encuentran *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*,

Toxocara canis, *Paragonimus especies* y, probablemente, *Wuchereia bancrofti* y *Brugia Malawi*.

- Material trofoblástico. Es un hallazgo prácticamente normal en el embarazo (31) y, en la mayoría de los pacientes, su presencia no comporta significado clínico o anatomopatológico alguno, ya que desaparece en su mayoría por degeneración *in situ* poco después de alcanzar los pulmones (32).
- Cuerpos o sustancias extrañas: embolismo gaseoso; talco, almidón y celulosa en adictos a drogas por vía parenteral; embolias por aceites yodados (complicación de la linfangiografía); embolias por mercurio y bario; balas o fragmentos de bala; material extraño radioopaco o catéteres endovenosos de plástico.

1. Epidemiología

La enfermedad tromboembólica venosa (**ETV**), referida tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como a la embolia de pulmón, presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones de Europa del Norte entre 1.6 y 1.8 por cada 1000 habitantes (33, 34). Otros estudios han encontrado una incidencia anual de 1 por cada 1000 habitantes (35). En el único estudio longitudinal realizado hasta la fecha, en varones de Goteborg (Suecia) nacidos en 1913 y seguidos desde los 50 a los 80 años de edad, la incidencia era más elevada, por encima de 3 por 1000 (31). En un estudio retrospectivo de 25 años (1966 a 1990) realizado en una población de unos 100000 habitantes del Estado de Minnesota se apreciaba en los últimos 15 años una tendencia a disminuir la incidencia de embolia pulmonar, aunque se mantenía estable la de la trombosis venosa profunda (36).

La edad del paciente es un factor clave en la incidencia de este proceso, siendo virtualmente desconocida en niños y pasando de una incidencia menor a 1 de cada 10000 en jóvenes adultos a más de 3-5 por cada 1000 en mayores de 60 años (37). Se registra un pico máximo en la década de los 70 (38, 39). La incidencia aumenta exponencialmente con la edad y las personas de más de 40 años tienen mucho mayor riesgo que los jóvenes y éste prácticamente se dobla cada década a partir de los 40 años (40).

La enfermedad y la mortalidad por la enfermedad son más frecuentes entre varones que en mujeres (41), con un incremento de esta diferencia en los mayores

de 40 años (38), ya que en edades jóvenes las mujeres tienen el riesgo sobreañadido del embarazo, puerperio y la toma de anticonceptivos orales. No obstante, algunos estudios necrópsicos no han encontrado diferencias en la incidencia de enfermedad tromboembólica en función del sexo (42, 43).

La frecuencia geográfica muestra una gran dispersión, sin claros factores que expliquen este hecho (Boston 23.8%, Japón 0.8%, Praga 14%, Malmo 6%, Yalta 2%) (44, 45). Se ha descrito que hay una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en primavera y otoño y con el descenso de la presión atmosférica (46), aunque parecen ser datos puramente anecdóticos.

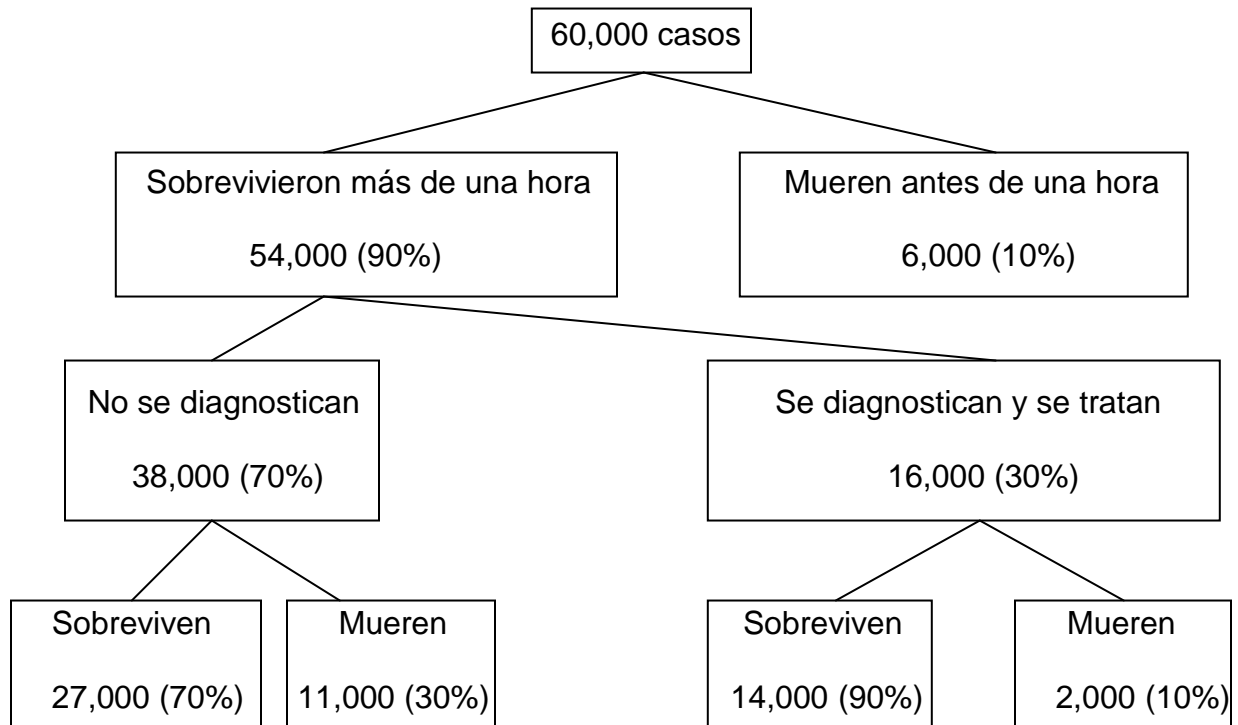
En los casos no tratados, la TVP y la TEP pueden seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% y el 26% de los casos respectivamente (47, 48). Con el tratamiento convencional anticoagulante, estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable (49, 50) y producen la muerte aproximadamente en el 5% de la población general (31). Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es cuatro a seis veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado. Sin embargo, la trombosis recurrente tardía y los síndromes posttrombóticos suponen un problema significativo, con incidencias acumuladas a los 5 años de un 25% y un 30% respectivamente (51, 52).

Los datos españoles (53), junto con la extrapolación de los datos publicados en Estados Unidos y Gran Bretaña, nos permiten estimar para España unas cifras de

incidencia de TVP en unos 500000 casos anuales, de los que unos 60000 evolucionarían a TEP, generando unos 50000 ingresos hospitalarios. Aproximadamente 40 pacientes desarrollarían hipertensión pulmonar y se producirían unas 19000 muertes anuales, la gran mayoría sin llegar a diagnosticarse en vida (54) (**Figura 1**).

La enfermedad tromboembólica venosa supone un importante problema de salud por su elevada morbimortalidad. Sin embargo, sólo una de cada tres muertes por embolia pulmonar se diagnostica antes del fallecimiento (55-57), lo que quiere decir que estamos ante una enfermedad difícil de diagnosticar. La embolia pulmonar es siempre una complicación de la trombosis venosa profunda que se caracteriza por ser un proceso dinámico con síntomas comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias, cambiante e incluso autolimitado en el proceso de pocas horas y en ocasiones asintomático, que puede afectar a la población sana, pero también con frecuencia, a los pacientes previamente enfermos, lo que dificulta aún más el diagnóstico. La enfermedad tromboembólica venosa no sólo se infradiagnostica sino que también se sobrediagnostica. La clínica inespecífica, la variable sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y la frecuente falta de disponibilidad de éstas nos obligan, en muchas ocasiones, a tomar la decisión de iniciar el tratamiento sin haber conseguido un diagnóstico seguro, que no siempre se confirma en la autopsia (58). A su vez, la terapia es motivo de complicaciones por hemorragias mayores de un 1 a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1000 (59), y además deben aplicarse precozmente, ya que si bien la mayoría de los fallecimientos se producen en las

primeras horas sin apenas dar tiempo a iniciar el tratamiento ni a poner en marcha el proceso diagnóstico (54), el resto se debe a nuevas embolias pulmonares del mismo territorio venoso que el primer episodio.

Figura 1. Incidencia anual estimada de TEP en España

3. Epidemiología intrahospitalaria

Aunque la tromboembolia venosa es la tercera causa de enfermedad cardiovascular después de la isquemia miocárdica y el ictus (38), la incidencia de embolia de pulmón intrahospitalaria apenas ha sido estudiada. Antes de 1960 no hay datos fiables sobre frecuencia o prevalencia de TEP no fatal puesto que su diagnóstico antemortem era muy impreciso (60).

Los cálculos basados en los datos recogidos entre 1985 y 1986 por Anderson et al (35) muestran una incidencia de TEP de 0.046% en hospitales de corta estancia. El diagnóstico se realizó mediante estudios isotópicos pulmonares o angiografía. Stein et al (61) demostraron una incidencia de 0.3% en pacientes atendidos en un hospital terciario entre 1985 y 1986. El diagnóstico fue realizado mediante estudios isotópicos de alta probabilidad o hallazgos concordantes en la arteriografía pulmonar. La incidencia de TEP estimada a partir de datos extrapolados de autopsias y estudios isotópicos de probabilidad intermedia es probablemente mayor (1.0%) (61). Un estudio reciente demuestra una incidencia de 0.23% (62). Esta cifra no incluye aquellos casos de TEP diagnosticados en la necropsia pero no sospechados clínicamente ni aquellos casos de TEP silente en pacientes con diagnóstico de TVP.

La incidencia de TEP intrahospitalaria aumenta linealmente con la edad hasta los 65 años, tras lo cual hay una disminución pronunciada (38). Este hecho puede estar relacionado con la dificultad de diagnóstico en el grupo de edad más

avanzada (38). Algunos trabajos han mostrado mayor prevalencia hospitalaria de TEP en hombres (39, 63, 64), pero estos resultados no son uniformes (62).

Diversos estudios necrópsicos muestran que la TEP es la principal causa de muerte hospitalaria en los países desarrollados. En Gran Bretaña representa del 10 al 20% de todos los fallecidos en el hospital, muchos de ellos sin ser sospechados previamente (65, 66). En las series necrópsicas, la enfermedad tromboembólica como causa principal o secundaria de muerte se ha encontrado con una frecuencia entre 3.8 y 8.6% y es la enfermedad pulmonar letal más común (55,67,68).

4. Factores de riesgo

En la mayoría de las ocasiones la enfermedad tromboembólica se origina en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. En esta región, los plexos venosos favorecen la trombosis secundaria a la estasis venosa en pacientes inmobilizados. Los factores predisponentes para la enfermedad tromboembólica (69, 70) (**Tabla 1**) son la estasis venosa de cualquier causa, cualquier traumatismo incluida la cirugía, las quemaduras, el embarazo, el puerperio y la edad avanzada (69, 71). El uso de anticonceptivos orales (72) y los tratamientos hormonales sustitutivos aumentan el riesgo de desarrollo de ETV, al igual que los vuelos transatlánticos (73).

Todas las neoplasias aumentan el riesgo, aunque los adenocarcinomas se asocian con más frecuencia a enfermedad tromboembólica. El carcinoma broncogénico es la neoplasia más frecuentemente asociada a ETV en el momento actual. Otros factores que predisponen a enfermedad tromboembólica incluyen niveles elevados de anticuerpos antifosfolípido, las trombosis previas (38, 40), la hiperhomocistinemia leve a moderada (74) (de causa genética o secundaria a déficit de ácido fólico, déficit de B₁₂, déficit de B₆, insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada y hábito tabáquico) y algunas enfermedades mieloproliferativas crónicas como la policitemia. Los factores clásicos de riesgo aterogénico como el tabaquismo, la hipertensión arterial, y la diabetes mellitus no aumentan el riesgo de trombosis venosa (37).

Los factores genéticos que predisponen al desarrollo de enfermedad tromboembólica se han agrupado con el término de trombofilias hereditarias (75). La frecuencia de trombofilias hereditarias es significativamente mayor en pacientes consecutivos no seleccionados con trombosis venosa que en sujetos sanos (76, 77). Este término incluye la mutación G1691A del gen del factor V (factor V Leiden), la mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) y la mutación homocigoto C677T en el gen de la metilenoetotetrahidrofolato reductasa. Otras causas menos frecuentes de trombofilia incluyen los déficit de antitrombina, de proteína C y de proteína S, las disfibrinogenemias, la homocistinuria homocigota y las concentraciones elevadas de factor VIII determinadas por los grupos sanguíneos A o B.

Estudios recientes han demostrado que el factor V Leiden es un claro factor de riesgo para el desarrollo de TVP pero no para TEP (78). Quizá la presencia de este defecto de coagulación hace al trombo más adherente a la pared venosa e impide su migración; además, se ha comprobado que los pacientes con factor V Leiden presentan una prevalencia mucho menor de trombosis en territorio iliofemoral que aquellos con factor V normal. Aunque estos hallazgos no permiten cuestionar el concepto de enfermedad tromboembólica como entidad única, ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad con amplia variedad de manifestaciones clínicas, moduladas parcialmente por factores genéticos (73).

Tabla 1. Factores de riesgo de ETV

	Riesgo relativo	Riesgo atribuible (%)	Prevalencia (%)
Estasis			
Inmovilización y otras causas de estasis*	11	15	2
Edad avanzada	1.6	-	-
Trombosis previa	8	-	-
Cirugía	6	16	4
Traumas y quemaduras	-	-	-
Vuelos transatlánticos	4	-	-
Lesión endotelial			
Cirugía	6	16	4
Traumas y quemaduras	-	-	-
Hipercoagulabilidad adquirida			
Neoplasias	7	10	2-3
Embarazo	4	10	5
Puerperio	14	12	1
Terapia hormonal sustitutiva	4	40-50	25-40
Lupus eritematoso y anticuerpos antifosfolípido	-	-	-
Síndrome nefrótico	-	-	-
Enfermedades mieloproliferativas	-	-	-
Trombocitopenia inducida por heparina	-	-	-

Hipercoagulabilidad hereditaria			
Resistencia proteína C	3-7	-	3-4
Mutación gen protrombina	2-3	-	2
Hiperhomocistinemia	3-4		5
Déficit proteína C	5-12	-	0.2-0.4
Déficit proteína S	4-11	-	0.1
Déficit antitrombina	15-20	-	0.02
Factor VIII	6	-	11

*Obesidad, cardiopatía, EPOC, shock, férulas o vendajes, venas varicosas.

5. Pronóstico

La tromboembolia de pulmón constituye una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, con diferente pronóstico y tratamiento (79). Aproximadamente un 5% de los pacientes con TEP debutan clínicamente en situación de shock cardiogénico. El tratamiento de elección en este grupo de pacientes es la fibrinólisis sistémica (80). Al otro lado del espectro hay pacientes con TEP que se presentan con pocos síntomas. El tratamiento consiste en el uso de heparina de bajo peso molecular (**HBPM**) o heparina no fraccionada (**HNF**) como puente para la anticoagulación oral. Aunque estos pacientes permanecen normalmente ingresados en la fase inicial del tratamiento, algunos pueden ser subsidiarios de alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio (81). Sin embargo, la mortalidad precoz de los pacientes estables hemodinámicamente con diagnóstico de TEP oscila entre un 2 y un 8% (82). La identificación de un subgrupo de pacientes con peor pronóstico resulta fundamental por 2 motivos:

- Se ha debatido la posibilidad de que estos pacientes se puedan beneficiar de formas más agresivas de tratamiento (83) y de vigilancia hospitalaria intensiva.
- Los pacientes de menor riesgo podrían ser tratados de forma ambulatoria.

Se han empleado diferentes herramientas pronósticas para la identificación de estos grupos de pacientes.

Varios estudios han sugerido la asociación entre la disfunción del ventrículo derecho determinada por ecocardiografía transtorácica y el pronóstico (medido en términos de mortalidad y/o escalada en el tratamiento) en los pacientes con TEP. Sin embargo, los criterios de inclusión, las técnicas diagnósticas y la definición de disfunción del ventrículo derecho varían en estos trabajos (84-87). Además, la ecocardiografía no suele estar disponible permanentemente en todos los centros.

El angioTC de tórax se ha convertido progresivamente en la técnica diagnóstica de elección para el diagnóstico de TEP; y podría ser un método simple y rápido para estratificar el riesgo de los pacientes con embolia de pulmón. Hasta la fecha, sólo siete estudios han evaluado la utilidad del angioTC de tórax en la estratificación de riesgo de la TEP, todos ellos retrospectivos (88-94). Las poblaciones analizadas fueron heterogéneas, los criterios de disfunción del ventrículo derecho variables, y los resultados diferentes entre estos trabajos.

Los marcadores bioquímicos cardiacos, fundamentalmente la troponina y el péptido natriurético, han emergido como herramientas prometedoras para la estratificación de los pacientes con TEP. Los estudios más recientes (95) sugieren que los pacientes con TEP y valores normales de troponina o péptido natriurético tienen una supervivencia excelente cuando son tratados de la forma habitual. Sin embargo, existen diferentes métodos de determinación y puntos de corte que limitan la utilidad pronóstica de estos marcadores.

Los modelos clínicos pronósticos identifican de forma fiable pacientes con TEP y bajo riesgo de muerte por todas las causas en los 3 primeros meses después del diagnóstico de la TEP. Estos pacientes podrían beneficiarse de un ingreso hospitalario breve o incluso de tratamiento ambulatorio, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes y disminuye el gasto sanitario (96-98).

Aujesky y colaboradores (99) elaboraron y validaron una escala clínica (**PESI**, Pulmonary Embolism Severity Index) de predicción de mortalidad a 30 días a partir de una cohorte de 10.354 pacientes ingresados con TEP en 186 hospitales de Pensilvania en Estados Unidos. Esta escala clasifica los pacientes con TEP en 5 clases (I-V) de riesgo de muerte por todas las causas y complicaciones a 30 días. Incluye 11 variables clínicas rutinarias normalmente disponibles en el momento de la presentación de la TEP: edad, sexo masculino, cáncer, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar crónica, frecuencia cardiaca ≥ 110 lpm, presión sistólica < 100 mmHg, frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$, estado mental alterado y saturación de la hemoglobina $< 90\%$. El modelo asigna un número de puntos determinado a cada característica, y para cada paciente se calcula la puntuación total mediante la suma de estos puntos y la edad del paciente en años. El total de puntos asignados se corresponde con las clases de riesgo de la siguiente forma: ≤ 65 puntos, clase I, riesgo muy bajo; 66-85 puntos, clase II, riesgo bajo; 86-105 puntos, clase III, riesgo intermedio; 106-125 puntos, clase IV, riesgo alto; > 125 puntos, clase V, riesgo muy alto (**Tabla 2**). El modelo clasificó un 41% de los pacientes en las clases I y II y un 59% en las clases III, IV y V. El 2% de los pacientes en las clases I y II (IC 95%, 1,7-2,6) y el 14% de los pacientes en

las clases III-V (IC 95%, 13,1-14,9) fallecieron en los primeros 30 días después del diagnóstico de la TEP. Numerosos estudios retrospectivos y prospectivos han validado la utilidad pronóstica de la escala PESI (97, 100, 101). Un estudio reciente confirma la reproducibilidad de esta escala (102).

El cómputo de una puntuación basada en 11 variables clínicas, cada una con una puntuación diferente, puede limitar su manejo en los servicios de urgencias. Recientemente, se ha derivado y validado externamente una versión simplificada de la escala PESI (103). La escala PESI simplificada (**PESIs**) incluye las siguientes variables: edad (>80 años/ otra), historia de cáncer (sí/no), historia de enfermedad cardiopulmonar crónica (sí/no), frecuencia cardiaca (≥ 110 lpm/ otra), presión sistólica (<100 mmHg/ otra) y saturación de la hemoglobina (<90%/ otra). El sPESI clasifica los pacientes como de bajo riesgo si no presentan ninguna de las variables, y como de alto riesgo si presentan alguna de las variables (Tabla 3). En una cohorte de validación externa de 7.106 pacientes incluidos en el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (**RIETE**), la mortalidad por todas las causas en el 36.1% (2569/7106) de los pacientes clasificados por el sPESI como de bajo riesgo fue del 1.1% (28 de 2569 pacientes; IC 95% 0.7-1.5%), mientras que en el grupo de alto riesgo fue del 8.9% (IC 95%, 8.1-9.8%).

En un estudio prospectivo de 296 pacientes ambulatorios diagnosticados de TEP aguda sintomática en el departamento de urgencias del Hospital Universitario de Ginebra, Wicki y colaboradores (104) identificaron seis predictores independientes,

evaluados en el momento de la presentación, de riesgo de eventos adversos durante los primeros tres meses de tratamiento (muerte, recurrencia tromboembólica y sangrado mayor). Estos seis predictores independientes eran los siguientes: cáncer, insuficiencia cardiaca, TVP previa, presión sistólica < 100 mmHg, PaO₂ < 8kPa, y presencia de TVP mediante ecografía-doppler venosa de miembros inferiores. Para cada paciente, la puntuación de riesgo de la escala de Ginebra viene dada por la asignación de dos puntos por la presencia de cáncer e hipotensión cada uno y un punto por la presencia de cada uno de los otros predictores. Los pacientes con una puntuación ≤ 2 eran asignados a la categoría de bajo riesgo, y aquellos con una puntuación ≥ 3 a la categoría de alto riesgo (**Tabla 4**). El modelo clasificó un 61% de los pacientes como de bajo riesgo y un 39% de los pacientes como de alto riesgo. El 2% de los pacientes de bajo riesgo (IC 95%, 0.1-4.4) y el 26% de los pacientes de alto riesgo (IC 95%, 17.0-35.3) presentaron un evento adverso en los tres primeros meses después del diagnóstico de la TEP. Nendaz y colaboradores (105) validaron retrospectivamente la escala de riesgo de Ginebra en 199 pacientes consecutivos diagnosticados de TEP aguda sintomática en los servicios de urgencias de los Hospitales Universitarios de Ginebra y Lausanne (Suiza) y Angers (Francia). Ciento cincuenta y nueve pacientes (80%) fueron clasificados de bajo riesgo. Ocho pacientes clasificados de bajo riesgo (5%, IC 95%, 2.6-9.6) (un sangrado fatal, cuatro sangrados no fatales, una recurrencia de TVP y dos muertes por cáncer) y 11 pacientes clasificados de alto riesgo (27.5%; IC 95%, 16.1-42.8) presentaron un evento adverso durante los tres meses de seguimiento.

Jiménez y colaboradores (97) compararon las escalas de riesgo PESI y Ginebra para predecir la mortalidad a 30 días en 599 pacientes consecutivos ambulatorios diagnosticados de TEP en el servicio de urgencias de un hospital universitario español. La escala PESI clasificó una proporción significativamente menor de pacientes como de muy bajo o bajo riesgo (36%; IC 95%, 32-40) en comparación con la escala de Ginebra (84%; IC 95%, 81-87) ($P < 0.0001$). Los pacientes clasificados como de bajo riesgo por la escala PESI tuvieron una mortalidad significativamente menor que los pacientes clasificados como de bajo riesgo con la escala de Ginebra (0.9% vs. 5.6%; $P < 0.0001$).

Por tanto, es importante determinar la mejor estrategia para la identificación de pacientes normotensos con TEP y bajo riesgo de complicaciones (que se podrían beneficiar de estancias hospitalarias abreviadas o incluso del tratamiento ambulatorio de su enfermedad); y la mejor estrategia para la identificación de pacientes normotensos y alto riesgo de complicaciones que se podrían beneficiar de vigilancia intensiva o de la recanalización precoz de las arterias ocluidas.

Tabla 2. Pulmonary embolism severity index

Variable	Puntuación
Edad	Años
Género masculino	+10
Historia de cáncer	+30
Historia de insuficiencia cardiaca	+10
Historia de enfermedad pulmonar crónica	+10
Frecuencia cardiaca ≥ 110 lpm	+20
Presión sistólica < 100 mmHg	+30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm	+20
Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$	+20
Estado mental alterado	+60
Saturación arterial de oxihemoglobina $< 90\%$	+20

La puntuación total para un paciente dado se obtiene sumando la edad del paciente en años y los puntos correspondientes a cada variable. La puntuación corresponde con las siguientes clases de riesgo: ≤ 65 clase I; 66-85 clase II; 86-105 clase III; 106-125 clase IV; y > 125 clase V. Los pacientes en las clases I y II se definen como de bajo riesgo.

Tabla 3. Escala PESI simplificada

Variable	Puntuación
Edad > 80 años	1
Historia de cáncer	1
Historia de enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca \geq 110 lpm	1
Presión sistólica < 100 mmHg	1
Saturación arterial de oxihemoglobina < 90%	1

La puntuación total para un paciente dado se obtiene sumando los puntos. La puntuación corresponde con las siguientes clases de riesgo: 0, bajo riesgo; \geq 1, alto riesgo.

Tabla 4. Escala de riesgo de Ginebra

Variable	Puntuación
Historia de cáncer	2
Historia de insuficiencia cardiaca	1
TVP previa	1
TVP concomitante mediante ecografía	1
Presión sistólica < 100 mmHg	1
PaO ₂ < 8kPa	1

TVP, trombosis venosa profunda.

La puntuación total para un paciente dado se obtiene sumando los puntos. La puntuación corresponde con las siguientes clases de riesgo: ≤ 2 , bajo riesgo; ≥ 3 , alto riesgo.

2. HIPÓTESIS

La hipótesis de la presente tesis doctoral es:

2.1. Hipótesis conceptual

Un modelo pronóstico permite la estratificación del riesgo de los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática.

2.2. Hipótesis operativa

El valor predictivo negativo de complicaciones a 30 días de una estrategia pronóstica es superior al 98% en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. El valor predictivo positivo de complicaciones a 30 días de una estrategia pronóstica es superior al 20% en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática.

3. OBJETIVOS

Podemos resumir nuestros objetivos en los siguientes puntos:

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Elaborar y validar un modelo pronóstico para la estratificación de riesgo de pacientes normotensos con TEP aguda sintomática.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Identificar una estrategia pronóstica para la identificación de pacientes normotensos con TEP y bajo riesgo de complicaciones.
2. Identificar una estrategia pronóstica para la identificación de pacientes normotensos con TEP y riesgo intermedio de complicaciones.
3. Elaborar una calculadora electrónica para la estimación pronóstica de los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática.

4. MATERIAL

4.1. **Ámbito del estudio**

Se ha realizado un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo, de una cohorte de pacientes con TEP aguda sintomática y hemodinámicamente estable, con un seguimiento de 1 mes desde la fecha del diagnóstico (NCT00880737). Para ello, han participado los Servicios de Urgencias, de Neumología y de Medicina Interna de 12 hospitales españoles (5 hospitales universitarios y 7 hospitales generales). El centro coordinador ha sido el Hospital Universitario Ramón y Cajal.

El hospital Ramón y Cajal está situado en el norte de la ciudad de Madrid. Se trata de un hospital universitario terciario. Actualmente cuenta con 1,118 camas y atiende al área 4 de Salud de la Comunidad de Madrid, con una población de aproximadamente 601,061 habitantes (censo de 2009).

El Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal consta de 15 médicos de plantilla y 2 médicos residentes por año.

Unidad de Tromboembolia de Pulmón: La Unidad de Tromboembolia de Pulmón del Hospital Ramón y Cajal es la primera de estas características creada en un hospital INSALUD. Comenzó su funcionamiento en 2003 y está situada en la planta -2 del hospital. El trabajo se desarrolla 5 días a la semana y es realizado por un médico residente de especialidad y el responsable de la Unidad, Doctor David Jiménez.

En esta Unidad se realiza el seguimiento de todos los pacientes que han estado ingresados en el Servicio de Neumología con el diagnóstico de TEP aguda sintomática, así como los remitidos por los demás servicios hospitalarios. En la actualidad se realiza una media de 400 seguimientos / año. También se evalúan los pacientes ingresados en los diferentes Servicios hospitalarios con sospecha o confirmación de TEP aguda sintomática. La Unidad de TEP del Hospital actualiza de forma prospectiva e inmediata el Registro de pacientes con TEP del Hospital Ramón y Cajal (off-line) según un protocolo estándar de recogida de la información. Esta información también es incluida en el Registro Internacional de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) (online). En el momento actual (diciembre 2010) se dispone de la información clínica de 1,402 pacientes consecutivos con diagnóstico objetivamente confirmado de TEP aguda sintomática.

4.2. Período del estudio

El período de estudio para la inclusión de pacientes abarca desde enero de 2009 hasta junio de 2011. No obstante, se estudia información relevante del seguimiento de los pacientes hasta septiembre de 2011 que ofrece datos clínicos y epidemiológicos de interés.

4.3. Sujetos del estudio

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ambulatorios diagnosticados consecutivamente de TEP aguda sintomática en los Servicios de Urgencias de los hospitales participantes, y que habían firmado previamente el consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes con 1) contraindicación para la angioTC torácica (alergia a contrastes iodados, o aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min, determinado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault); 2) imposibilidad de obtener el consentimiento informado; 3) embarazo; 4) inestabilidad hemodinámica al diagnóstico (definida por TAS < 90 mm Hg, indicación de tratamiento fibrinolítico o de filtro de vena cava inferior, necesidad de drogas vasoactivas a criterio del médico responsable, reanimación cardiopulmonar o intubación orotraqueal); 5) supervivencia estimada inferior a los 3 meses; 6) participación en algún ensayo clínico de tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa; o 7) imposibilidad de seguimiento.

4.4. Métodos diagnósticos

La confirmación de TEP se realizó por métodos objetivos. El diagnóstico de TEP mediante angioTC se realizó demostrando un defecto intraluminal parcial rodeado de contraste o una oclusión completa de una arteria pulmonar en dos cortes consecutivos de TC (106). La dirección de la hélice dependió de la práctica local habitual y la valoración de los estudios se realizó en la consola de trabajo con ventana de mediastino. La adquisición mínima fue de 3 mm para los angioTC de tórax no multidetectores; y de 1.25 mm para los multidetectores. La velocidad de inyección de contraste no fue inferior a 3 cc/s.

El diagnóstico de TEP mediante gammagrafía de ventilación/perfusión se realizó en los casos de alta probabilidad definidos según criterios PIOPED (107) (al menos un defecto de perfusión segmentario o dos subsegmentarios con ventilación normal), o en los casos con sospecha clínica alta de TEP, gammagrafía no concluyente y ecografía de miembros inferiores diagnóstica que mostrase un defecto de compresibilidad de la luz venosa como signo de TVP (108).

A aquellos pacientes diagnosticados de TEP mediante gammagrafía pulmonar se les realizó un angioTC de tórax helicoidal en las primeras 48 posteriores al diagnóstico.

4.5. Variables y episodios analizados

1. Edad
2. Sexo
3. Talla
4. Peso
5. Enfermedades asociadas
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**)
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
6. Puntuación según la escala de Wells (109)
7. Tromboprofilaxis previa
8. Hemorragia previa
9. Fecha diagnóstico
10. Variables exploratorias
 - Frecuencia cardíaca
 - Tensión arterial
 - Frecuencia respiratoria
 - Temperatura
 - Saturación de la hemoglobina por el O₂ [**Sat O₂**]
11. Pruebas diagnósticas
 - Gammagrafía V/Q
 - AngioTC de tórax
 - Ecografía miembros inferiores
 - Ecocardiografía transtorácica

12. Resultados analíticos:

- Hemograma (hemoglobina, leucocitos, plaquetas)
- Bioquímica (creatinina, troponina, péptido natriurético atrial [BNP])
- Hemostasia (INR, dímero D, fibrinógeno)
- Gasometría arterial (pO₂, pCO₂, sat O₂)

13. Factores de riesgo

- Idiopático
- Inmovilización
- Cirugía
- Cáncer
- Terapia hormonal
- Embarazo, puerperio
- Viajes prolongados
- Antecedentes trombóticos venosos

14. Síntomas

- TEP: disnea, dolor torácico, síncope, hemoptisis, estado mental alterado
- TVP: edema, tumefacción, dolor, cordón venoso

15. Duración síntomas

16. Tratamiento

- Heparina no fraccionada (**HNF**)
- Heparina bajo peso molecular (**HBPM**)
- Anticoagulantes orales
- Fibrinólisis
- Filtro de vena cava inferior
- Tromboendarterectomía

-Intubación orotraqueal

-Drogas vasoactivas

-Reanimación cardiopulmonar

17. Duración de la estancia hospitalaria

18. Recurrencias tromboembólicas a 3 meses

19. Sangrados mayores a 3 meses

20. Mortalidad a 3 meses

Definimos como **parámetro de valoración principal** la mortalidad por todas las causas durante el mes posterior al diagnóstico. Se definió la muerte *definitiva* por TEP a aquella confirmada por autopsia, o que siguió a un episodio de TEP grave o a una recurrencia tromboembólica objetivamente confirmada. Se definió la muerte *probable* por TEP a aquella que se produjo de forma brusca o inesperada, en ausencia de un diagnóstico alternativo.

Secundariamente se consideró como evento de mal pronóstico la recurrencia tromboembólica sintomática confirmada por métodos objetivos en el mes posterior al diagnóstico. Siempre que fue posible, los pacientes en los que se sospechó una recurrencia fueron sometidos a la misma prueba de imagen que se utilizó para confirmar el diagnóstico. La definición de eventos trombóticos recurrentes se realizó mediante ecografía de miembros inferiores que demostrara un nuevo segmento venoso no compresible, o un incremento de 4 mm o más en el diámetro de un trombo previo; o un nuevo defecto de perfusión en una gammagrafía que afectara como mínimo al 75% de un segmento

pulmonar; o la presencia de un nuevo defecto intraluminal o la extensión de un defecto previo en el angioTC de tórax.

También se consideró como evento secundario de mal pronóstico la escalada de tratamiento, definida por la necesidad de tratamiento fibrinolítico o de filtro de vena cava inferior, necesidad de drogas vasoactivas a criterio del médico responsable, reanimación cardiopulmonar o intubación orotraqueal en algún momento de la evolución clínica.

Todos los eventos fueron evaluados y finalmente asignados por un Comité de Asignación de Eventos, sin información sobre las características clínicas o radiológicas de los pacientes. Este Comité solicitó al investigador correspondiente toda la información que considere necesaria para confirmar o descartar el evento. En caso de confirmarse un evento trombótico se obtuvo una muestra de sangre para la determinación del INR y recuento de plaquetas del paciente en ese momento.

4.6. Definiciones

Las definiciones empleadas para este estudio fueron las siguientes:

Trombopprofilaxis: Utilización de un método farmacológico (HNF, HBPM, fondaparinux, acenocumarol) de profilaxis en las 6 semanas anteriores al diagnóstico de TEP.

Hemorragia previa: Aquella clínicamente significativa que se produjo en el mes anterior al diagnóstico de TEP.

Disfunción del ventrículo derecho por angioTC: Los criterios de disfunción de ventrículo derecho (DVD) (como predictor de eventos adversos) por angioTC fueron: $DVD/DVI > 0.9$; o regurgitación de contraste en vena cava inferior. Los clínicos responsables de estos pacientes no recibieron ninguna información radiológica distinta a la del diagnóstico de confirmación de la TEP.

Disfunción ecocardiográfica del ventrículo derecho: Se aceptó la presencia de uno o más de los siguientes criterios ecocardiográficos para definir la DVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho > 30 mm en la ventana paraesternal, o diámetro del ventrículo derecho mayor que el del ventrículo izquierdo en la ventana apical o subcostal, combinado con la ausencia de colapso inspiratorio de la vena cava inferior; o hipoquinesia de la pared libre del ventrículo derecho (110).

Inmovilización médica: Pacientes no quirúrgicos encamados durante 4 o más días por una enfermedad médica en los dos meses anteriores al diagnóstico de TEP.

Cirugía: Definida como aquella cirugía mayor en los dos meses anteriores al diagnóstico de TEP.

Cáncer: Se consideró en los pacientes con una neoplasia activa o tratada en el año previo al diagnóstico de TEP.

Estado mental alterado: Definido como desorientación, letargia, estupor o coma.

Recurrencia tromboembólica: La TEP recurrente se define como la presencia de un nuevo defecto intraluminal o la extensión de un defecto previo en el angioTC de tórax; o la aparición de un nuevo defecto de perfusión de más de un 75% de un segmento en la gammagrafía V/Q. La TVP recurrente se define como la detección de un nuevo segmento venoso no compresible o un incremento de 4 mm o más en el diámetro de un trombo en la ecografía de miembros inferiores (111).

Sangrado mayor: Se definirá como aquel sangrado (112):

- Fatal
- Amenazante para la vida
- Requiere cirugía

- Produce anemia de 2 g/dL de hemoglobina
- Requiere la transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes
- Afecta a algún órgano crítico

4.7. Tratamiento

Los pacientes fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (**HBPM**) a dosis ajustadas al peso del paciente cada 12 o 24 horas durante un mínimo de cinco días. Se inició la administración de antagonistas de la vitamina K junto con la HBPM entre el primer y el tercer día de tratamiento y la HBPM podía ser interrumpida cuando el INR era estable y superior a 2,0. Los pacientes con TEP secundaria a neoplasia activa fueron tratados con HBPM durante los primeros 3 a 6 meses de terapia anticoagulante. La duración de la anticoagulación oral se ajustó a los consensos internacionalmente aceptados. La monitorización de los niveles de INR se realizó de acuerdo con las prácticas locales de cada centro.

4.8. Determinación de la troponina cardiaca I

Se extrajo una muestra de sangre venosa a los pacientes que participaron en el estudio. El Servicio de Bioquímica del Hospital Ramón y Cajal determinó los niveles de troponina cardiaca I (**cTnI**) utilizando un método cuantitativo de inmunoensayo (Abbot, USA). La sensibilidad analítica de este método es de 0.05 ng mL⁻¹, y representa la concentración mínima detectable de cTnI que se puede distinguir de cero. Con este método, definimos que las concentraciones de cTnI > 0.05 ng mL⁻¹ como indicadoras de daño miocárdico (cTnI positiva). Los investigadores no informaron a los clínicos responsables de los pacientes de los resultados de la determinación de cTnI.

4.9. Determinación del péptido natriurético cerebral

El péptido natriurético ventricular o de tipo B (**BNP**) se determinó en muestras de plasma EDTA-K2 por inmunoensayo, en un analizador AxSym (Abbott Diagnostics), con detección por sistema MEIA. Unidades: pg/mL. Normalidad hasta 100. Límite inferior de detección: 0,9. Sensibilidad analítica: 0,45. CV máximo 7,3%.

4.10. Cálculo de las escalas PESI y PESI simplificada

El centro coordinador del estudio usó las variables recogidas de forma prospectiva en el momento del diagnóstico para el cálculo de las escalas PESI (99) y PESI simplificada (103).

4.11. Análisis estadístico

Las variables continuas que no siguieron la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) se expresaron como la mediana con los percentiles 25 y 75, y se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables clínicas categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de la chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

En el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística que incluyó variables seleccionadas en función de la experiencia publicada y de la opinión de expertos. Valoramos la capacidad discriminadora del modelo de riesgo para cada uno de los eventos clínicos mediante el estadístico C, descrito por Harrell y colaboradores (113), y Pencina y D'Agostino (114). El estudio usó la puntuación de Brier para cuantificar el rendimiento global de las predicciones (115), y empleó el remuestreo (*bootstrap*) para calcular los límites exactos del intervalo de confianza (**IC**) del 95% del índice C. Los investigadores evaluaron la calibración del modelo mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, en la que valores < 20 indican buena calibración (116).

Para elaborar las estrategias pronósticas para la identificación de pacientes de riesgo bajo y de riesgo intermedio, se utilizó la técnica de partición recursiva. Esta técnica dividió la cohorte de derivación en subgrupos homogéneos mediante el empleo de los predictores independientes del evento. El proceso de partición se realiza hasta que todos los grupos son homogéneos o contienen menos de 3 eventos. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores

predictivos, y los cocientes de probabilidad para cada estrategia.

Para la ayuda en la estimación individual del riesgo de los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática, los investigadores han desarrollado una calculadora online (la calculadora eStiMaTe: score [S], markers [M], thrombus [T]) disponible www.PEprognosis.org.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación de 0.05, utilizando pruebas bilaterales o con un intervalo de confianza bilateral del 95%. Para el análisis estadístico, empleamos el programa SPSS (versión 19.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Tamaño muestral

Para detectar con un error del 4% y un valor predictivo positivo del angioTC del 15%, se necesitan 307 casos positivos de angioTC. Si asumimos una prevalencia de disfunción del ventrículo derecho del 40% serían necesarios 750 pacientes. Finalmente, con una pérdida de pacientes del 12% el tamaño muestral final será de 850 pacientes.

Con un tamaño muestral de 850 pacientes, y asumiendo la prevalencia de disfunción del ventrículo derecho y la pérdida de pacientes antes descrita, el margen de error en la estimación, en función del valor predictivo positivo del angioTC será:

Valor predictivo positivo	Error
10%	3.3%
15%	4%
20%	4.5%

Con este tamaño muestral estimamos aproximadamente una incidencia de 50 eventos en la población estudiada (muerte y/o recurrencia), por lo que el análisis estadístico multivariado permitirá explorar el valor pronóstico de 5 variables de los pacientes.

4.12. Cohorte de validación

Evaluamos la generalización del modelo de riesgo mediante una validación externa que usó los datos del estudio PREP (117). PREP es un registro observacional francés, prospectivo y multicéntrico que determinó las variables clínicas asociadas a pronóstico en pacientes con TEP aguda sintomática. Este estudio reclutó 570 pacientes de los Servicios de Urgencias de 11 hospitales universitarios. La cohorte de validación incluyó el subgrupo de 529 pacientes normotensos reclutados en el estudio.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción general de la serie

Entre Enero de 2009 y Junio de 2011 se evaluaron 999 pacientes con diagnóstico de TEP aguda sintomática. Se excluyeron del estudio 42 pacientes (4.2%) por inestabilidad hemodinámica. De los 957 pacientes estables hemodinámicamente con TEP se excluyó un 6.8% porque no se pudo realizar un angioTC multidetector (n = 28; 2.9%) o una ecocardiografía transtorácica (n = 37; 3.9%) técnicamente adecuados. Además, se excluyeron 44 pacientes porque no dieron consentimiento informado (n = 21) o por imposibilidad de seguimiento a priori (n = 23). Las características clínicas y la gravedad de estos pacientes no fueron diferentes a las del resto de la serie (**Tabla 5**). La distribución, las características clínicas y la gravedad de los pacientes reclutados según los hospitales participantes se muestran en la **Tabla 6**.

De los 848 pacientes incluidos en el estudio (**Figura 2, Tabla 5**), 416 fueron hombres y 432 mujeres. La mediana de edad fue de 72 años (percentiles 25 a 75, 59 a 80). Se identificó un factor desencadenante del evento trombótico en 491 pacientes (58%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 55-61%) (cáncer 144, inmovilización 167, enfermedad tromboembólica venosa [ETEV] previa 121, viaje aéreo prolongado 28, tratamiento hormonal 49, embarazo 1). De los 848 pacientes, 139 (16%; IC 95%, 14-19%) presentaron valores anormales de cTnI (> 0.05 ng/mL), y 380 (45%; IC 95%, 41-48%) presentaron valores anormales de BNP (> 100 pg/mL). Se objetivó disfunción del ventrículo derecho mediante angioTC de tórax en 533 pacientes (63%; IC 95%, 60-66%), y mediante

ecocardiografía transtorácica en 192 pacientes (23%; IC 95%, 20-25%). El cociente entre el diámetro del ventrículo derecho y el diámetro del ventrículo izquierdo (medido mediante angioTC de tórax) osciló entre 0.5 y 3.25, con una mediana de 1.0 (percentiles 25 a 75, 0.82 a 1.24). Se detectó trombosis venosa profunda (**TVP**) mediante ecografía de miembros inferiores en el 46% de los pacientes incluidos en el estudio (375 de 820 pacientes). La TVP fue proximal en el 98% (368 de 375), distal en el 0.3% (1 de 375), y proximal y distal en el 1.6% (6 de 375) de los pacientes. Se pudo calcular el PESI simplificado (**PESIs**) de forma prospectiva en todos los pacientes del estudio. Trescientos trece pacientes fueron incluidos en el grupo de bajo riesgo (313 de 848, 37%; IC 95%, 34-40%), y 535 en el grupo de alto riesgo (535 de 848, 63%; IC 95%, 60-66%).

Veintiséis pacientes (3.1%; IC 95%, 1.9-4.2%) recibieron tratamiento inicial con heparina no fraccionada (**HNF**). Falleció un 11.5% de los pacientes que recibieron un filtro (3 de 26 pacientes, 11.5%; IC 95%, -0.7-23.8%) y un 4.1% (34 de 822, 4.1%; IC 95%, 2.8-5.5%) de los que no la recibieron. Se insertó un filtro de vena cava inferior en 8 pacientes (0.9%; IC 95%, 0.3-1.6%). Falleció un 12.5% de los pacientes que recibieron un filtro (1 de 8 pacientes, 12.5%; IC 95%, -10.4-35.4%) y un 4.3% (36 de 840, 4.3%; IC 95%, 2.9-5.7%) de los que no lo recibieron (diferencia absoluta 8.2%; IC 95% de la diferencia absoluta, -2.2-49.1%; P = 0.30).

Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

TEP, tromboembolia de pulmón
SU, servicio de urgencias
angioTC, angiotomografía computerizada
ETT, ecocardiográfica transtorácica

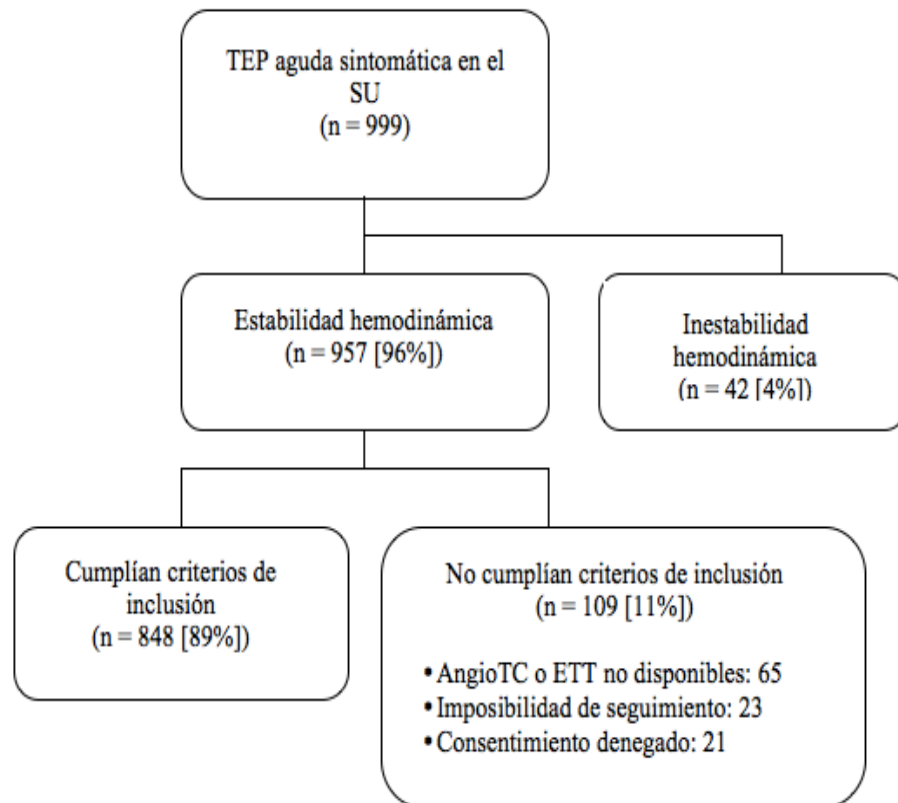


Tabla 5. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	Pacientes, n (%)
Factores demográficos	
Mediana (percentiles 25 a 75) de edad (años)	72 (59 a 80)
Edad > 80 años	184 (22%)
Sexo varón	416 (49%)
Comorbilidad	
Cáncer [†]	144 (17%)
Insuficiencia cardiaca	51 (6.0%)
Enfermedad pulmonar crónica	108 (13%)
Antecedentes ETEV	121 (14%)
Inmovilización [‡]	167 (20%)
Antecedentes de cirugía [§]	89 (10%)
Hallazgos clínicos	
Dolor torácico	128 (15%)
Síncope	410 (48%)
Disnea	680 (80%)
Frecuencia cardiaca \geq 110 latidos/min	176 (21%)
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	34 (4.0%)
Saturación de la hemoglobina por el O ₂ < 90%	185 (22%)
PESI simplificado (103)	
Bajo riesgo	313 (37%)
Alto riesgo	535 (63%)
Pruebas laboratorio	
TVP detectada por ecografía miembros inferiores	375 (46%)
BNP > 100 pg/mL	
cTnI > 0.05 ng/mL	139 (16%)

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; TVP, trombosis venosa profunda; BNP, péptido natriurético cerebral; cTnI, troponina cardiaca I.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]Se definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) \geq 4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

[§]En el mes previo a la TEP.

Tabla 6. Reclutamiento de pacientes en los hospitales del estudio PROTECT

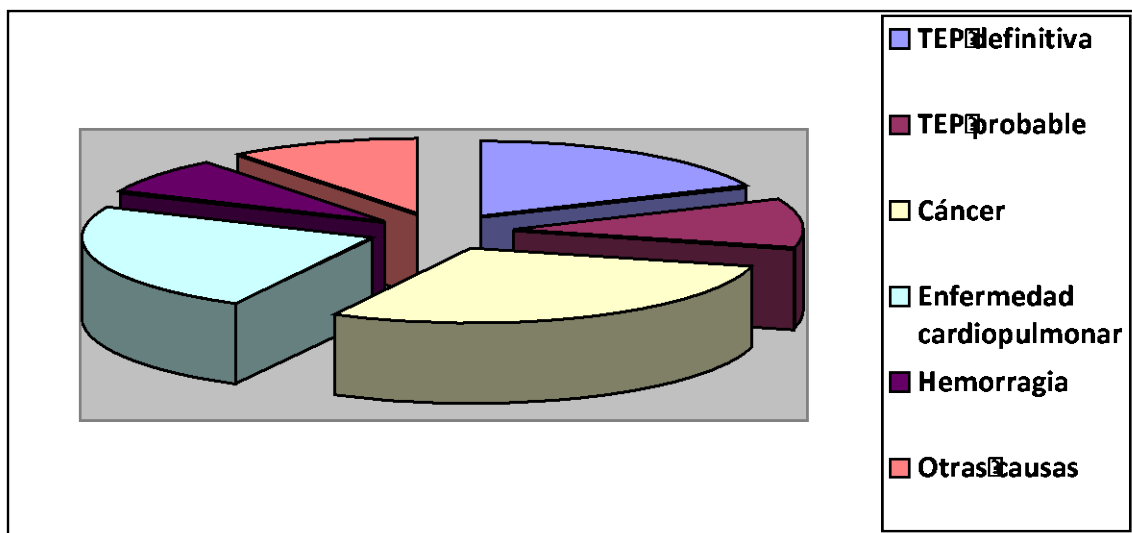
Centro	Características clínicas, %			
	Número de pacientes	Edad > 80 años	Sexo varón	PESIs alto riesgo
Ramón y Cajal, Madrid	294	23	45	67
Txagorritxu, Vitoria	101	17	49	65
San Millán y San Pedro, La Rioja	72	21	53	51
Galdakao, Bilbao	72	19	54	47
Virgen del Rocío, Sevilla	68	5.9	51	50
La Fe, Valencia	58	33	50	76
Xeral Calde, Lugo	40	35	60	70
Sierrallana, Cantabria	36	25	44	75
Parc Taulí, Sabadell	34	26	35	79
San Juan de Dios, Sevilla	34	8.8	62	53
Central Asturias, Oviedo	31	39	55	64
Lozano Blesa, Zaragoza	8	12	50	50

Abreviaturas: PESIs, Pulmonary Embolism Severity Index simplificada.

2. Eventos adversos

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio. Durante el primer mes de seguimiento se produjo un curso clínico complicado en 63 de los 848 pacientes (7.4%; IC 95%, 5.7-9.2%) normotensos con TEP aguda sintomática que participaron en el estudio. El curso clínico complicado se debió a muerte en 38 pacientes, colapso hemodinámico en 28, y recurrencia trombótica no fatal en 1 paciente (Tabla 7). Durante el primer mes después del diagnóstico, fallecieron 38 pacientes (4.5%; IC 95%, 3.1-5.9%). Once de los 38 pacientes (29%; IC 95% 14-43%) fallecieron por TEP definitivo (n = 7) o probable (n = 4), y 27 (71%; IC 95%, 57-86%) fallecieron por otras causas (cáncer 11, enfermedad cardiopulmonar 9, hemorragia 3, otras causas 4) (Figura 3). La concordancia en la adjudicación de las muertes fue muy buena ($\kappa = 0.84$).

Figura 3. Causas de muerte durante el primer mes de tratamiento



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón.

Tabla 7. Curso complicado durante los primeros 30 días en la cohorte de derivación de pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática

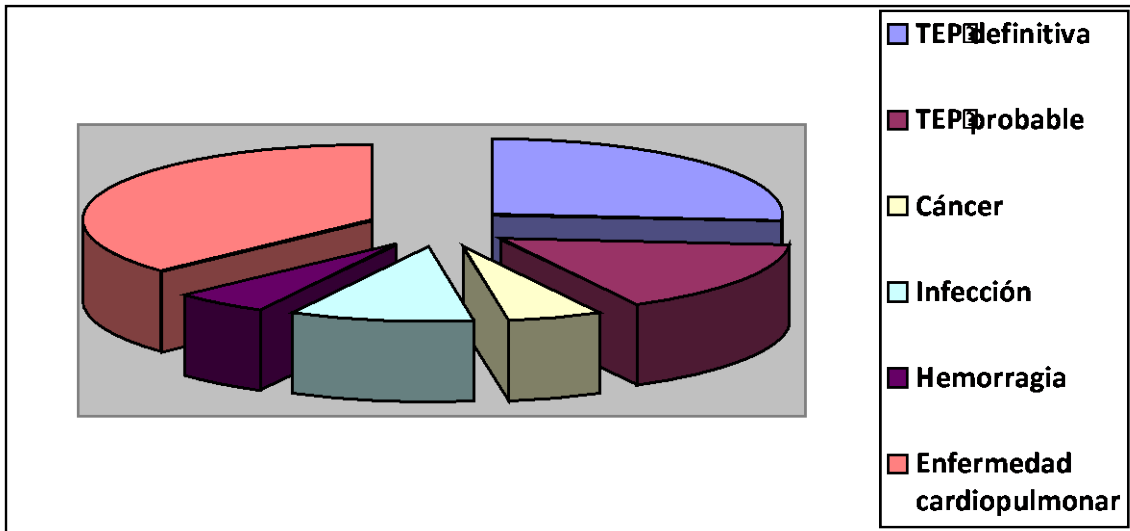
Eventos	Pacientes, n (%)
PROTECT N = 848	
Curso complicado*	63 (7.4%)
Muerte por todas las causas	38 (4.5%)
Muerte por TEP	11 (1.3%)
Colapso hemodinámico**	28 (3.3%)
TEP recurrente no fatal	1 (0.1%)

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón.

*Definido como mortalidad por todas las causas, o colapso hemodinámico, o TEP recurrente; los pacientes pueden presentar simultáneamente más de un evento que cumpla la definición de curso complicado.

**Definido como al menos uno de los siguientes: tensión arterial sistólica <90 mm Hg durante al menos 15 minutos, necesidad de drogas vasoactivas por hipotensión arterial o shock, necesidad de fibrinólisis, necesidad de intubación orotraqueal, o necesidad de resucitación cardiopulmonar.

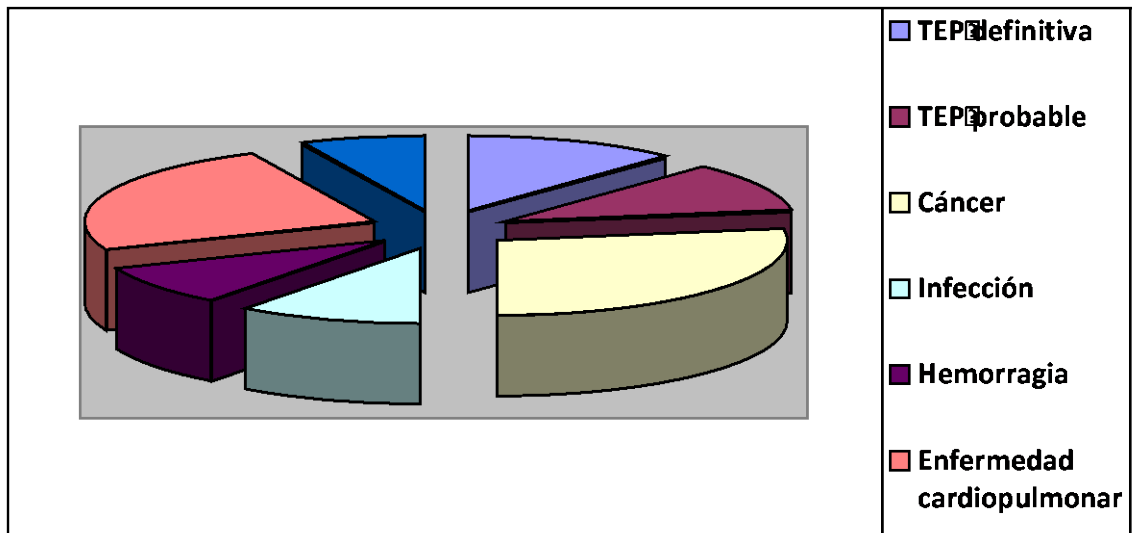
Diecinueve pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria (2.2%; IC 95%, 1.2-3.2%). Ocho de ellos (8 de 19, 42%; IC 95% 20-64%) fallecieron de TEP definitivo o probable, mientras que 11 fallecieron de otras causas (enfermedad cardiopulmonar 7, infección 2, cáncer 1, hemorragia 1) (**Figura 4**).

Figura 4. Causas de muerte durante la estancia hospitalaria

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento de la TEP, fallecieron 58 pacientes (6.8%; IC 95%, 5.1-8.5%). Trece de los 58 pacientes fallecieron de TEP definitivo o probable (22%; IC 95%, 12-33%), y 45 de los 58 (78%; IC 95%, 67-88%) fallecieron por otras causas (cáncer 16, enfermedad cardiopulmonar 14, infección 6, hemorragia 5, otras causas 4) (**Figura 5**).

Figura 5. Causas de muerte durante los primeros 7 días de tratamiento



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón.

La **Tabla 6** muestra las características clínicas de los pacientes que fallecieron por la TEP (definitiva o probable), comparadas con las de los pacientes que fallecieron por otras causas durante el primer mes de seguimiento. Cuando se compararon con los pacientes que fallecieron por causas distintas a la TEP, los pacientes que fallecieron por la TEP presentaron una menor frecuencia de diagnóstico de cáncer, y más frecuentemente TVP asociada y daño miocárdico, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

Tabla 6. Características clínicas de los 38 pacientes que fallecieron durante el primer mes de seguimiento

Característica	Muerte por TEP (n = 11)	Muerte no debida a TEP (n = 27)	P
Factores demográficos			
Mediana (percentiles 25 a 75) de edad (años)	84 (78 a 86)	78 (66 a 83)	0.13
Edad > 80 años	8 (73%)	11 (41%)	0.16
Sexo varón	3 (34%)	15 (55%)	0.42
Comorbilidad			
Cáncer [†]	0 (0%)	13 (48%)	0.01
Insuficiencia cardiaca	2 (18%)	2 (7.4%)	0.70
Enfermedad pulmonar crónica	4 (36%)	5 (18%)	0.44
Antecedentes ETEV	2 (18%)	2 (7.4%)	0.70
Inmovilización [‡]	4 (36%)	10 (37%)	0.76
Antecedentes cirugía [§]	0 (0%)	3 (11%)	0.63
Hallazgos clínicos			
Frecuencia cardiaca \geq 110 latidos/min	5 (45%)	6 (22%)	0.30
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	1 (9.1%)	2 (7.4%)	0.63
Saturación de la hemoglobina por el O ₂ < 90%	3 (34%)	11 (41%)	0.97
PESI simplificado (103)			
Bajo riesgo	1 (9.1%)	0 (0%)	0.65
Pruebas de laboratorio			
TVP detectada por ecografía de miembros inferiores	9 (82%)	13 (48%)	0.12
BNP > 100 pg/mL	8 (73%)	18 (67%)	0.98
cTnl > 0.1 ng/mL	5 (45%)	5 (18%)	0.19

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; TVP, trombosis venosa profunda; BNP, péptido natriurético cerebral; cTnl, troponina cardiaca I.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]Se definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) \geq 4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

[§]En el mes previo a la TEP.

3. Elaboración del modelo pronóstico

En el análisis univariable, la disfunción ecocardiográfica del ventrículo derecho (razón de probabilidad [OR] 2.62; IC 95%, 1.54 a 4.45; $P < 0.001$), una determinación elevada de cTnI (OR 2.84; IC 95%, 1.62 a 4.98; $P < 0.001$), una determinación elevada de BNP (OR 3.21; IC 95%, 1.80 a 5.73; $P < 0.001$), la TVP concomitante (OR 1.84; IC 95%, 1.08 a 3.12; $P = 0.02$), un PESI simplificado elevado (OR 7.49; IC 95%, 2.97 a 18.88; $P < 0.001$), y la inmovilización (OR 2.02; IC 95%, 1.15 a 3.53; $P = 0.01$) en el momento del diagnóstico predijeron un curso complicado durante el seguimiento (**Tabla 7**).

El análisis multivariable demostró que una determinación elevada de cTnI (ORadj 1.96; IC 95%, 1.06 a 3.63; $P = 0.03$), una determinación elevada de BNP (ORadj 2.12; IC 95%, 1.13 a 3.99; $P = 0.02$), la TVP concomitante (ORadj 2.08; IC 95%, 1.19 a 3.65; $P = 0.01$), y un PESI simplificado elevado (ORadj 5.62; IC 95%, 2.19 a 14.45; $P < 0.001$) predijeron de forma independiente un curso clínico complicado (**Tabla 8**). El análisis de regresión logística no demostró una asociación estadísticamente significativa entre la disfunción del ventrículo derecho (determinada por ecocardiografía transtorácica o por angioTC de tórax multidetector) y el evento de mal pronóstico considerado

Tabla 7. Predictores de curso clínico complicado en el análisis univariable

<i>Factor de riesgo</i>	<i>OR no ajustada (IC 95%)</i>	<i>P</i>
Edad, por año	1.01 (0.99-1.03)	0.17
Sexo varón	0.82 (0.49-1.37)	0.45
cTnl > 0.05 ng/mL	2.84 (1.62-4.98)	< 0.001
BNP > 100 pg/mL	3.21 (1.80-5.73)	< 0.001
Disfunción VD (ecocardiograma)	2.62 (1.54-4.45)	< 0.001
Disfunción VD (TCMD)	1.29 (0.75-2.24)	0.36
TVP concomitante	1.84 (1.08-3.12)	0.02
PESI simplificado > 0 puntos	7.49 (2.97-18.88)	< 0.001
Disnea	2.05 (0.92-4.59)	0.08
Dolor torácico	0.73 (0.43-1.23)	0.24
Síncope	0.93 (0.45-1.93)	0.85
Cáncer [†]	1.75 (0.96-3.18)	0.07
Cirugía reciente [‡]	0.56 (0.20-1.57)	0.27
Inmovilización ^γ	2.02 (1.15-3.53)	0.01

Abreviaturas: RR, razón de riesgo; IC, intervalo de confianza; cTnl, troponina cardiaca I; BNP, péptido natriurético cerebral; VD, ventrículo derecho; TCMD, angioTC multidetector; TVP, trombosis venosa profunda; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]En el mes previo a la TEP.

^γSe definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) ≥4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

Tabla 8. Predictores de curso clínico complicado en el análisis multivariable

<i>Factor de riesgo</i>	<i>OR ajustada (IC 95%)</i>	<i>P</i>
Edad, por año	-	-
Sexo varón	-	-
cTnl > 0.05 ng/mL	1.96 (1.06-3.63)	0.03
BNP > 100 pg/mL	2.12 (1.13-3.99)	0.02
Disfunción VD (ecocardiograma)	-	-
Disfunción VD (TCMD)	-	-
TVP concomitante	2.08 (1.19-3.65)	0.01
PESI simplificado > 0 puntos	5.62 (2.19-14.45)	< 0.001
Disnea	-	-
Dolor torácico	-	-
Síncope	-	-
Cáncer [†]	-	-
Cirugía reciente [‡]	-	-
Inmovilización ^γ	-	-

Abreviaturas: RR, razón de riesgo; IC, intervalo de confianza; cTnl, troponina cardiaca I; BNP, péptido natriurético cerebral; VD, ventrículo derecho; TCMD, angioTC multidetector; TVP, trombosis venosa profunda; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]En el mes previo a la TEP.

^γSe definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) ≥4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

El modelo final, que incluyó la escala PESI simplificada, la cTnl, el BNP y la ecografía de miembros inferiores, tuvo una capacidad predictiva buena (**Tabla 9**). Para la cohorte de derivación de 848 pacientes, el área bajo la curva ROC fue de 0.75 (IC 95%, 0.69–0.80), y la puntuación de Brier fue 0.06 (**Figura 6**). El exceso de optimismo, que es la tendencia del modelo a predecir mejor en la cohorte de derivación, fue bajo. El área bajo la curva validada internamente y la puntuación de Brier fueron de 0.73 y 0.07, respectivamente. El modelo final estaba bien calibrado (prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow 0.75; P = 0.99). Cuando sólo se consideró la muerte por todas las causas, el área bajo la curva ROC fue de 0.76 (IC 95%, 0.70–0.82).

Tabla 9. Modelo pronóstico para pacientes normotensos con tromboembolia de pulmón

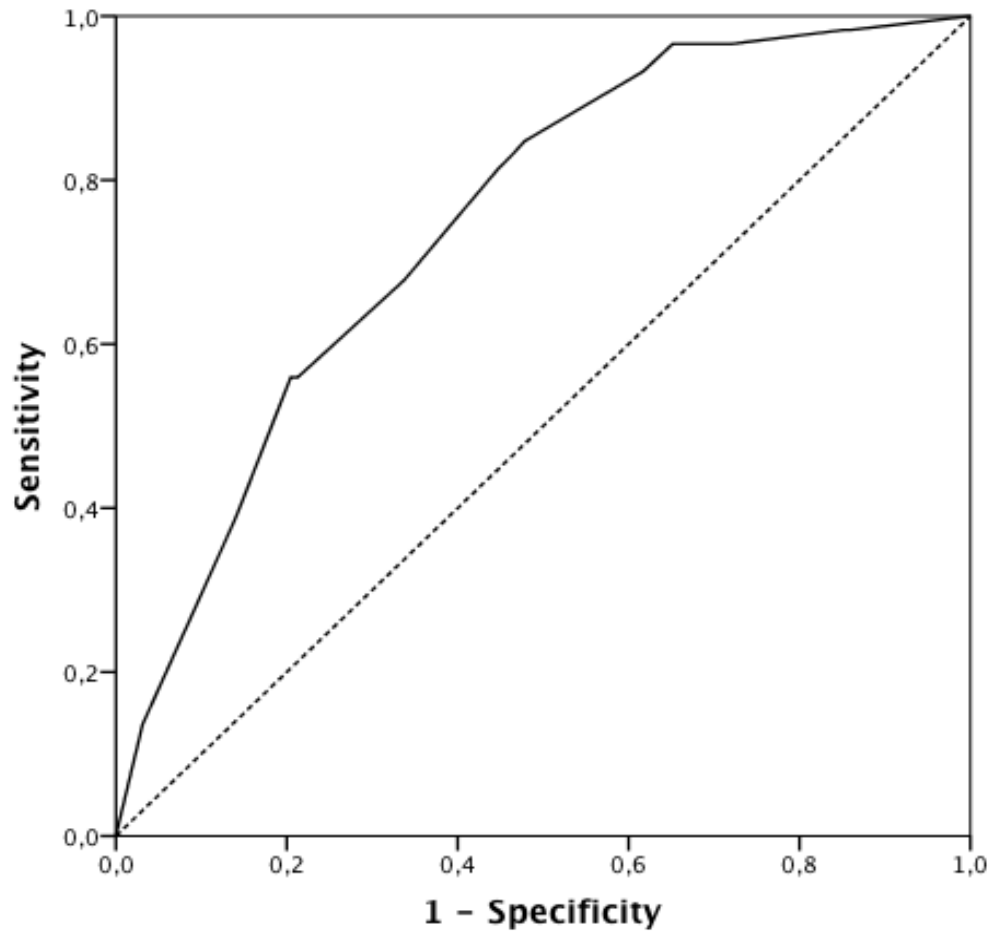
Predictor	Puntos		
PESI simplificada de alto riesgo	3		
BNP elevado	2		
cTnl elevada	1		
TVP concomitante	1		

Estadio	I	II	III
Puntos	0-1	2-6	> 6
Pacientes, %	26.0	70.3	3.7
Complicaciones a 30 días, %	0.9	8.9	25.8

Los puntos correspondientes a cada variable se suman para obtener una puntuación total (rango, 0–7). La puntuación clasifica a los Pacientes en los estadios I (0–1 puntos), estadio II (2-6 puntos), o estadio III (> 6 puntos).

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; ; BNP, péptido natriurético cerebral; cTnl, troponina cardíaca I; TVP, trombosis venosa profunda.

Figura 6. Área bajo la curva ROC para un curso complicado a 30 días con el modelo de riesgo.



ABC (estadístico C) 0.75, IC 95%, 0.69 a 0.80, $P < 0.001$

Abreviaturas: ABC, área bajo la curva.

4. Identificación de las estrategias pronósticas

A partir de las variables asociadas de forma independiente al evento en el modelo pronóstico, utilizamos una técnica de partición recursiva para generar una estrategia pronóstica para la identificación de pacientes normotensos con TEP y riesgo bajo de complicaciones, y otra estrategia para la identificación de pacientes con TEP y riesgo intermedio de complicaciones. Para la identificación de los pacientes de bajo riesgo, el programa generó una estrategia que incluía la escala PESI simplificada y la determinación de BNP. La combinación de un PESI simplificado de 0 puntos y un BNP <100 pg/mL identificó 216 pacientes de bajo riesgo (25% del total de la cohorte); sólo 2 pacientes (0.9%; IC 95%, 0-2.2%) presentaron un curso clínico complicado durante el seguimiento, y ninguno de ellos falleció (**Figura 7, A**). Por lo tanto, esta estrategia demostró una sensibilidad (97%; IC 95%, 88-99%) y un valor predictivo negativo (99%; IC 95%, 96-100%) excelentes. En este grupo, ninguno de los 12 pacientes (12/216; 5.6%; IC 95%, 2.5-8.6%) con disfunción ecocardiográfica del ventrículo derecho presentó un curso clínico complicado durante el seguimiento.

Para la identificación de los pacientes de riesgo intermedio, el programa generó una estrategia que incluyó las 4 variables del modelo predictivo (cTnI, BNP, PESI simplificado y ecografía de miembros inferiores) (**Figura 7, B**). La combinación de estas variables demostró el valor predictivo positivo mayor para la predicción de un curso clínico complicado durante el seguimiento (25.8%; IC 95%, 10.4-41.2%).

Figura 7. Análisis de partición recursiva para los 848 pacientes de la cohorte PROTECT

BNP, péptido natriurético cerebral

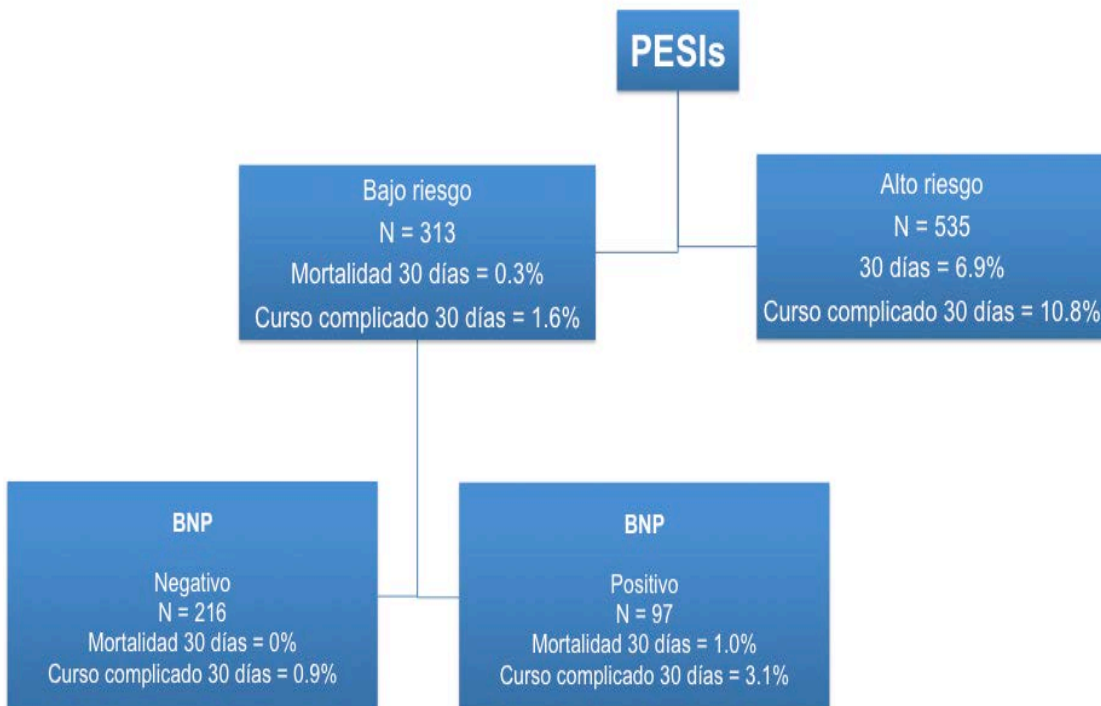
CCUS, ecografía de miembros inferiores

TVP, trombosis venosa profunda

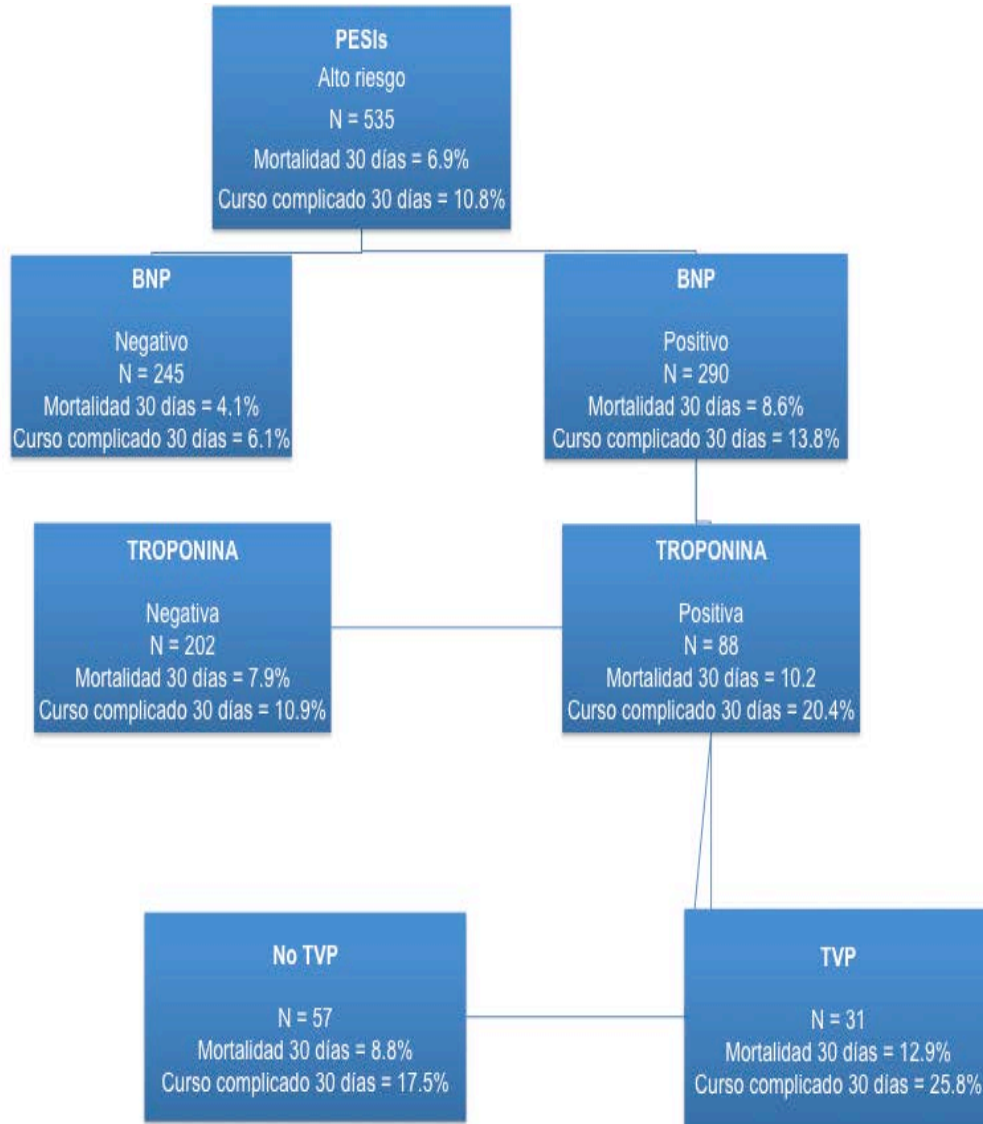
*Variables forzadas en el modelo

Las probabilidades predichas para las combinaciones que no aparecen en el algoritmo están disponibles en www.PErisk.org

A)



B)



5. Validación externa

Entre Enero de 2006 y Mayo de 2007 se evaluaron 981 pacientes con diagnóstico de TEP aguda sintomática para su inclusión en el estudio PREP. Se excluyeron 342 pacientes (35%) y 47 no dieron consentimiento informado. Además, se excluyeron 22 pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico en el momento del diagnóstico de TEP. Para esta validación se incluyeron 529 pacientes normotensos de la cohorte PREP (117).

De los 529 pacientes incluidos en el estudio de validación (**Tabla 10**), 246 fueron hombres y 283 mujeres. La mediana de edad fue de 68 años (percentiles 25 a 75, 52 a 78). Los pacientes de la cohorte PREP eran más jóvenes, y presentaban menos comorbilidad (inmovilización, enfermedad pulmonar crónica) y menos signos de gravedad clínica (síncope, taquicardia, hipoxemia, hipotensión) que los pacientes de la cohorte PROTECT (**Tabla 10**). De los 529 pacientes, 132 (25%; IC 95%, 21-29%) presentaron valores anormales de cTnl (> 0.05 ng/mL), y 219 (41%; IC 95%, 37-46%) presentaron valores anormales de BNP (> 100 pg/mL). Se objetivó disfunción del ventrículo derecho mediante ecocardiografía transtorácica en 37 pacientes (7.0%; IC 95%, 4.8-9.2%). Se pudo calcular el PESI simplificado de forma retrospectiva en todos los pacientes de la cohorte PREP. Trescientos trece pacientes fueron incluidos en el grupo de bajo riesgo (265 de 529, 50%; IC 95%, 46-54%), y 264 en el grupo de alto riesgo (264 de 529, 50%; IC 95%, 46-54%).

Tabla 10. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio de validación

	Cohorte de derivación PROTECT N = 848	Cohorte de validación PREP N = 529
Características clínicas, n (%)		
Mediana (percentiles 25 a 75) de edad (años)	72 (59-80)	68 (52-78)
Edad > 80 años	184 (22%)	98 (19%)
Sexo varón	416 (49%)	246 (47%)
Factores de riesgo, n (%)		
Cáncer [†]	144 (17%)	77 (15%)
Cirugía reciente [‡]	89 (10%)	59 (11%)
Antecedentes de ETEV	121 (14%)	134 (25%)
Inmovilización [¥]	167 (20%)	18 (3%)
Enfermedades concomitantes, n (%)		
Enfermedad pulmonar crónica	108 (13%)	33 (6%)
Insuficiencia cardíaca	51 (6.0%)	25 (5%)
Síntomas y signos, n (%)		
Síncope	128 (15%)	25 (5%)
Dolor torácico	410 (48%)	255 (48%)
Disnea	680 (80%)	423 (80%)
Frecuencia cardíaca \geq 110/minuto	176 (21%)	68 (13%)
Saturación de la hemoglobina por el O ₂ (SaO ₂) < 90%	185 (22%)	35 (6.6%)
TAS < 100 mm Hg	34 (4.0%)	6 (1.1%)
PESI simplificada (103)		
Riesgo bajo	313 (37%)	265 (50%)
Riesgo alto	535 (63%)	264 (50%)
Ecocardiografía y biomarcadores cardíacos, n (%)		
DVD (ecocardiograma)	192 (23%)	37 (7%)
BNP > 100 pg/mL	380 (45%)	219 (41%)
cTnl > 0.05 ng/mL	139 (16%)	132 (25%)
Tratamiento		
Filtro de vena cava inferior	8 (0.9%)	22 (4.1%)

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; TAS, tensión arterial sistólica; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; DVD, disfunción de ventrículo derecho; BNP, péptido natriurético cerebral; cTnl, troponina cardíaca I.

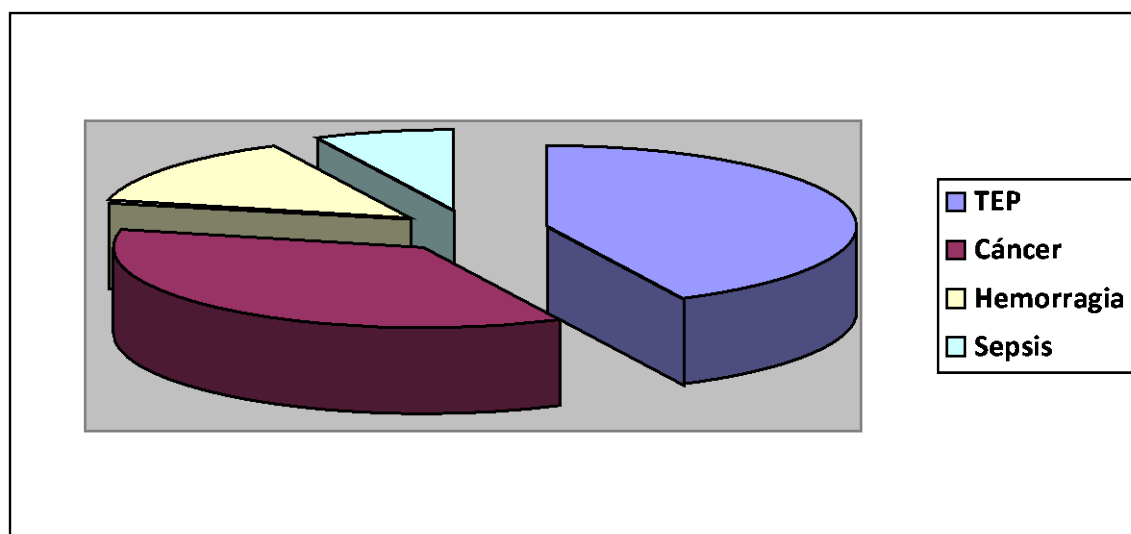
†Activo o en tratamiento en el último año.

‡Se definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) ≥ 4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

*En los 2 meses previos a la TEP.

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes incluidos en la cohorte PREP. Durante el primer mes de seguimiento se produjo un curso clínico complicado en 24 de los 529 pacientes (4.5%; IC 95%, 2.8-6.3%) normotensos con TEP aguda sintomática que participaron en el estudio. El curso clínico complicado se debió a muerte en 14 pacientes, colapso hemodinámico en 14, y recurrencia trombótica no fatal en 4 paciente (**Tabla 11**). Durante el primer mes después del diagnóstico, fallecieron 14 pacientes (2.6%; IC 95%, 1.3-4.0%). Seis de los 14 pacientes (43%; IC 95% 17-69%) fallecieron por TEP definitivo o probable, y 8 (57%; IC 95%, 31-83%) fallecieron por otras causas (cáncer 5, hemorragia 2, sepsis 1) (**Figura 8**).

Figura 8. Causas de muerte durante el primer mes de tratamiento en la cohorte PREP



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón.

El estadístico C del modelo pronóstico fue 0.85 (IC 95%, 0.77-0.93) en la cohorte de validación externa. Para la mortalidad por todas las causas, el estadístico C fue 0.83 (IC 95%, 0.72-0.94). La combinación de una escala clínica (PESI simplificada) de bajo riesgo y un marcador de disfunción ventricular derecha (péptido natriurético atrial) normal identificó un 36% (193/529) de pacientes con bajo riesgo de eventos adversos, y el porcentaje de complicaciones a 30 días en este grupo fue de 0%, comparado con el 7.1% (IC 95%, 4.4-9.9%) en el grupo de alto riesgo. En la cohorte de validación PREP, el valor predictivo negativo del modelo fue de 100% y el cociente de probabilidad negativo de 0. En la cohorte de validación externa, la combinación de todas las variables pronósticas tuvo un valor predictivo positivo de complicaciones a 30 días de 21.2% (7/33; 21.2%; IC 95%, 9.0-38.9%).

Tabla 11. Curso complicado durante los primeros 30 días en las cohortes de derivación y validación de pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática

Eventos	Pacientes, n (%)
PROTECT	
N = 848	
Curso complicado*	63 (7.4%)
Muerte por todas las causas	38 (4.5%)
Muerte por TEP	11 (1.3%)
Colapso hemodinámico**	28 (3.3%)
TEP recurrente no fatal	1 (0.1%)
PREP	
N = 529	
Curso complicado*	24 (4.5%)
Muerte por todas las causas	14 (2.6%)
Muerte por TEP	6 (1.1%)
Colapso hemodinámico**	14 (2.6%)
TEP recurrente no fatal	4 (0.7%)

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón.

*Definido como mortalidad por todas las causas, o colapso hemodinámico, o TEP recurrente; los pacientes pueden presentar simultáneamente más de un evento que cumpla la definición de curso complicado.

**Definido como al menos uno de los siguientes: tensión arterial sistólica <90 mm Hg durante al menos 15 minutos, necesidad de drogas vasoactivas por hipotensión arterial o shock, necesidad de fibrinólisis, necesidad de intubación orotraqueal, o necesidad de resucitación cardiopulmonar.

6. Calculadora electrónica

A partir de las variables asociadas de manera independiente al evento de mal pronóstico considerado, la doctorando ha desarrollado una calculadora electrónica disponible en <http://taiss.net/dext/esti/v10/1052/> (**Figura 9, A**).

Los clínicos que hagan uso de esta calculadora deben introducir de manera obligada los datos clínicos para el cálculo de la escala PESIs (**Figura 9, B**). La información sobre la presencia o ausencia de TVP, y los valores de BNP y cTnI son opcionales. En función de la información introducida, la calculadora estima de forma automática el riesgo de un curso clínico complicado para el paciente concreto (**Figura 9, C y D**).

Figura 9. Calculadora eSTiMate para la estratificación pronóstica de pacientes normotensos con tromboembolia de pulmón

A)

estimate[®] calculator

estimate[®] [Instructions](#) [Publications](#) [Copyright](#)

! This calculator is not suitable for hemodynamically unstable patients with PE

sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index) No Yes

Age > 80 years	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
History of cancer	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
History of chronic cardiopulmonary disease	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heart rate \geq 110 beats/min	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Systolic blood pressure < 100 mmHg	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arterial oxyhemoglobin saturation < 90 %	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

sPESI value: 0 Unknown No Yes

Cardiac troponin > 0.05 ng/mL	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brain natriuretic peptide > 100 pg/mL	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deep vein thrombosis by CCUS	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Risk of 30-day mortality: 0.3 %

Risk of 30-day complicated course: 1.6 %

FUENTE
Fundación para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España

PI SEPAR de TEP

Supported by an educational grant from RIETE

Hospital Universitario Ramón y Cajal
SaludMadrid Comunidad de Madrid

Web design and programming by TAISS

B)

estimate[®]
calculator

estimate[®]
Instructions
Publications
Copyright

i This calculator is not suitable for hemodynamically unstable patients with PE


sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)	No	Yes
Age > 80 years	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
History of cancer	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
History of chronic cardiopulmonary disease	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heart rate \geq 110 beats/min	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Systolic blood pressure < 100 mmHg	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arterial oxyhemoglobin saturation < 90 %	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

sPESI value: 0


	Unknown	No	Yes
Cardiac troponin > 0.05 ng/mL	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brain natriuretic peptide > 100 pg/mL	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deep vein thrombosis by CCUS	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Risk of 30-day mortality: 0.2 %


Risk of 30-day complicated course: 0.8 %



FUENTE
Fundación para el Estudio
de la Enfermedad Tromboembólica en España



Supported by an educational
grant from RIETE



**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**
SaludMadrid Comunidad de Madrid

Web design and programming by TAISS

c)

estimate[®]
calculator

estimate[®]
Instructions
Publications
Copyright

i This calculator is not suitable for hemodynamically unstable patients with PE


sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)	No	Yes
Age > 80 years	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
History of cancer	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
History of chronic cardiopulmonary disease	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Heart rate \geq 110 beats/min	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Systolic blood pressure < 100 mmHg	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arterial oxyhemoglobin saturation < 90 %	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

sPESI value: 2


	Unknown	No	Yes
Cardiac troponin > 0.05 ng/mL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Brain natriuretic peptide > 100 pg/mL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Deep vein thrombosis by CCUS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Risk of 30-day mortality: 13.7 %


Risk of 30-day complicated course: 27.0 %




FUENTE
Fundación para el Estudio
de la Enfermedad Tromboembólica en España



Supported by an educational
grant from RIETE



PII SEDAR
de TEP




Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comunidad de Madrid

Web design and programming by **TAISS**

D)

estimate[®]
calculator


Instructions
Publications
Copyright

i This calculator is not suitable for hemodynamically unstable patients with PE


sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)	No	Yes
Age > 80 years	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
History of cancer	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
History of chronic cardiopulmonary disease	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heart rate \geq 110 beats/min	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Systolic blood pressure < 100 mmHg	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arterial oxyhemoglobin saturation < 90 %	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

sPESI value: 2


	Unknown	No	Yes
Cardiac troponin > 0.05 ng/mL	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brain natriuretic peptide > 100 pg/mL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Deep vein thrombosis by CCUS	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Risk of 30-day mortality: 6.4 %


i **Risk of 30-day complicated course: 8.3 %**




FUENTE
Fundación para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España



Supported by an educational grant from RIETE





Hospital Universitario Ramón y Cajal
Comunidad de Madrid

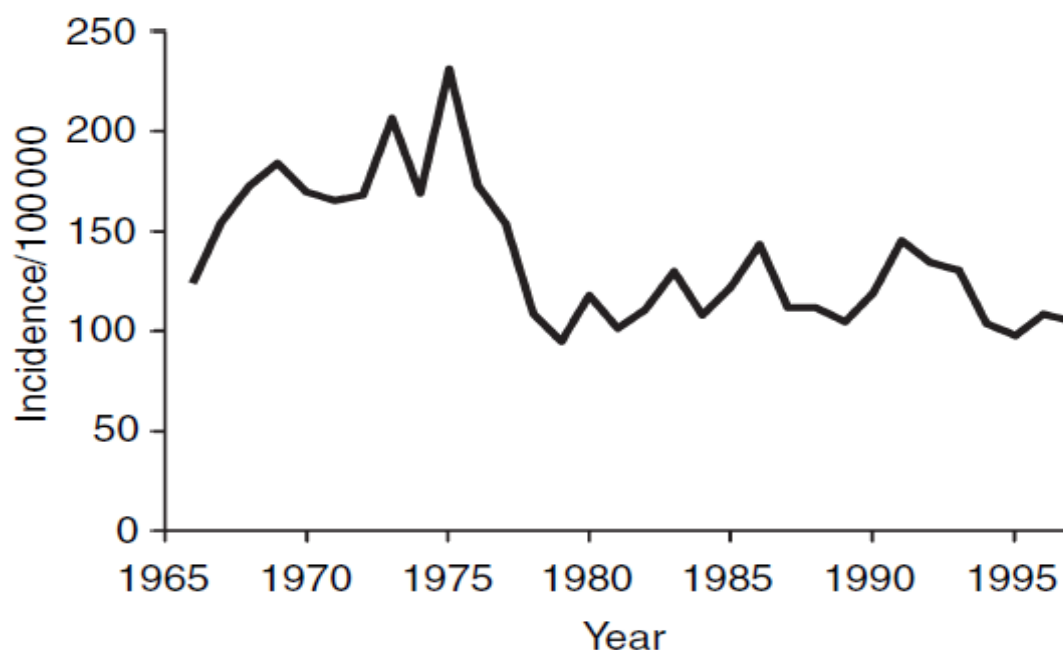
Web design and programming by TAISS

6. DISCUSIÓN

6.1. La tromboembolia de pulmón como problema sanitario

La enfermedad tromboembólica venosa (**ETV**), referida tanto a la trombosis venosa profunda (**TVP**) como a la embolia de pulmón (**TEP**), presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones de Europa del Norte entre 1.6 y 1.8 por cada 1,000 habitantes (33, 34) (**Figura 10**). Los datos españoles (53), junto con la extrapolación de los datos publicados en Estados Unidos y Gran Bretaña, nos permiten estimar para España unas cifras de incidencia de TVP en unos 500,000 casos anuales, de los que unos 60,000 evolucionarían a TEP, generando unos 50,000 ingresos hospitalarios. Aproximadamente 40 pacientes desarrollarían hipertensión pulmonar y se producirían unas 19,000 muertes anuales, la gran mayoría sin llegar a diagnosticarse en vida (54). En los casos no tratados, la TVP y la TEP pueden seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% y el 26% de los casos respectivamente (47, 48). Con el tratamiento convencional anticoagulante, estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable (49, 50) y producen la muerte aproximadamente en el 5% de la población general. Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es cuatro a seis veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado. Sin embargo, la trombosis recurrente tardía y los síndrome posttrombóticos suponen un problema significativo, con incidencias acumuladas a los 5 años de un 25% y un 30% respectivamente (51, 118).

Figura 10. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en el condado de Olmsted, MN, 1966-1997



La enfermedad tromboembólica venosa supone un importante problema de salud por su elevada morbimortalidad. Sin embargo, sólo una de cada tres muertes por embolia pulmonar se diagnostica antes del fallecimiento (55-57), lo que quiere decir que estamos ante una enfermedad difícil de diagnosticar. La embolia pulmonar es siempre una complicación de la trombosis venosa profunda que se caracteriza por ser un proceso dinámico con síntomas comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias, cambiante e incluso autolimitado en el proceso de pocas horas y en ocasiones asintomático, que puede afectar a la población sana, pero también con frecuencia, a los pacientes previamente enfermos, lo que dificulta aún más el diagnóstico. La enfermedad tromboembólica venosa no sólo se infradiagnostica sino que también se

sobrediagnostica. La clínica inespecífica, la variable sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y la frecuente falta de disponibilidad de éstas nos obliga, en muchas ocasiones, a tomar la decisión de iniciar el tratamiento sin haber conseguido un diagnóstico seguro, que no siempre se confirma en la autopsia (58). A su vez, la terapia es motivo de complicaciones por hemorragias mayores de un 1 a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1000 (59), y además deben aplicarse precozmente, ya que si bien la mayoría de los fallecimientos se producen en las primeras horas sin apenas dar tiempo a iniciar el tratamiento ni a poner en marcha el proceso diagnóstico (54), el resto se debe a nuevas embolias pulmonares del mismo territorio venoso que el primer episodio.

La TEP es una enfermedad infradiagnosticada. La actividad asistencial de la Unidad de TEP ha supuesto un incremento lineal del diagnóstico de esta enfermedad (**Figura 11**). La incidencia de TEP en el año 2010 se aproxima a la incidencia estimada por el Estudio Epidemiológico Español de ETEV. Simultáneamente, la estancia hospitalaria media de los pacientes con diagnóstico de TEP atendidos por la Unidad es de 5.1 días. La media de estancia de todos los pacientes diagnosticados de TEP en el Hospital Ramón y Cajal es de 11.1 días. Como se observa en la **Figura 12**, la estancia media de los pacientes diagnosticados de TEP en la Comunidad de Madrid es estadísticamente similar a los resultados del Hospital Ramón y Cajal, y significativamente superior a la de los pacientes atendidos por la Unidad de TEP.

Figura 11. Incidencia anual de tromboembolia de pulmón aguda sintomática en el Hospital Ramón y Cajal durante el período de estudio

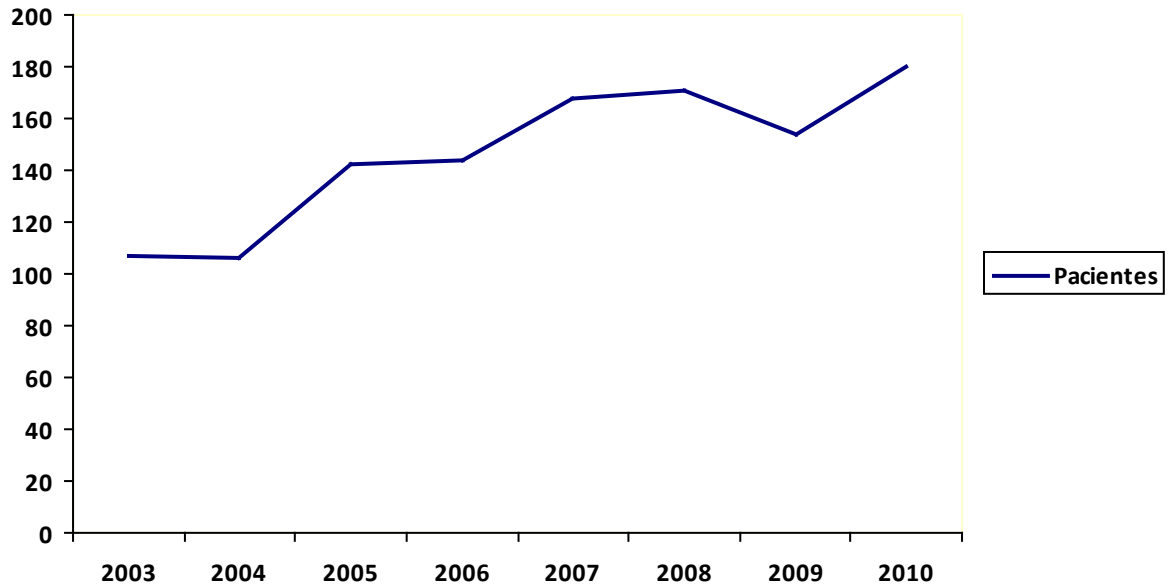
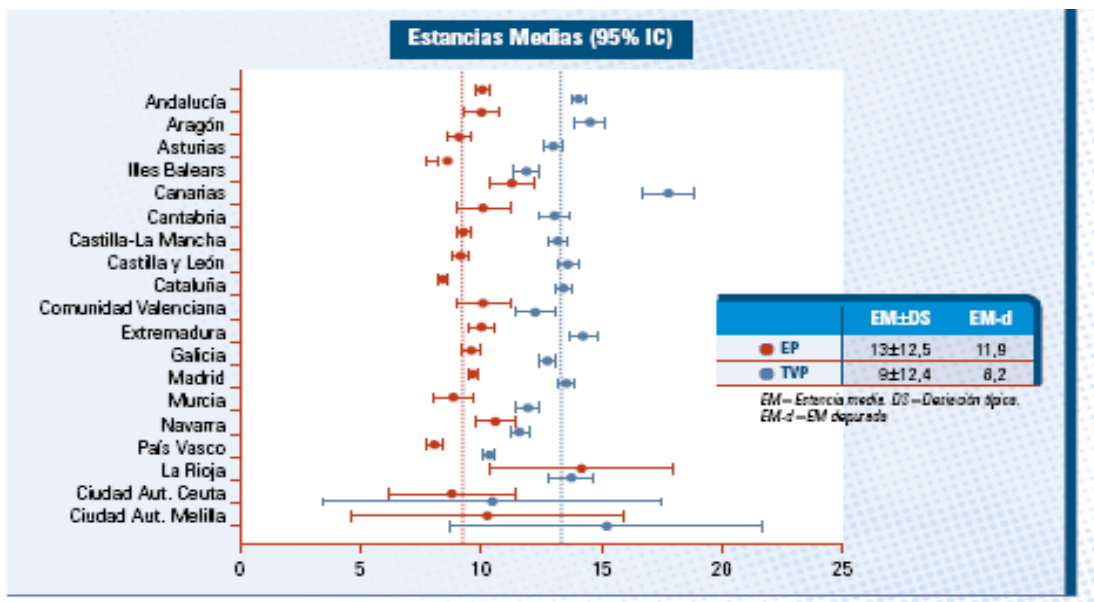


Figura 12. Estancias medias de ETEV por Comunidades Autónomas

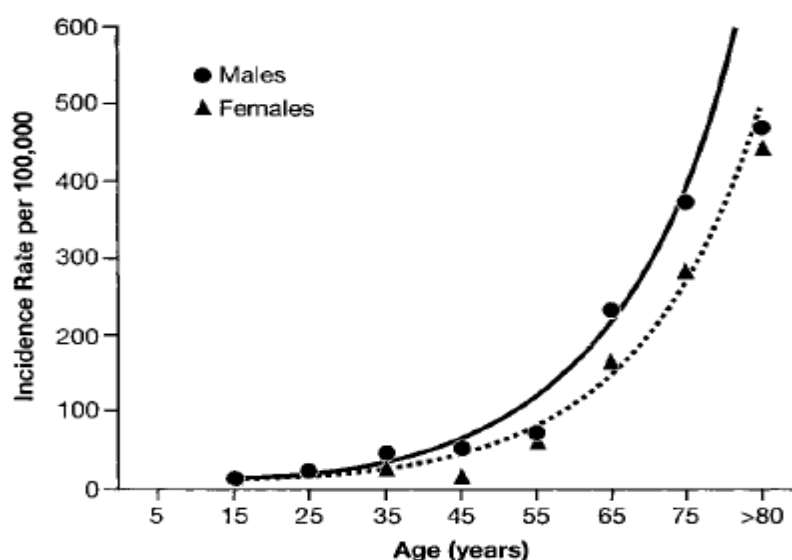


En los últimos 10 a 15 años se ha producido una disminución progresiva de los casos confirmados de TEP entre los casos sospechados, particularmente en Estados Unidos (119). En los primeros ensayos clínicos que demostraron la eficacia de la heparina en pacientes con ETEV, la prevalencia de TEP diagnosticada mediante arteriografía fue de un 50% (120). En el estudio PIOPED la prevalencia fue de un 30% (107), y más recientemente la prevalencia ha disminuido hasta el 20% en Europa (121), y a menos del 10% (122) e incluso del 5% en algunos estudios de América del Norte (123). En nuestra serie, se realizó un diagnóstico objetivo en el 22% de los pacientes en los que se sospechó la enfermedad. Por tanto, los datos de incidencia y prevalencia de TEP de la serie estudiada sugieren que este estudio ha utilizado una muestra representativa y no sesgada de pacientes con TEP aguda sintomática.

6.2. Características generales de la serie

La mediana de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de 72 años, similar a la de los pacientes incluidos en los registros de pacientes consecutivos con TEP (124-126). En el estudio ICOPER, el 49% de los pacientes tenían una edad entre los 60 y los 79 años (123). El 68% de los pacientes con TEP del registro internacional RIETE tuvieron una edad mayor de 65 años (125, 126). La edad de esta serie fue mayor a la de los ensayos clínicos sobre tratamiento de la ETEV (127, 128), probablemente debido a un sesgo de selección en estos estudios. En nuestro análisis no se objetivaron diferencias en la incidencia de TEP entre hombres y mujeres (**Figura 13**).

Figura 13. Efecto de la edad y del sexo en la incidencia de ETEV en Worcester, MA, 1986



Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa

En nuestra serie, el 42% de los pacientes no tuvieron desencadenantes mayores y la TEP fue considerada como idiopática. Aunque en el estudio de Anderson y cols. no se clasificaron los pacientes con ETEV como idiopática o secundaria, el 15% de su serie tenía antecedentes de cáncer (129). En el estudio de Cushman y cols., el 47% de los 304 pacientes incluidos tuvieron ETEV idiopática, definida como la ausencia de cáncer, trauma, cirugía o inmovilización recientes (130). Un 25% de los pacientes habían sido sometidos a una intervención quirúrgica y el 25% tenían cáncer. En la serie de Silverstein, sólo el 26% de los casos fueron idiopáticos, 59% secundarios a inmovilización, 18% a cáncer, 12% a traumatismos, y el resto a enfermedades médicas, ictus, o inserción de marcapasos o catéteres venosos centrales (131). En la cohorte de pacientes de California hospitalizados por un primer episodio de ETEV, 18% tenían cáncer, el 23% antecedentes de cirugía en los 2 meses previos, el 15% desarrollaron la ETEV durante la hospitalización por una enfermedad médica, el 2% habían sufrido un traumatismo mayor, y el 41% de los casos eran idiopáticos (132). Por tanto, la proporción de pacientes con ETEV idiopática oscila entre el 26 y el 47%, en función de las definiciones utilizadas.

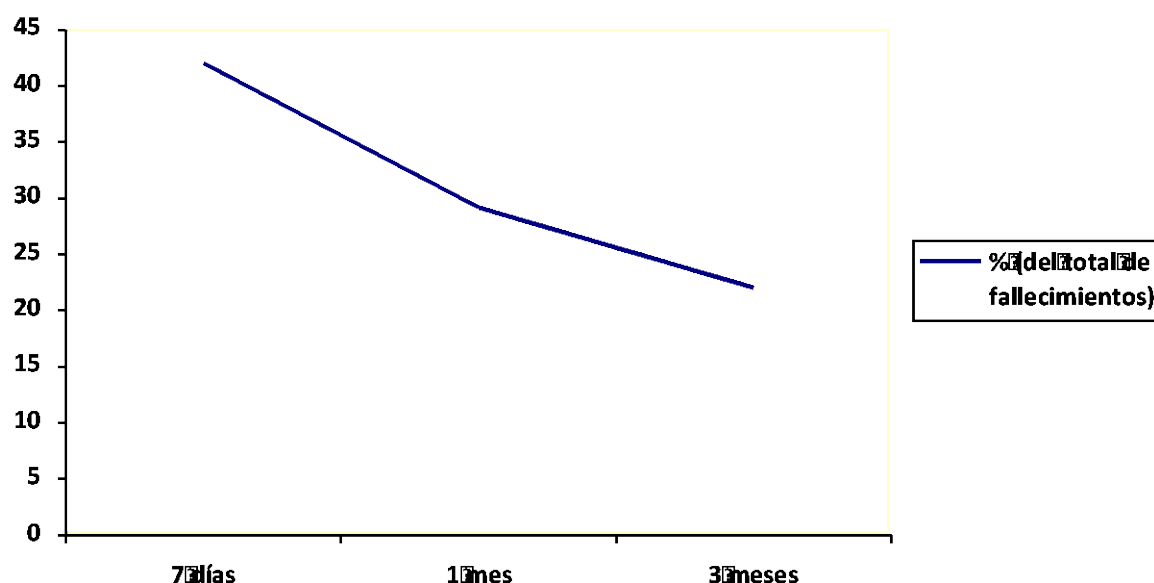
La prevalencia de TVP detectada por ecografía de miembros inferiores fue de un 46% en nuestra serie, similar a la de un metaanálisis en el que el 45% de los pacientes con TEP diagnosticada mediante gammagrafía V/Q presentaban TVP (133), y menor que en un estudio previo en el que la incidencia de TVP detectada por venografía fue del 82% (134). Es importante destacar que sólo el 2% de las TVP fueron distales. En el estudio de Girard y cols. la prevalencia de TVP distal fue del 40% en una serie de 213 patients con un diagnóstico objetivo

de TEP. Estas diferencias se pueden explicar, en parte, por la sensibilidad menor de la ecografía comparada con la de la venografía (134). Además, nuestro estudio sugiere que sólo la mitad de los pacientes con TVP confirmada tienen síntomas o signos sugestivos de TVP (135, 136).

Durante el primer mes después del diagnóstico, fallecieron 38 pacientes (4.5%). La mortalidad fue inferior a la de otras series de la literatura, probablemente como consecuencia de la exclusión de los pacientes con TEP inestables hemodinámicamente. En la serie de Cushman y cols. la mortalidad fue de 15.1% en los primeros 28 días de tratamiento (130), y la mortalidad por todas las causas en el registro ICOPER fue de 11.4% en las dos primeras semanas después del diagnóstico (124). En el registro RIETE la mortalidad por todas las causas fue de 8.6% durante los tres primeros meses de tratamiento (137). La TEP (progresión o recurrencia) fue la causa de muerte del 29% de los pacientes que fallecieron. Varios estudios han mostrado resultados discordantes en la tasa de mortalidad después de la TEP y en la etiología de los fallecimientos (124, 138, 139). En el estudio MAPPET (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial), fallecieron 69 de los 719 (9.6%; IC 95%, 7.5-12.0%) pacientes con diagnóstico de TEP durante la estancia hospitalaria, y la muerte se debió a la TEP en la mayoría de los casos (94.2%) (138). Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio sólo incluyó a pacientes con fallo cardiaco derecho, hipertensión pulmonar, o ambos. Por el contrario, el estudio ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) reclutó 2,442 pacientes con TEP aguda sintomática y sólo el 45.1% fallecieron por la propia TEP durante los 3 primeros meses de seguimiento

(124). Los datos del Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) apoyan los hallazgos de ICOPER (140). De 6,599 pacientes incluidos en RIETE con TEP aguda sintomática, 417 (6.3%; IC 95%, 5.7-6.9%) fallecieron en los primeros 30 días; 153 (36.7%) fallecieron por la propia TEP, 29 (6.9%) por recurrencia de TEP, y 235 (56.4%) por otros procesos. Es interesante destacar que la proporción de fallecimientos por TEP en nuestra serie se incrementó al 42% cuando se consideraron períodos de estudio inferiores a los 30 días (duración de la estancia hospitalaria). Por tanto, en la fase inicial del evento trombótico es la propia TEP la responsable de la mitad de los fallecimientos, pero esta proporción disminuye cuando se consideran períodos de seguimiento superiores al mes (**Figura 14**).

Figura 14. Proporción de pacientes fallecidos por la propia tromboembolia de pulmón aguda sintomática en función de la duración del seguimiento



Durante los primeros 30 días de seguimiento, sólo se diagnosticó 1 recurrencia tromboembólica no fatal en la serie analizada (0.1%; IC 95%, 0-0.7%), proporción estadísticamente similar a la de la cohorte de validación de la escala PESI (0.4%; IC 95%, 0-1.3%) (99). Un 2.2% (19 de 848) de los pacientes experimentaron un sangrado mayor, cifra similar a la de los ensayos clínicos de tratamiento para pacientes con TEP (127, 128).

Tabla 12. Estudios pronósticos en pacientes con TEP aguda sintomática

<i>ESTUDIO</i>	<i>LOCALIZACIÓN</i>	<i>AUTOR</i>	<i>DISEÑO</i>	<i>HERRAMIENTAS</i>	<i>INTERVENCIÓN</i>
	<i>N</i>			<i>PRONÓSTICAS</i>	
Estudio Cooperativo para el Tratamiento Ambulatorio de la Embolia de Pulmón Aguda Sintomática	España	Otero	Ensayo clínico multicéntrico	Escala clínica española	Tratamiento domiciliario/Tratamiento hospitalario
OTPE	Suiza	Aujesky	Ensayo clínico multicéntrico	PESI	Tratamiento domiciliario/Tratamiento hospitalario
Home Treatment of Patients with Pulmonary Embolism based on Pro-BNP Levels	Holanda	Biesma	Estudio prospectivo multicéntrico	Pro-BNP	Tratamiento domiciliario
PEITHO	Europa	Konstantini des	Ensayo clínico multicéntrico	Troponina y ETT	Tratamiento fibrinolítico/Tratamiento anticoagulante
PROTECT	España	Jiménez	Estudio prospectivo multicéntrico	PESI, troponina, BNP, ETT y angioTC	-

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; BNP, péptido natriurético cerebral; ETT, ecocardiografía transtorácica

6.3. Variables del modelo predictivo

La TEP constituye una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, con diferente pronóstico y tratamiento. El factor pronóstico más importante es la situación hemodinámica en el momento del diagnóstico de la enfermedad (124). La TEP de alto riesgo (antiguamente denominada TEP masiva), que se caracteriza por la presencia de hipotensión arterial o shock, supone aproximadamente el 5% de los casos y se asocia a una mortalidad precoz de al menos el 15%. En general se recomienda tratamiento trombolítico para estos pacientes.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con TEP se presentan con pocos síntomas. La mortalidad precoz de los pacientes estables hemodinámicamente con diagnóstico de TEP oscila entre un 2 y un 10%. La estratificación de riesgo de los pacientes normotensos con TEP debería usarse para identificar un subgrupo de pacientes de bajo riesgo de mortalidad por todas las causas, que se podrían beneficiar de alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio de su enfermedad; y de un subgrupo de pacientes de mayor riesgo de complicaciones asociadas a la propia TEP (TEP de riesgo intermedio; antigua TEP submasiva), que se podrían beneficiar de tratamientos agresivos para su enfermedad (monitorización intensiva, fibrinólisis). El estudio PROTECT proporciona información muy valiosa para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP, y para la identificación de estos subgrupos.

Escala PESI simplificada

Nuestros resultados han confirmado la utilidad pronóstica de la escala PESIs en una cohorte amplia de pacientes con TEP aguda sintomática. Este modelo clínico identifica a pacientes con TEP aguda sintomática y bajo riesgo de complicaciones precoces (muerte por todas las causas, recurrencia tromboembólica o sangrado mayor). De hecho, solamente el 0.3% de los pacientes identificados de bajo riesgo según esta escala falleció durante el primer mes de tratamiento.

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de la TVP (140, 141). En el estudio de Koopman y cols., el 75% de los pacientes con TVP sintomática (sin TEP sintomática concomitante) fueron tratados de forma ambulatoria., sin diferencias en la tasa de eventos adversos entre los dos grupos (141). En el registro suizo, los autores recogieron 534 pacientes con TVP de forma ambulatoria (141). Es importante resaltar que 58 pacientes (11%) presentaban TEP sintomática concomitante. Los autores no ofrecieron los datos de complicaciones durante el seguimiento en función de la presencia o ausencia de TEP.

Cada vez hay más evidencias que sugieren que los pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática podrían ser dados de alta precozmente, o incluso tratados de forma ambulatoria con heparinas de bajo peso molecular (142-144). De hecho, la Sociedad Británica del Tórax (**BTS**) recomienda el tratamiento domiciliario de los pacientes estables con TEP no masiva si no presentan disnea incapacitante, no hay contraindicaciones médicas o sociales, y se

dispone de un protocolo adecuado para el tratamiento domiciliario de estos pacientes (81). Sin embargo, la práctica de tratamiento ambulatorio de la TEP no está extendida, fundamentalmente por la ausencia de criterios explícitos para identificar a pacientes con TEP y bajo riesgo de complicaciones precoces (142-144). La escala PESIs, que está basada exclusivamente en parámetros clínicos sencillos, es una herramienta muy útil para la identificación de estos pacientes. Un análisis de coste-eficacia publicado recientemente demostró que el alta precoz o el tratamiento ambulatorio de una pequeña proporción de pacientes con TEP aguda sintomática producen un ahorro sanitario significativo (145). Sin embargo, antes de que los pacientes identificados de bajo riesgo por la escala PESIs puedan ser tratados de forma ambulatoria, la eficacia y seguridad de esta estrategia debe ser confirmada en un ensayo clínico. Además, también se deberían confirmar otras características del modelo como la transportabilidad (capacidad predictiva de la escala durante diferentes períodos de seguimiento), y la concordancia interobservador. Es importante destacar que esta escala está diseñada para ayudar y no para sustituir la evaluación clínica. La elección del lugar de tratamiento de la TEP debe tener en cuenta también otras circunstancias y contraindicaciones (por ejemplo, falta de adherencia al tratamiento).

La escala clínica PESI ha sido utilizada en el ensayo clínico OTPE, que evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento domiciliario de pacientes con TEP aguda sintomática de bajo riesgo. En este ensayo, 344 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento domiciliario ($n = 171$) o a tratamiento hospitalario ($n = 168$). Durante los primeros 14 días de seguimiento no hubo diferencias en términos

de mortalidad por todas las causas (0.6% vs 0.6%; $P = 0.005$ para la no inferioridad), recurrencias tromboembólicas (0.6% vs 0%; $P = 0.011$ para la no inferioridad) o de sangrados (1.2% vs 0%; $P = 0.001$ para la no inferioridad) (146).

La escala PESIs fue derivada a partir de 995 pacientes consecutivos con TEP de un hospital universitario terciario (103). El modelo original (la escala PESI) había demostrado su utilidad en más de 16,000 pacientes de 305 hospitales en 4 países diferentes (100). Sin embargo, la escala PESI consta de 11 variables diferentes, cada una de ellas con un peso distinto, y resulta poco práctica para su utilización en los Servicios de Urgencias (99). La escala PESIs mantiene la utilidad para la identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP, pero es muy sencilla de utilizar.

Este análisis tiene varias ventajas. En primer lugar, se incluyeron pacientes consecutivos que reflejan de manera fidedigna el espectro pronóstico de los pacientes con TEP aguda sintomática (ver Discusión, punto 2). En segundo lugar, no hubo pérdidas de pacientes durante el seguimiento. Finalmente, todas las variables de la escala PESIs fueron recogidas de forma prospectiva. La principal limitación de nuestros resultados es que los autores no pudimos evaluar el impacto potencial del tratamiento (por ejemplo, uso de tratamiento fibrinolítico, filtros de vena cava o calidad de la anticoagulación oral). Se requiere un ensayo clínico aleatorizado que demuestre la eficacia y seguridad de los pacientes con TEP aguda sintomática de bajo riesgo según esta escala clínica.

Péptido natriurético cerebral

El estrés del miocito cardiaco produce la liberación de péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT-pro-BNP). Un metaanálisis con 13 estudios que incluyeron pacientes estables e inestables hemodinámicamente con TEP aguda sintomática demostró que el 51% presentaban valores elevados de BNP/NT-pro-BNP, y estos valores elevados se asociaron de manera significativa con la mortalidad precoz por todas las causas (OR 7.6, IC 95%: 3.4-17.1) (147). Los métodos de determinación y los puntos de corte fueron diferentes para cada estudio. La mortalidad de los pacientes con y sin valores elevados de BNP/NT-pro-BNP fue de 16.8% y 1.7%, respectivamente. El valor predictivo negativo para mortalidad por todas las causas de una determinación normal de BNP/NT-pro-BNP fue de 98%. Una revisión sistemática de Sánchez y colaboradores demostró que los valores elevados de péptidos natriuréticos se asociaban a un riesgo significativamente aumentado de mortalidad en los pacientes normotensos con TEP (148). El valor predictivo negativo de BNP/NT-pro-BNP para mortalidad por todas las causas (intra-hospitalaria ó a 90 días) fue de 99% and 94%, respectivamente.

Un estudio comparó el valor pronóstico de varios biomarcadores (NT-pro-BNP, proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos [H-FABP], cTnI, y dímero D) en 146 pacientes con TEP no masiva (149). Con un punto de corte de 300 pg/mL, el valor predictivo negativo para el evento adverso considerado (definido como monitorización intensiva en el momento del diagnóstico sin necesidad de fibrinólisis, muerte por cualquier causa durante el seguimiento, u hospitalización por complicaciones asociadas a la TEP o por disnea durante los 3 primeros

meses después del diagnóstico) fue de 100%, comparado con 98% para el dímero D (punto de corte: 2000 ng/mL), 91% para la cTnl (punto de corte: 0.09 ng/mL), y 88% para la H-FABP (punto de corte: 6 ng/mL).

Un estudio evaluó el valor predictivo positivo del BNP elevado para recurrencias trombóticas (fatales y no fatales) en pacientes estables hemodinámicamente con TEP (150). Con un punto de corte de 1.25 pmol L⁻¹, la sensibilidad del BNP fue de 62%. Aunque una determinación elevada de BNP se asoció de forma estadísticamente significativa con el evento de mal pronóstico considerado, la asociación no fue suficientemente robusta como para establecer la indicación de tratamiento fibrinolítico. Un metaanálisis reciente que evaluó la asociación entre los péptidos natriuréticos y la mortalidad por TEP confirmó estos hallazgos (151). Un péptido natriurético elevado se asoció de forma estadísticamente significativa a la mortalidad por TEP en el subgrupo de pacientes normotensos (OR 6.6; IC 95%, 1.7 a 25.6), pero el valor predictivo positivo para mortalidad por todas las causas fue sólo de 10.6% (IC 95%, 7.9 a 14.1%).

El estudio PROTECT ha confirmado el valor pronóstico de BNP en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. Una determinación positiva de BNP (> 100 pg/mL) multiplicó por 3 el riesgo de un curso clínico complicado durante el primer mes de seguimiento. El valor predictivo negativo para complicaciones precoces y para mortalidad precoz fue de 96 y 98%, respectivamente. El valor predictivo positivo para complicaciones precoces y para mortalidad precoz fue de 11% y 6.8%, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que el BNP no

debe ser utilizado de forma aislada para la identificación de pacientes de riesgo intermedio de complicaciones.

Troponina cardíaca I

Jiménez y colaboradores (152) analizaron el valor pronóstico de la cTnI en 318 pacientes estables hemodinámicamente con TEP aguda sintomática. Los autores no detectaron una asociación estadísticamente significativa entre la cTnI y la mortalidad por todas las causas durante los primeros 30 días de seguimiento. El análisis multivariable demostró una asociación significativa entre la gravedad de la enfermedad (determinada por la escala PESI) y una cTnI elevada (OR, 3.7; IC 95%, 1.1-12.8, P = 0.03) con la mortalidad por la propia TEP. El valor predictivo negativo de cTnI para mortalidad por todas las causas fue de 93% (IC 95%: 90-97%), y el cociente de probabilidad negativo de 1.0 (IC 95%, 0.9-1.1). Un metaanálisis que incluyó 9 estudios de pacientes normotensos con TEP aguda sintomática demostró que el 27.6% de los pacientes tenían valores elevados de troponina (153). Una troponina cardíaca elevada se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad por todas las causas (OR 4.3, IC 95%: 2.1-8.5). La mortalidad de los pacientes con y sin troponinas elevadas fue de 15.9% y 3.4%, respectivamente. Sin embargo, los cocientes de probabilidad no fueron extremos, lo que sugiere que la capacidad pronóstica de la troponina es limitada.

Becattini y colaboradores (154) publicaron un metaanálisis de estudios que habían evaluado la utilidad de la troponina cardíaca para predecir mortalidad precoz y un evento compuesto de mal pronóstico (muerte por todas las causas

y cualquiera de los siguientes: shock, necesidad de fibrinólisis, intubación orotraqueal, administración de drogas vasoactivas, resucitación cardiopulmonar o TEP recurrente). El valor predictivo positivo de la troponina cardiaca fue de 43.6% (IC 95%, 36.9-50.3%).

El estudio PROTECT ha confirmado el valor pronóstico de cTnI en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. Una determinación positiva de cTnI (> 0.05 ng/mL) multiplicó por 3 el riesgo de un curso clínico complicado durante el primer mes de seguimiento. El valor predictivo negativo para complicaciones precoces y para mortalidad precoz fue de 94 y 96%, respectivamente. Estos resultados indican que la cTnI no es útil para la identificación de pacientes de bajo riesgo de complicaciones, que podrían beneficiarse de estancias hospitalarias abreviadas o del tratamiento ambulatorio de la enfermedad. El valor predictivo positivo para complicaciones precoces y para mortalidad precoz fue de 15% y 7.2%, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que los marcadores de daño miocárdico pueden ser utilizados (en combinación con otras variables) para la selección de pacientes con TEP de riesgo intermedio.

Trombosis venosa profunda

En un estudio prospectivo de cohorte realizado en el Hospital Ramón y Cajal, los investigadores evaluaron el significado pronóstico de la TVP concomitante en pacientes con un primer episodio de TEP aguda sintomática (155). De los 707 pacientes incluidos en el estudio, el 51.2% fueron diagnosticados de TVP y un 10.9% falleció durante los 3 primeros meses de seguimiento. Los pacientes con TVP concomitante presentaron un riesgo aumentado de mortalidad por

todas las causas. (razón de riesgo [HR] ajustada 2.05; IC 95%, 1.24-3.38; P = 0.005) y de TEP fatal (HR ajustada 4.25; IC 95%, 1.61-11.25; P = 0.04) comparados con los pacientes sin TVP concomitante. En una validación externa que incluyó 4,476 pacientes con TEP aguda del registro RIETE, se confirmó que la TVP concomitante se asocia a mortalidad por todas las causas (HR ajustada 1.66; IC 95%, 1.28-2.15; P < 0.001) y a mortalidad por la propia TEP (HR ajustada 2.01; IC 95%, 1.18-3.44; P = 0.01). En este estudio, el valor predictivo positivo para TEP fatal durante los 3 primeros meses de seguimiento fue de 6.6% (IC 95%, 4.1-9.2%).

En nuestro estudio, la TVP concomitante dobló el riesgo de un curso clínico complicado en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. El valor predictivo negativo para complicaciones precoces y para mortalidad precoz fue de 94 y 97%, respectivamente. El valor predictivo positivo para complicaciones precoces y para mortalidad precoz fue de 9.9% y 5.9%, respectivamente.

AngioTC multidetector

En nuestra serie, la disfunción de VD (determinada por angioTC de tórax multidetector) se detectó en 533 (63%) de los 848 pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes con disfunción de VD presentaron con más frecuencia disfunción ecocardiográfica de VD (31%) que aquellos sin disfunción de VD en el angioTC (9.2%) (P < 0.001). También presentaron con más frecuencia niveles elevados de BNP (269 + 447 pg/mL vs. 180 + 457 pg/mL, P < 0.001) y cTnl (0.10 + 0.43 ng/mL vs. 0.03 + 0.24 ng/mL, P = 0.001). Durante el seguimiento, fallecieron 25 pacientes con y 13 pacientes sin disfunción de VD

en el angioTC de tórax (4.7 vs. 4.3%; $P = 0.93$). No hubo diferencias en la incidencia de curso clínico complicado entre aquellos con y sin disfunción de VD (3.9 vs. 2.3%; $P = 0.30$) (156). Por lo tanto, el estudio PROTECT sugiere que el angioTC de tórax no debería ser usado para la identificación de pacientes con TEP de bajo riesgo o de riesgo intermedio.

Ecocardiografía transtorácica

Un metaanálisis que incluyó 5 estudios prospectivos de pacientes normotensos con TEP aguda sintomática demostró que el 44% de los pacientes tenían disfunción ecocardiográfica de VD (definida como hipoquinesia de la pared libre del VD, dilatación del VD, o un diámetro del VD mayor que el del izquierdo) (148). La mortalidad a corto plazo de los pacientes con y sin disfunción del VD fue de 10% y 3%, respectivamente. El estudio demostró una asociación estadísticamente significativa entre la disfunción ecocardiográfica de VD y la mortalidad (riesgo relativo 2.5, IC 95%: 1.2-5.5). Sin embargo, no existen unos criterios estandarizados que definan la disfunción ecocardiográfica de VD, lo que limita la generalización de estos resultados. Además, su utilidad para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP se ve limitada por la dependencia de operador, el coste, y la falta de disponibilidad continua de la técnica. En nuestro estudio, la disfunción ecocardiográfica del VD se asoció a un curso clínico complicado en el análisis univariable, pero esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariable. El estudio PROTECT sugiere que la determinación de BNP captura la información pronóstica de la ecocardiografía transtorácica.

6.4. Estrategias pronósticas

Identificación de pacientes de bajo riesgo

Nuestro estudio demuestra la utilidad de una escala clínica (PESI simplificada) como primer escalón para la estratificación pronóstica de los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. Sin embargo, las pruebas de laboratorio ofrecen algunas ventajas teóricas cuando se combinan con las escalas pronósticas; proporcionan resultados numéricos objetivos que reflejan la disfunción de VD, el daño miocárdico o la comorbilidad del paciente. Particularmente, los péptidos natriuréticos son marcadores muy sensibles de la activación neurohormonal secundaria a la sobrecarga y disfunción de VD. Un estudio retrospectivo de cohorte sugirió que el BNP podría ser útil para la identificación de pacientes de bajo riesgo que se podrían beneficiar del tratamiento ambulatorio de la enfermedad gracias a su alta sensibilidad y valor predictivo negativo (96, 157). Los resultados del estudio PROTECT confirman estos hallazgos. La confirmación de una escala PESI simplificada de 0 puntos y un BNP < 100 pg/mL redujo un 87% el riesgo de un curso clínico complicado durante el seguimiento, en comparación con aquellos pacientes con una escala PESI simplificada ≥ 1 y/o un BNP > 100 pg/mL.

Es interesante destacar que ninguno de los 2 pacientes con una escala PESI simplificada de 0 puntos y un BNP < 100 pg/mL que experimentaron un curso clínico complicado fue identificado por la ecocardiografía transtorácica. Uno de esos 2 pacientes fue identificado por la presencia de TVP concomitante mediante ecografía de miembros inferiores. Sin embargo, la utilidad clínica

(proporción de pacientes identificados de bajo riesgo que se podrían beneficiar del tratamiento ambulatorio de la enfermedad) disminuyó de un 25% a un 13%.

Identificación de pacientes de riesgo intermedio

Las pruebas pronósticas individuales no tienen valor predictivo positivo suficiente para identificar a los pacientes con TEP de riesgo intermedio, que se podrían beneficiar de tratamiento fibrinolítico. La combinación de marcadores de daño miocárdico y de disfunción de VD ha mejorado la identificación de estos pacientes (110). Nuestro estudio ha validado este concepto, y la combinación de una escala PESI simplificada de alto riesgo, un BNP elevado, una cTnl elevada, y la TVP concomitante multiplicó por 5 el riesgo de un curso clínico complicado durante el seguimiento. Dado el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento fibrinolítico, parece prudente recomendar la combinación de todas las pruebas pronósticas para identificar a los pacientes normotensos con TEP y mayor riesgo de complicaciones asociadas a la propia enfermedad. Es importante resaltar que sólo el 3.6% de los pacientes en la cohorte de derivación, y sólo el 4.1% en la cohorte de validación fueron identificados como de riesgo intermedio según este modelo. Por tanto, parece que solamente una proporción muy pequeña de pacientes normotensos con TEP se podría beneficiar de tratamientos agresivos de recanalización vascular.

7. CONCLUSIONES

1. La escala clínica PESI simplificada, el péptido natriurético atrial, la troponina cardiaca I y la presencia de trombosis venosa profunda de miembros inferiores se asocian de manera independiente al pronóstico de los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática.
2. La combinación de una escala clínica (PESI simplificada) y un marcador de disfunción ventricular derecha (péptido natriurético atrial) identifica a los pacientes normotensos con TEP y bajo riesgo de complicaciones precoces.
3. La combinación de una escala clínica (PESI simplificada), un marcador de disfunción ventricular derecha (péptido natriurético atrial), un marcador de daño miocárdico (troponina cardiaca I), y un marcador de carga trombótica (ecografía de miembros inferiores) identifica a los pacientes con TEP y riesgo intermedio de complicaciones precoces.
4. La calculadora electrónica eStiMaTe predice el riesgo de complicaciones precoces de los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behçet's disease. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 779.
2. Diamond EG, Jones TR. Pulmonary artery thrombosis simulating pulmonic valve stenosis with patent foramen ovale. *Am Heart J* 1954; 47: 105.
3. Chiu B, Magil A. Idiopathic pulmonary arterial trunk aneurysm presenting as cor pulmonale. Report of a case. *Hum Pathol* 1985; 16: 947.
4. Connors AF, Castele RJ, Farhat NZ, et al. Complications of right heart catheterization. *Chest* 1985; 88: 567.
5. Ferencz C. The pulmonary vascular bed in tetralogy of Fallot. Changes associated with pulmonic stenosis. *Bull Johns Hopkins Hops* 1960; 106: 81.
6. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, et al. The lung in sickle cell disease. *Chest* 1982; 81: 332.
7. Fraser, Paré. *Synopsis of diseases of the chest*. 3rd ed. Pennsylvania: Saunders Company 1990; 1702-1706.
8. Sevitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathologic study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-482.
9. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
10. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, Evans DM, Oddi MA, Kamienski RW, Shields EF. Changing concepts of deep venous thrombosis of the

- upper extremity: report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988; 104: 561-567.
11. Hadlock FP, Wallace RJ, Rivera M. Pulmonary septic emboli secondary to parapharyngeal abscess. Postanginal sepsis. *Radiology* 1979; 130: 29.
 12. Fred HL, Harle TS. Septic pulmonary embolism. *Dis Chest* 1969; 55: 483.
 13. Levi J, Robson M, Rosenfeld JB. Septicaemia and pulmonary embolism complicating use of arteriovenous fistula in maintenance haemodialysis. *Lancet* 1970; 2: 288.
 14. Benatar SR, Ferguson AD, Goldschmidt RB. Fat embolism-some clinical observations and a review of controversial aspects. *Q J Med* 1972; 41: 85.
 15. Sevitt S. The significance and classification of fat embolism. *Lancet* 1960; 2: 825.
 16. Guardia SN, Bilbao JM, Murray D, et al. Fat embolism in acute pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 498.
 17. Sevitt S. *Fat embolism*. London, Butterworths, 1962.
 18. Pastore L, Kessler S. Pulmonary fat embolization in the immunocompromised patient. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 315.
 19. Kitchell CC, Balogh K. Pulmonary lipid emboli in association with long-term hyperalimentation. *Hum Pathol* 1986; 17: 83.
 20. Ross RM, Johnson GW. Fat embolism after liposuction. *Chest* 1988; 93: 1294.
 21. Lessells AM. Fatal embolism after minor trauma. *Br Med J* 1981; 282: 1586.

22. Gresham GA, Kuczynski A, Rosborough D. Fatal fat embolism following replacement arthroplasty for transcervical fractures of femur. *Br Med J* 1971; 2: 617.
23. Broder G, Ruzumna L. Systemic fat embolism following acute primary osteomyelitis. *JAMA* 1967; 199: 1004.
24. Kaufman HD, Finn R, Bourdillon RE. Fat embolism following an epileptic seizure. *Br Med J* 1966; 1: 1089.
25. Thomas ML, Tighe JR. Death from fat embolism as a complication of intraosseous phlebography. *Lancet* 1973; 2: 1415.
26. Jackson CT, Greendyke RM. Pulmonary and cerebral fat embolism after closed-chest cardiac massage. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 120: 25.
27. Courtney LD. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Surv* 1974; 29: 169.
28. Philip RS. Amniotic fluid embolism *NY State J Med* 1967; 67: 2085.
29. Masson RG, Ruggieri J, Siddiqui MM. Amniotic fluid embolism: definite diagnosis in a survivor. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 187.
30. Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 143.
31. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1961; 68: 611.
32. Park WW. Experimental trophoblastic embolism of the lungs. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75: 257.

33. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160.
34. Hansson P, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. "The study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-1670.
35. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
36. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
37. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
38. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett, J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-866.
39. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970–1985. *Am Heart J* 1987; 114:1262-1264.
40. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235-251.

41. Quinn DA, Taylor TB, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, Mc Kusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689-1696.
42. Coon WA, Coller FA. Some epidemiologic considerations of thromboembolism. *Surg Gyn Obst* 1959; 109: 487-501
43. Nordstrom M, Linblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population - the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998; 106: 378-384.
44. Coon WW. Venous thromboembolism. Prevalence, risk factors and prevention. *Clin Chest Med* 1984; 5: 391-401.
45. Gore I, Hirst AE, Tanaka K. Myocardial infarction and thromboembolism: a comparative study in Boston and Kyushu, Japan. *Arch Intern Med* 1964; 113: 323-330.
46. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10S-17S.
47. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-1312.
48. Gallus AS. Established venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Haematol* 1981; 10: 583-611.
49. Coon WW, Willis PWD, Symons MJ. Assessment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg* 1969; 170: 559-568.
50. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.

51. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82: 423-428.
52. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
53. Borrell C. Servei d'Informació Sanitària. Institut Municipal de la Salut. Barcelona. (comunicación personal).
54. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-269.
55. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 417-424.
56. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1425-1426.
57. Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 873-879.
58. Battle RM, Pathak D, Humble CG, et al. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnosis. *JAMA* 1987; 258: 339-344.
59. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108: 276-290.
60. Dexter L, Dock DS, McGuire LB, et al. Pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1960; 44:1251-1268.
61. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-981.

62. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. *Chest* 1999; 116: 909-913.
63. Lilienfeld DE, Godbold JH. Geographic distribution of pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1980 to 1984. *Am Heart J* 1992; 124:1068-1072.
64. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett, J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-866.
65. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-574.
66. Linblad B, Sternby WH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over thirty years. *Br Med J* 1991; 302: 709-711.
67. Coon WW. The spectrum of pulmonary embolism. Twenty years later. *Arch Surg* 1976; 111: 398-402.
68. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN, Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995; 169: 214-216.
69. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, Girolami A. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 164-168.
70. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.

71. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108: 312S-334S.
72. Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 1999; 318: 96-100.
73. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Coleridge Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-1489.
74. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocystinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Inter Med* 1998; 158: 2101-2106.
75. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-1231.
76. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden thrombophilia study). *Blood* 1995; 85: 2756-2761.
77. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 511-518.
78. Perrier A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A single disease entity with different risk factors? *Chest* 2000; 118: 1234-1236.
79. Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1782-1784.

80. Büller H, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
81. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-483.
82. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445-453.
83. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 237-247.
84. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.
85. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346-349.
86. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism; right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479-487.
87. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-1689.
88. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998; 53: 694-698.

89. Contractor S, Maldjian PD, Sharma VK, Gor DM. Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 587-591.
90. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003; 13: 1508-1514.
91. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003; 18: 207-216.
92. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2401-2404.
93. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276-3280.
94. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005; 60: 956-961.
95. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.
96. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1235-1241.

97. Jiménez D., Yusen R. D., Otero R., et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007; 132: 24-30.
98. Jiménez D, Yusen RD. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Current Opin Pulm Med* 2008; 14: 414-421.
99. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1046.
100. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476-481.
101. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100: 943-948.
102. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the Pulmonary Embolism Severity Index. *J Thromb Haemost* 2010 (in press).
103. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-1389.
104. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting averse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548-552.

105. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1232-1236.
106. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-387.
107. PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
108. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-1049.
109. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-420.
110. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011; 66: 75-8.
111. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, Noventa F, Benedetti L, Girolami A. A simple approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88: 1730-1735.

112. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigation of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 202-204.
113. Harrel FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15: 361-387.
114. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* 2004; 23: 2109-2123.
115. Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J* 2008; 50: 457– 479.
116. Hosmer DW Jr, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: J Wiley; 1989.
117. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 168-173.
118. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
119. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1244-1246.

120. Hildner FJ, Ormond RS. Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism. *JAMA* 1967; 202: 567–570.
121. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier L, Leftheriotis G, Barghouth G, Gornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism with clinical assessment, D-dimer, venous ultrasound and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291–299.
122. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98–107.
123. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1475–1478.
124. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
125. Grau E, Tenias JM, Soto MJ, et al. D-Dimer Levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE Registry. *Crit Care Med* 2007; 35: 1937-1941.
126. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism

- in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006; 91: 1046-1051.
127. Van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 13: 1094-1104.
128. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
129. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–938.
130. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost* 2001; 86 (suppl 1):OC2349. Abstract.
131. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
132. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.
133. Van Rossum AB, Houwelingen HC, Kieft, GJ, Pattynama PM. Prevalence of deep vein thrombosis in suspected and proven pulmonary embolism: a meta-analysis. *Br J Radiol* 1998; 71: 1260-1265.

-
134. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-908.
 135. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, Parent F, Tardy B; PREPIC Study Group. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1033-1037.
 136. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, Parent F; Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire Study Group. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128: 1593-1600.
 137. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Predictive factors for fatal pulmonary embolism in 11,775 patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Circulation* 2008; 117: 1711-1716.
 138. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-1171.
 139. Conget F, Otero R, Jiménez D, et al. Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100: 937-942.

-
140. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
 141. Spirk D, Banyai M, Jacomella V, et al. Outpatient management of acute deep vein thrombosis: results from the OTIS-DVT registry. *Thromb Res* 2011; 127: 406-410.
 142. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209–211.
 143. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, Kovacs J. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1809–1812.
 144. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, Morrow B, Gray L, O'Rourke K, Wells G, Kovacs J, Kovacs MJ. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 733–738.
 145. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest* 2005; 128: 1601–1610.

146. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-48.
147. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-430.
148. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with hemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1577.
149. Vuilleumier N, Legal G, Cornily JC, Hochstrasser D, Bounameaux H, Aujesky D, Righini M. Is NT-proBNP superior to Clinical Scores for risk stratification in non-massive pulmonary embolism? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1433-1435.
150. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Büller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 552-556.
151. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism. *Thorax* 2009; 64: 869-875.

152. Jiménez D, Díaz G, Molina J, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2008; 31: 847-853.
153. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2009; 136: 974-982.
154. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2007; 116: 427-433.
155. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, et al, for the RIETE investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 983-991.
- 156.
157. Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, et al. Prognostic significance of multidetector computed tomography in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the PROTECT study. *Thorax* 2013 (press).
158. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191-2194.

(Insertar hoja en blanco)