



Original

Importancia pronóstica de la trombosis venosa profunda en pacientes diagnosticados de tromboembolismo pulmonar agudo.

Prognostic importance of deep vein thrombosis in patients diagnosed with acute pulmonary embolism.

Marta Arroyo-Cózar^a, Luis Manuel Hernández Blasco^b, Roberto Ramos Magdaleno^c

a. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid, España.

b. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Alicante. Alicante, España.

c. DG Economía y Estadística. Banco de España. Madrid, España.

RESUMEN:

Antecedentes y objetivo: La finalidad del estudio fue describir el efecto de presentar trombosis venosa profunda (TVP) asociado a un evento de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo sintomático, valorando si TVP concomitante era factor predictor con influencia pronóstica. Como objetivos secundarios, observamos los síndromes clínicos de Stein y si algún factor de riesgo modificaba la supervivencia.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo con datos de pacientes diagnosticados de TEP en un hospital universitario durante 10 años. Se clasificaron en dos grupos, con y sin TVP asociada. Construimos curvas de mortalidad de Kaplan-Meier y analizamos las características asociadas a la mortalidad a partir de modelos de Cox univariantes y multivariantes.

Resultados: Se incluyeron 356 pacientes diagnosticados de TEP, 200 con TVP concomitante. 145 personas tenían signos de TVP al explorarles. Confirmar TVP fue significativo en la asociación entre mortalidad y TEP (HR 2,02; CI: 0,98 a 4,17; $p < 0,056$). Cursaron con infarto o hemorragia pulmonar 76 sujetos, 33 con TVP. Esto disminuía la probabilidad de muerte cerca del 67% (HR 0,33; CI: 0,10 a 1,09; $p < 0,068$). Padecían algún tipo de cáncer 57 personas, 39 con TVP, y elevaba significativamente la probabilidad de fallecer (HR 4,18; CI: 2,21 a 7,90; $p < 0,000$).

Conclusiones: Diagnosticar TVP asociada a TEP incrementaba la mortalidad al doble. Infarto o hemorragia pulmonar reducían la probabilidad de fallecer comportándose como factor protector. Padecer cáncer elevaba 4 veces el riesgo de muerte. Infarto-hemorragia y cáncer se consideraban factores de confusión entre la asociación de TVP y la probabilidad de muerte en diagnóstico de TEP.

ABSTRACT

Background and objective: The main objective of this study was to determine the effect of suffering from concomitant deep vein thrombosis (DVT) together with acute symptomatic pulmonary embolism (PE), and to assess whether DTV was a prognostic significance predictor. Secondary outcomes were to observe presenting syndromes and if any risk factor affected survival.

Patients and methods: A retrospective study was performed with data from patients with PE in a hospital for 10 years. Subjects were divided into 2 groups, with and without DTV. Kaplan-Meier mortality curves were computed and features regarding mortality were analyzed with univariate and multivariate Cox models.



Results: 356 patients with acute symptomatic PE were included, 200 with a concomitant DVT. At physical examination, 145 subjects had DTV signs. Confirmed DTV was significant in the association between mortality and TEP (HR 2.02; CI: 0.98 a 4.17; $p<0.056$). 76 patients had pulmonary infarction syndrome, 33 with DTV. This decreased the probability of death by around 67% (HR 0.33; CI: 0.10 a 1.09; $p<0.068$). 57 patients suffered from some kind of cancer, 39 with DTV. This factor significantly increased the probability of death (HR 4.18; CI: 2.21 a 7.90; $p<0.000$).

Conclusions: Diagnosing DVT associated to PE doubled mortality, being an independent predictor of death. Pulmonary infarction syndrome decreased the probability of death and could be considered a protective factor. Cancer raised the risk of death by four times. Pulmonary infarction and cancer were confounding factors in the association between DTV and the probability of death in patients with PE.

Palabras clave:

Pronóstico

Tromboembolismo pulmonar agudo

Trombosis venosa profunda concomitante

Key words:

Prognostic

Acute pulmonary embolism

Concomitant deep vein thrombosis

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una grave enfermedad potencialmente mortal, cuyas expresiones clínicas son el TEP y la TVP¹⁻². Conlleva un amplio espectro de manifestaciones clínicas con diferente pronóstico y tratamiento³⁻⁴, que en la práctica clínica pueden conducir a un manejo diferente de cada clase de paciente tras su diagnóstico.

Está ampliamente demostrado en la literatura que estratificar el pronóstico de los enfermos diagnosticados de TEP, permite elegir el mejor tipo de tratamiento en cada uno. Así, podemos identificar los que tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones y se beneficiarían de tratamiento más agresivo o vigilancia más intensa⁵⁻⁶. O incluso contemplar un alta precoz o tratamiento ambulatorio⁷ en los de bajo o muy bajo riesgo. Para llevar a cabo esta clasificación e intentar detectar mejor a los sujetos con más probabilidad de sufrir eventos adversos, a lo largo del tiempo se han ido diseñando diferentes modelos pronósticos para los que se utilizaron distintas combinaciones de marcadores, entre los que se incluye el uso del ecodoppler de miembros inferiores (MMII)⁸.



Sin embargo, el significado pronóstico de la combinación aislada de TVP en enfermos diagnosticados de TEP no está del todo aclarado, y no existe una evidencia concluyente sobre la influencia en el riesgo de mortalidad de asociar TVP a dichos pacientes. Por lo tanto, se necesitan estudios que valoren si la presencia de TVP asociada al TEP es un factor pronóstico modificable con un tratamiento adecuado.

De este modo, los objetivos principales de nuestro trabajo fueron: describir las características de la población diagnosticada de TEP en un hospital de tercer nivel durante un periodo de 10 años de duración, valorando si el diagnóstico concomitante de TVP es un factor predictor con influencia pronóstica y planteando si hay necesidad de realizar un ecodoppler de MMII para completar el estudio de los eventos de TEP de cara a estratificar mejor el riesgo de complicaciones. Como objetivos secundarios, entre otros, analizamos los síndromes clínicos de Stein y si la presencia de algún factor de riesgo de ETV predisponía a tener una frecuencia diferente de TEP con TVP. En esta línea, presentamos un estudio en una serie de pacientes diagnosticados de TEP donde se observa el efecto de asociar TVP.

Material y métodos

Diseño del estudio y recogida de datos

Se trata de un estudio descriptivo transversal con recogida de datos retrospectiva, que incluye todos los pacientes con diagnóstico confirmado de TEP mediante alguna prueba tras la sospecha clínica inicial (tanto desde Urgencias como durante su estancia hospitalaria en diversos servicios tras ingreso por otros motivos), atendidos en el Hospital General Universitario de Alicante durante 10 años. Periodo de reclutamiento del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2005. Al ser un estudio retrospectivo, no hubo comité de ética previo. Sin embargo, todos los pacientes firmaron al ingreso un consentimiento informado general, como marcaba la norma hospitalaria. Desde 2003 se incluyeron en el registro informatizado de enfermedad tromboembólica (RIETE), que cuenta con consentimiento informado específico para ETV y su registro en una base de datos. Se cumplimentó en cada sujeto una hoja de recogida de datos, con variables predefinidas, mediante protocolo elaborado específicamente para este estudio.



Criterios de inclusión y exclusión

Criterios diagnósticos de TEP: arteriografía pulmonar o TAC helicoidal con contraste intravenoso con anomalías angiográficas secundarias a trombo en arterias pulmonares⁹; gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión de alta probabilidad para TEP¹⁰; alta sospecha clínica de TEP, junto a flebografía o ecografía con sistema doppler, que demuestre TVP en MMII¹¹⁻¹²; hallazgos necróticos diagnósticos de TEP¹³.

Criterios diagnósticos de TVP: falta de compresibilidad de un segmento venoso; aumento del tamaño de la vena; material ecogénico en su interior; ausencia de flujo en estudio con Doppler color y ausencia de incremento del mismo con maniobras de aumento del flujo.

Se excluyó del estudio a todos aquellos que no cumplieran lo mencionado previamente, no había diagnóstico claramente confirmado de TEP a pesar de ser codificados así, o cuando no se descartó/confirmó con seguridad TVP mediante técnica diagnóstica correspondiente.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Stata, versión 13 (StataCorp LP, College Station, EE. UU.). Todos los datos se tabularon como media y desviación estándar para variables cuantitativas y como números absolutos y porcentajes para variables cualitativas. Para comparar características de las observaciones con y sin TVP, usamos el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test U de Mann-Whitney para las variables continuas. Las curvas de supervivencia de los grupos con y sin TVP se construyeron según el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test log-rank. Se analizó las características asociadas a la mortalidad en pacientes con TEP a través del modelo de riesgos proporcionales o modelo de Cox. En primer lugar, se estimaron modelos univariantes de cada una de las características con evidencia de ser significativamente diferentes entre pacientes con y sin TVP. Después se estimó un modelo multivariante partiendo de las características significativas en el univariante y excluyendo, una a una, aquéllas con un p-valor más alto, hasta llegar a un modelo donde todas las variables presentaron significación estadística. Además, se comprobó que las variables excluidas no presentaban significación estadística si se incluían en el modelo final. Por último, se analizó la existencia de variables de confusión, definidas como aquéllas cuya inclusión en el modelo multivariante generaba un cambio mayor al 10% en el coeficiente del modelo univariante.



Resultados

Características clínicas de la muestra

Este estudio partió con una muestra total de 356 pacientes. Para el análisis principal se dividió en dos grandes grupos a los enfermos incluidos: 200 (56,2%) sujetos tuvieron episodio de TVP concomitante al de TEP y 156 (43,8%) no presentaron TVP asociada.

De los 356 pacientes, contamos con 167 varones (46,9%) y 189 mujeres (53,1%); no hubo diferencias significativas respecto al género. La edad media del total fue de 66,2 años, con desviación estándar de 16,8 años; los valores medios fueron similares en ambos grupos, con o sin TVP ($p=0,713$). Otras características analizadas pueden verse en la tabla 1.

Incidencia de TVP y efectos sobre la mortalidad

Cuando buscamos signos de TVP descritos en la exploración física (como aumento de la temperatura local, aumento del diámetro, dolor a la compresión gemelar...) ¹⁴⁻¹⁵ contabilizamos a 145 personas (el 41,1%). De ese total, se identificaron 121 TVP (83,4%), confirmando así el diagnóstico de sospecha del que se partía. Esas 121 representaban el 61,4% del total de sujetos con TVP conocida diagnosticada. De este modo, el 38,6% no presentó signos de TVP a pesar de ser diagnosticados de TVP finalmente.

Por otro lado, del total de enfermos que no tenían TVP, 24 (el 15,4%) sí que presentaron signos inicialmente (tabla 1). La diferencia entre el 61,4% y el 15,4% se demostró estadísticamente significativa ($p=0,000$)

Posteriormente, se realizó el análisis multivariante, hallando que presentar TVP confirmada fue una variable marginalmente significativa en la asociación entre mortalidad y TEP (HR 2,02; CI: 0,98 a 4,17; $p<0,056$) (tabla 2).

Incidencia de los síndromes de Stein y efectos sobre la mortalidad

Según la clasificación de Stein ¹⁶, se establecen diferentes grupos sindrómicos según la forma de presentación clínica del TEP, dividiéndolos en: infarto o hemorragia pulmonar, disnea aislada, shock o colapso circulatorio, y asintomática. En base a esta clasificación, encontramos que en 76 sujetos (23,2%) la presentación cursó como infarto o hemorragia pulmonar. Estos 76 se repartieron en 33 enfermos (17,9%) con TVP y 43 (29,9%) sin TVP, significativamente más frecuente ($p = 0,012$); en el grupo más



prevalente, la disnea aislada, había 141 pacientes (43%). Con TVP 85 de estos (46,2%), y sin ella 56 (38,9%). Esta presentación no tuvo diferencias estadísticas significativas; otras 52 personas (15,9%) se encuadraron en el llamado shock o colapso circulatorio. Tenían una TVP 36 individuos (el 19,6%), siendo significativamente más frecuente ($p = 0,047$) que en los 16 restantes sin TVP (un 11,1%); y se recogió a 13 enfermos asintomáticos (4%). Al grupo de TVP pertenecían 10 (5,4%) mientras que 3 (2,1%) no tenía, sin lograr significación estadística.

Es decir, hallamos que la presentación como infarto o hemorragia pulmonar era estadísticamente significativa, encontrándose en mayor medida en el grupo sin TVP. Mientras que el shock o colapso circulatorio, era significativamente más frecuente con TVP concomitante. Tras realizar nuestro análisis univariante, el síndrome de Stein como shock o colapso no alcanzó significación para ser clasificado como un factor de mortalidad; pero el infarto o hemorragia pulmonar sí se confirmó como factor protector, dado que cuando se asociaba disminuía la probabilidad de muerte en torno al 67% (HR 0,33; CI: 0,10 a 1,09; $p < 0,068$) (tabla 2), y en el modelo multivariante también resultaba ser factor de confusión entre TVP y probabilidad de muerte en TIncidencia de cáncer y efectos sobre la mortalidadPor otro lado, de las diferentes variables analizadas individualmente como factores de riesgo¹⁷⁻¹⁸ destacamos la presentación de tumor maligno de cualquier tipo (diagnosticado previamente o durante el ingreso en el que se diagnosticó TEP)¹⁹⁻²⁰.

Nuestros hallazgos mostraron que 57 sujetos (16%) tenían algún tipo de tumoración maligna en el momento del TEP. De ellos, 39 (19,5%) tuvieron TVP simultánea mientras que 18 (11,5%) no. Este factor mostraba una tendencia muy próxima a la significación estadística ($p = 0,058$) (tabla 3). Tras el análisis multivariante se observó que padecer cáncer elevaba significativamente la probabilidad de fallecer unas 4 veces en personas con TEP (HR 4,18; CI: 2,21 a 7,90; $p < 0,000$), muy similar a lo que se describe como resultado en un artículo de Jiménez et al²¹ (tabla 2).

Curvas de mortalidad y test log Rank

Para las variables que hemos descrito en este artículo, se muestran las curvas de mortalidad entre individuos con y sin TVP concomitante los 3 primeros meses tras el diagnóstico. También su significatividad estadística, con los valores del test estadístico log-rank respecto a la supervivencia para cada día tras el diagnóstico (los primeros 90 días).



Respecto a la probabilidad acumulada de muerte (Curvas de Kaplan-Meier), se objetiva cómo la curva de los pacientes con TVP comienza a separarse significativamente después del primer mes, y la separación es cada vez mayor aproximadamente hasta los 3 meses con respecto a la curva de mortalidad de las personas que sólo cursaban con TEP. En el panel A de la figura 1 se muestra de qué manera los sujetos con TVP añadida fallecían más.

Para analizar la significatividad estadística de esta diferencia entre las curvas de la probabilidad acumulada de muerte de ambos grupos, realizamos el log-rank test respecto a la supervivencia para cada día después del diagnóstico. Podemos ver que a partir del día número 54 (fig. 1, panel B), se encuentra $p < 0,05$ (línea punteada del gráfico), lo que muestra mayor incidencia de mortalidad en los enfermos que tienen TVP y TEP asociados con respecto a los que no. Por tanto, puede decirse que nuestros pacientes con TVP añadida tenían una mortalidad global más elevada que los que sólo cursaron con episodio de TEP aislado (valor absoluto de la diferencia 11,4%, $p = 0,002$), que se prolonga hasta después de 3 meses de tratamiento anticoagulante. Y que tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento desde el diagnóstico, la diferencia en las tasas de mortalidad de ambos grupos se vuelve estadísticamente significativa (valor absoluto de la diferencia 6,5%; $p = 0,037$).

En referencia al dolor pleurítico, las curvas se separan prácticamente desde el inicio como vemos en la figura 2 al fijarnos en su panel A, actuando así como factor protector al observar que cuando los enfermos con TEP asociaban dicha variable fallecían menos. Mientras que en el panel B podemos decir que la incidencia de la supervivencia es claramente mayor, $p < 0,05$ ya desde el día 6.

Para cáncer, el panel A de la figura 3 muestra cómo las curvas empiezan a separarse al mes, y cómo los que poseen esta variable se mueren más hasta los 90 días tras el diagnóstico. El panel B indica cómo la incidencia de la supervivencia es menor en los pacientes que asocian TEP y cáncer, y a los 37 días ya resulta significativa ($p < 0,05$).

Discusión

El TEP es una enfermedad frecuente, de gran morbilidad e importante tasa de mortalidad²²⁻²³. Actualmente hay datos de varios estudios de cohorte así como de un ensayo clínico, que plantean el tratamiento ambulatorio en los sujetos con TEP de bajo riesgo en vez de su hospitalización. Este se recomienda cuando se encuentren clínicamente estables, posean una reserva cardiopulmonar aceptable y tengan una escala clíni-



ca validada de bajo riesgo. Según sus resultados y conclusiones, la terapia domiciliaria es igual de eficaz y segura respecto a recurrencias tromboembólicas, sangrados y tasa de mortalidad²⁴. También habría que contemplar que los enfermos estén en situación de poder cumplimentar adecuadamente el tratamiento y haya un buen soporte social con rápido acceso a atención médica.

De la misma manera proponen el alta precoz en los pacientes con esa condición de TEP de bajo riesgo y unas adecuadas circunstancias domiciliarias, sin precisar permanecer más de 5 días de ingreso como sería lo apropiado en el modelo convencional. Todo esto se ha propuesto como recomendación en la décima guía de práctica clínica del American College of Chest Physicians, con un grado de evidencia 2B²⁵. Sin embargo, hace falta un mayor número de estudios prospectivos para profundizar más a fondo en la seguridad y eficacia de instaurar tratamiento ambulatorio en TEP hemodinámicamente estable.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis²⁶ para evaluar la estratificación del riesgo en personas con TEP en función de la ausencia o presencia de TVP en EEII. De entre los 165 artículos cribados al inicio, finalmente revisó en profundidad 9 estudios que conformaban 10 cohortes, incluyendo a 8859 pacientes, que cumplieron los criterios de calidad establecidos.

Se comprobó gran discrepancia entre la prevalencia de TVP estimada entre los distintos estudios (lo que podría explicarse por la heterogeneidad de criterios diagnósticos) y en varios, sus resultados sugerían que se diagnosticaba de TVP sólo a la mitad de todos los enfermos que presentaban signos o síntomas clínicos compatibles con esta. Como objetivo principal, evaluó la mortalidad por todas las causas tras 30 días del diagnóstico. Y como secundario, los eventos adversos relacionados que se produjeron a los 90 días. Este metaanálisis finaliza afirmando que sí tiene un significado pronóstico asociar TVP a TEP, aumentando el riesgo de muerte los 30 primeros días tras el diagnóstico inicial. Pero a pesar de eso, no resulta concluyente ni significa que asiente la base de una regla efectiva de predicción del pronóstico a nivel individual, dado que una de sus limitaciones principales es que no controló por factores de confusión al no haber suficiente información para ello.

La ETV es un problema de salud pública de primer orden que conlleva un importante gasto sanitario, donde sería interesante optimizar los recursos sanitarios²⁷⁻²⁸. Diseñar e implantar programas de alta precoz con manejo domiciliario en función de la mejor clasificación posible del riesgo, propiciaría una reducción económica a expensas



de disminuir número de ingresos, acortar su tiempo y disminuir posibles complicaciones nosocomiales por estancia prolongada innecesariamente.

Nuestro trabajo presenta diferentes limitaciones. El haber analizado numerosas variables conllevó que para algunas, las observaciones registradas fueran escasas, y disminuyera la potencia del estudio. Este es por ejemplo, el caso de los grupos sindrómicos de Stein, por lo que no se pueden sacar conclusiones definitivas de los hallazgos encontrados. Por otro lado, el estudio está realizado retrospectivamente. Y finalmente, otras debilidades son que habría sido útil indagar más a fondo en la descripción de la información de algunas variables analizadas, como diferenciar entre TVP de MMII distal o proximal en el ecodoppler, y ampliar conocimientos en el estudio de trombofilia de los enfermos. Debido a todo lo anterior, hay que tomar con cautela los resultados, considerando que para confirmar de una forma definitiva y consensuada las verdaderas asociaciones producidas en algunos de los supuestos de este trabajo (para los que todavía hay cierta incertidumbre en la literatura hasta el presente) se precisa continuar realizando nuevos estudios con una casuística más elevada.

Conclusiones

En resumen, más de la mitad (56%) de los pacientes de este trabajo diagnosticados de TEP presentaron una TVP asociada. Según los resultados del análisis multivariante, cáncer y presentación de Stein como infarto o hemorragia pulmonar, eran ambos factores de confusión entre la asociación de TVP confirmada y probabilidad de muerte en sujetos con TEP. El infarto o hemorragia podía considerarse factor protector, ya que reducía la mortalidad aproximadamente un 67% mientras que el carcinoma elevaba la probabilidad de fallecimiento 4 veces. Y esta probabilidad finalmente era 2 veces mayor en personas con TVP asociada a TEP, al mostrarse la TVP como evento significativo en la asociación entre mortalidad y TEP.

No obstante, este estudio retrospectivo no puede avalar ni confirmar propiamente el uso reglado del ecodoppler para estimar aisladamente el pronóstico clínico en la estratificación del TEP, debido a las limitaciones mencionadas. Es necesario llevar a cabo más estudios para aclarar el papel de la TVP en la población diagnosticada de TEP en la actualidad, y conocer si existe una verdadera relación causal en el aumento de mortalidad.



TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

	Todos los pacientes (n=356)		Grupo con TVP (n= 200, 56,2%)		Grupo sin TVP (n= 156, 43,8%)		p-valor ^(c)
	Número ^(a)	Promedio ^(b)	Número ^(a)	Promedio ^(b)	Número ^(a)	Promedio ^(b)	
Características clínicas							
Edad	66,2	16,8	66,7	16,8	65,7	16,9	0,7128
Edad > 65 años	226	63,5%	129	64,5%	97	62,2%	0,6589
Sexo varón	167	46,9%	98	49,0%	69	44,2%	0,3931
Sexo mujer	189	53,1%	102	51,0%	87	55,8%	0,3931
Peso	75,7	16,5	77,0	15,5	74,2	17,5	0,1349
Índice de masa corporal	29,0	5,9	29,1	5,4	28,8	6,4	0,3584
Síntomas y signos clínicos de presentación							
Inicio clínico (ambulante)	288	86,7%	156	82,5%	132	92,3%	0,0092
Temperatura	36,7	0,8	36,7	0,8	36,7	0,8	0,5443
Fiebre	67	18,9%	35	17,7%	32	20,5%	0,4985
Síncope	64	18,0%	43	21,6%	21	13,5%	0,0521
Dolor retroesternal	62	17,5%	35	17,6%	27	17,3%	1,0000
Dolor pleurítico	149	42,0%	65	32,7%	84	53,8%	0,0001
Disnea	273	76,9%	157	78,9%	116	74,4%	0,3746
Tos	103	29,0%	52	26,1%	51	32,7%	0,1956
Hemoptisis	33	9,3%	19	9,5%	14	9,0%	1,0000
Sudoración	79	22,4%	51	25,9%	28	17,9%	0,0943
Crepitantes	157	44,5%	82	41,6%	75	48,1%	0,2371
Frecuencia respiratoria	22,8	8,3	22,7	7,9	22,8	8,8	0,6829
Taquipnea	185	53,2%	102	52,6%	83	53,9%	0,8293
Frecuencia cardíaca	91,9	20,1	93,6	19,7	89,8	20,5	0,0885
Taquicardia (Fc > 100 lpm)	129	36,9%	72	36,9%	57	36,8%	1,0000
Tensión arterial sistólica	125,8	22,9	123,1	23,5	129,3	21,9	0,0500
Hipotensión (TAS <100 mmHg)	42	12,0%	28	14,3%	14	9,0%	0,1400
Tensión arterial diastólica	73,9	13,4	73,7	14,2	74,1	12,4	0,9658
Signos TVP	145	41,1%	121	61,4%	24	15,4%	0,0000
Clasificación Stein							
Infarto/hemorragia pulmonar	76	23,2%	33	17,9%	43	29,9%	0,0124
Disnea	141	43,0%	85	46,2%	56	38,9%	0,2165
Shock	52	15,9%	36	19,6%	16	11,1%	0,0472
Asintomático	13	4,0%	10	5,4%	3	2,1%	0,1581
Infarto/hemorragia pulmonar + disnea	46	14,0%	20	10,9%	26	18,1%	0,0777

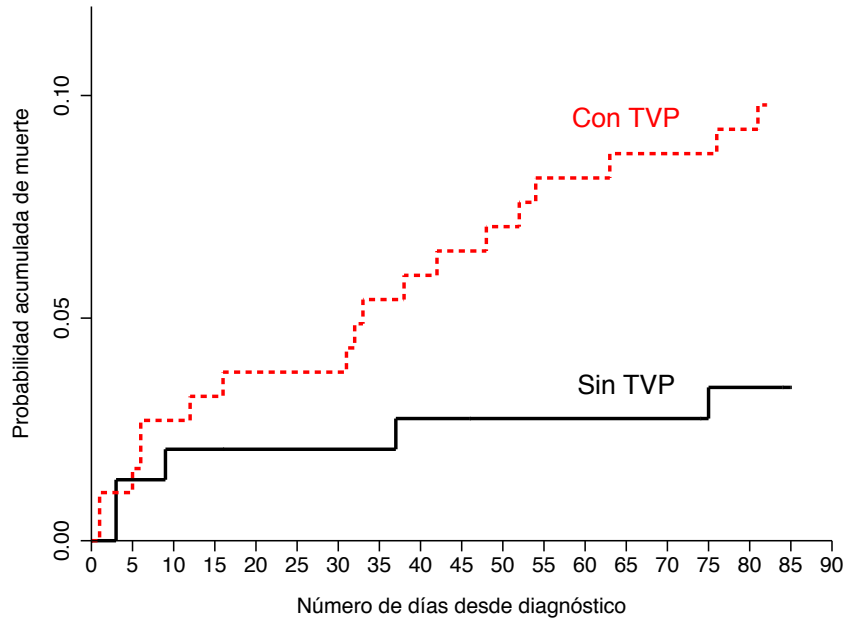
(a) Para las variables continuas (sombreadas), la columna muestra el promedio de la variable.
 (b) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos. En variables continuas, la columna muestra la desviación estándar.
 (c) Test exacto de Fischer para las variables categóricas y test U de Mann-Whitney para las variables continuas.
 TVP: trombosis venosa profunda; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica.

TABLA 2: HAZARD RATIOS DE LA PROBABILIDAD DE MUERTE EN PACIENTES CON TEP (MODELOS DE COX UNIVARIANTES Y MULTIVARIANTES)

	Modelos Univariantes				Modelo Multivariante			
	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)		p-valor	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)		p-valor
Cáncer	4,09	2,25	- 7,41	0,0000	4,18	2,21	- 7,90	0,0000
Inmovilización	1,44	0,80	- 2,60	0,2225				
Inicio clínico (ambulante)	1,00	0,39	- 2,56	0,9960				
Síncope	0,96	0,45	- 2,07	0,9222				
Dolor pleurítico	0,46	0,24	- 0,87	0,0172				
Sudoración	1,11	0,55	- 2,24	0,7785				
Frecuencia cardíaca	1,01	1,00	- 1,03	0,0758				
Tensión arterial sistólica	0,99	0,98	- 1,01	0,4984				
signos TVP	1,01	0,54	- 1,87	0,9771				
Stein: infarto/hemorragia pulmonar	0,25	0,08	- 0,81	0,0206	0,33	0,10	- 1,09	0,0681
Stein: shock	0,74	0,29	- 1,89	0,5279				
Stein: infarto/hemorragia pulmonar + disnea	0,52	0,18	- 1,46	0,2148				
Dímero D	1,07	0,99	- 1,16	0,0761				
Dímero D (+)	1,42	0,34	- 5,90	0,6307				
Gradiente A-aO2	1,00	0,98	- 1,01	0,5487				
Aumento arteria pulmonar descendente	1,21	0,58	- 2,52	0,6159				
Filtro VCI	3,66	1,13	- 11,82	0,0303				
TVP concomitante	2,73	1,38	- 5,38	0,0037	2,02	0,98	- 4,17	0,0564

(a) Al 95%.
 TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; P(A-a)O2: gradiente alveolo-arterial de oxígeno; VCI: vena cava inferior

Figura 1. Panel A.



Personas en riesgo:

Sin TVP	146	143	142	141	140	139	136
Con TVP	185	178	177	171	168	167	164

Figura 1. Panel B.

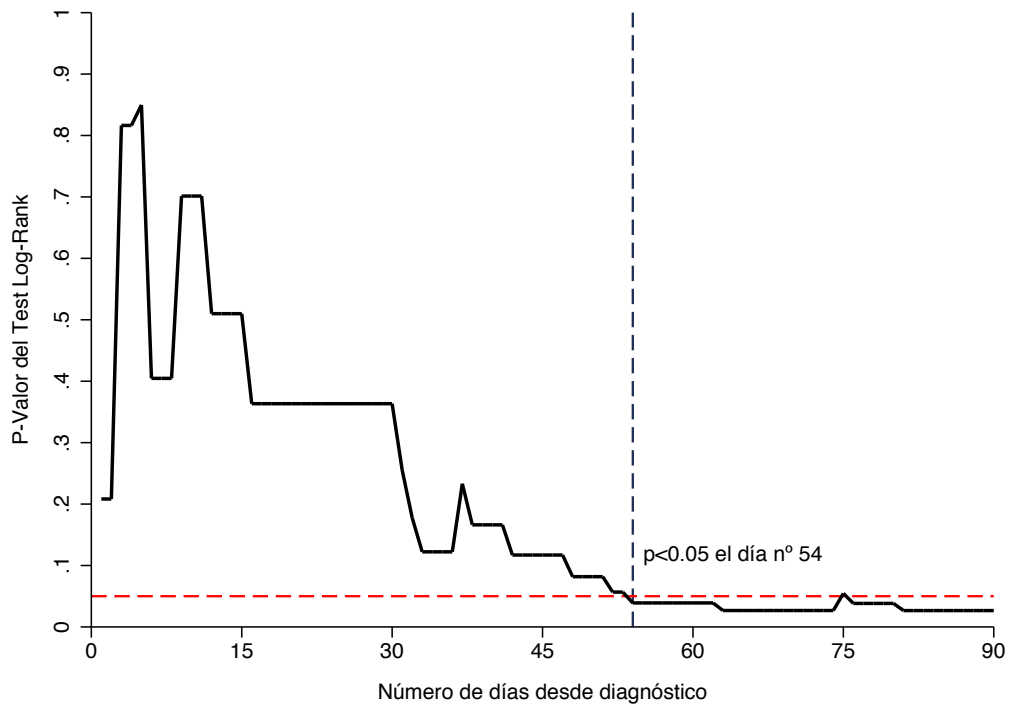
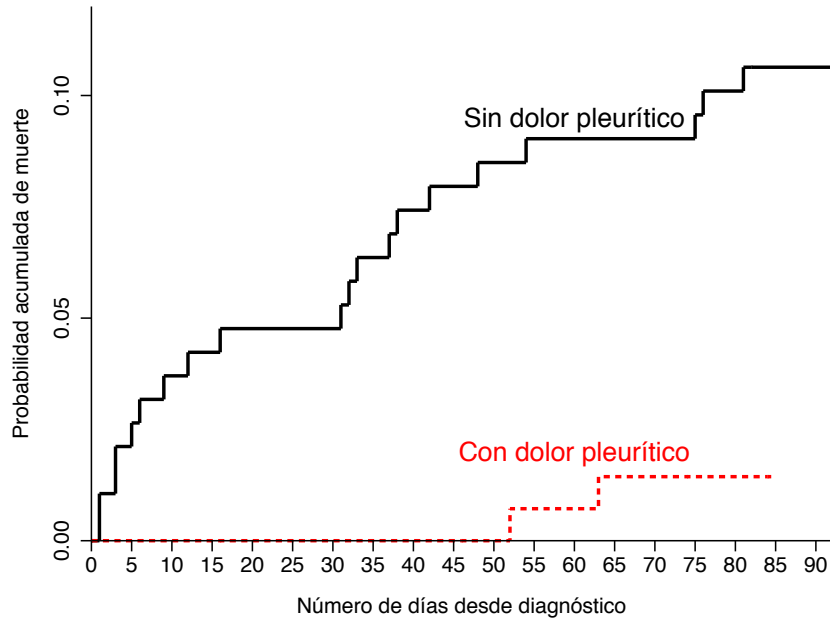


Figura 2. Panel A



Personas en riesgo:

Sin dolor pleurítico	189	180	179	172	170	170	166
Con dolor pleurítico	141	141	140	140	138	136	134

Figura 2. Panel B.

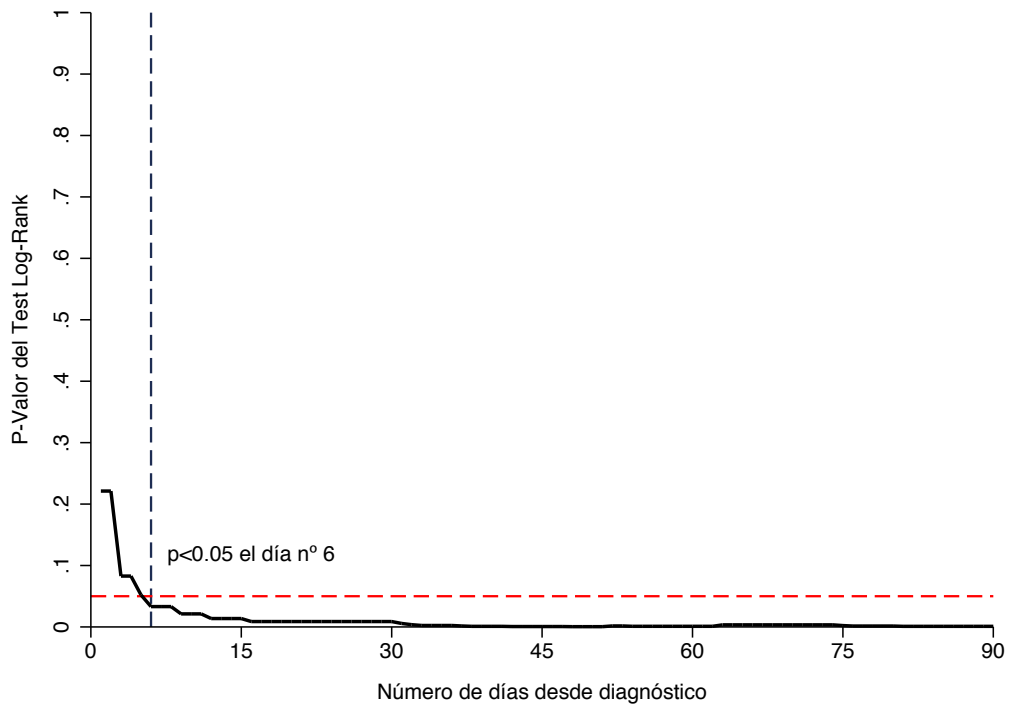
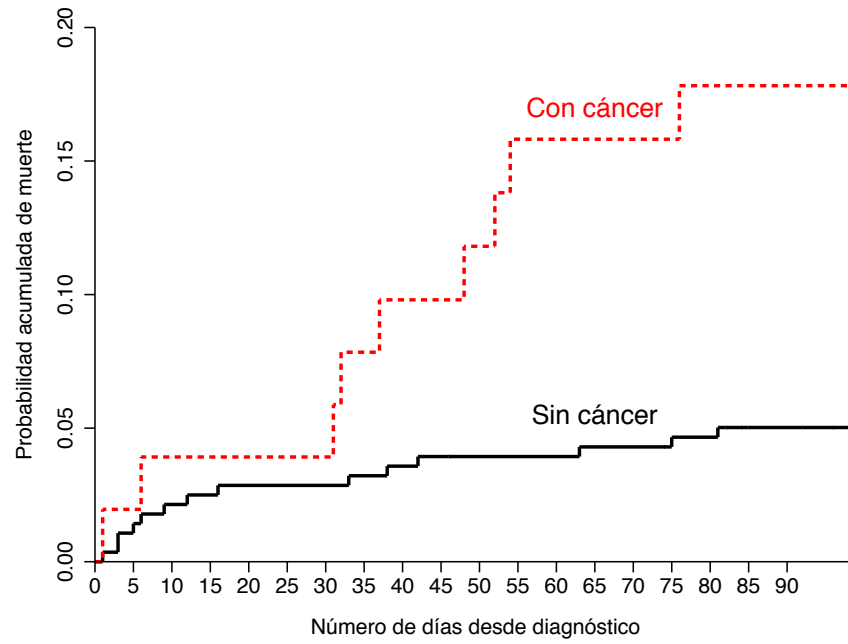




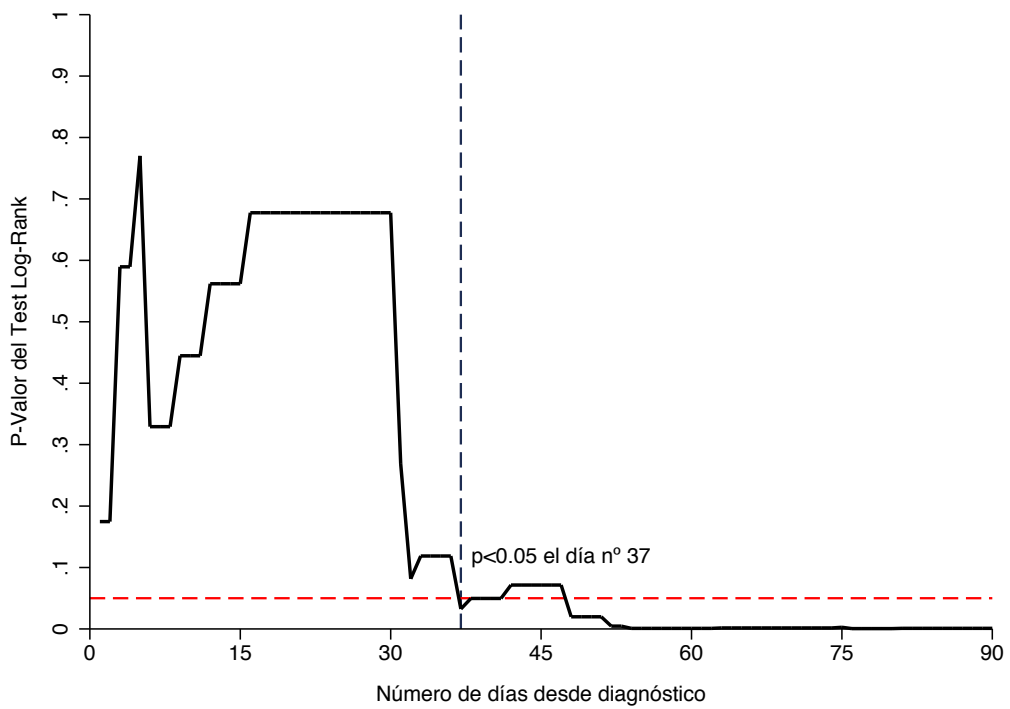
Figura 3. Panel A.



Personas en riesgo:

Sin cáncer	280	272	270	267	266	264	259
Con cáncer	51	49	49	45	42	42	41

Figura 3. Panel B.





Bibliografía

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
2. Rahimtoola A, Bergin JD. Acute pulmonary embolism: An update on diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:61-114.
3. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-8.
4. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295-305.
5. Jiménez D, Aujesky D, Moores L. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011;66:75-81.
6. Binder L, Pieske B, Olschewski M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.
7. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National consensus on the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2013;49:534-47.
8. Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:718-26.
9. The PIOPED II investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;324:2317-27.
10. Stein PD, Gottschalk A. Critical review of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:13-24.
11. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963-6.
12. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-52.
13. Buron Fernandez MR, Minguez Garcia P, Nuevo Gonzalez JA, Puche Paniagua JJ, Gomez Sanchez-Biezma C, Aragoncillo Ballesteros P. Pulmonary thromboembolism in hospitalized patients during the period 1994-2000: an autopsy study. *An Med Interna* 2006;23:317-20.
14. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-66.
15. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
16. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
17. Samara MM, Dahl OE, Quinina DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Hematologica* 2003;88:1410-21.
18. Girard P, Sánchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stem JB, et al. 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;128:1593-600.
19. British Thoracic Society Standards of care committee pulmonary embolism guideline development group. BTS guidelines for management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58:470-484.
20. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
21. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. and the RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983-91
22. Perrier A. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologia* 1997;82:328-31.
23. Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
24. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
25. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.



26. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, J T-S, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT. *Chest* 2016;149:192-200.
27. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, Krishnan JA, Strieff MB, Eng J, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism; a review of efficacy, safety and costs. *Am J Med.* 2003;115:298-308.
28. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of lowmolecular- weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest.* 2005;128:1601-10.