



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

***ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CONSECUTIVOS
DIAGNOSTICADOS DE EMBOLISMO
PULMONAR (EP)***

Luis Jara Palomares

-TESIS DOCTORAL-

2009

DR. D. FRANCISCO RODRÍGUEZ PANADERO, Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA.

COMUNICA:

Que el Licenciado D. LUIS JOSÉ JARA PALOMARES, ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título: “ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CONSECUTIVOS DIAGNOSTICADOS DE EMBOLISMO PULMONAR (EP)”, bajo mi Dirección, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente Comunicación en Sevilla a 29 de abril de 2009

Dr. D. F. Rodríguez Panadero

Dra. D. R. Otero Candelera

TUTOR DE TESIS

DIRECTORA DE TESIS

L. Jara Palomares

DOCTORANDO

AGRADECIMIENTOS:

A mi familia, a mi esposa, a mi hij@ y a Reme.

Sin ellos nada de lo que soy o donde estoy sería posible.

INDICE	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. GENERALIDADES	13
1.2. INCIDENCIA DE ETEV	13
1.3. FACTORES DE RIESGO DE ETEV	14
A. FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS	15
B. FACTORES DE RIESGO CONGÉNITOS	17
1.4. SUPERVIVENCIA TRAS ETEV	19
1.5. ETEV RECIDIVANTE	23
1.6. ETEV Y CÁNCER	24
2. OBJETIVOS	33
3. PACIENTES Y MÉTODOS	37
3.1. PACIENTES	39
A. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EP	39
B. ESTRATEGIA DE RECOGIDA DE DATOS DEL EPISODIO INICIAL DE EP	39
3.2. MÉTODO	41
A. DISEÑO	41
B. SCREENING DE NEOPLASIA OCULTA	41
C. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	42
D. ESTRATEGIA DE CAPTURA DE PÉRDIDAS	42
E. ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES	43
F. TERMINOS USADOS EN EL ESTUDIO	43
G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44

4. RESULTADOS	47
4.1 ANALÍISIS DE SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	49
A. RESULTADOS DEMOGRÁFICOS	49
B. RECIDIVAS	52
C. SANGRADO	53
D. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA	55
E. ANÁLISIS BIVARIANTE	60
F. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	61
4.2 ESTUDIO DE NEOPLASIA	62
A. RESULTADOS DEMOGRÁFICOS	62
B. SCREENING DE NEOPLASIA OCULTA	63
C. SEGUIMIENTO A 2 AÑOS	65
D. SENSIBILIDAD DE DETECCIÓN DE NEOPLASIAS MEDIANTE SCREENING	66
E. EXTENSIÓN DE LAS NEOPLASIAS	66
F. FACTORES DE RIESGO PARA NEOPLASIA OCULTA	66
G. NÚMERO NECESARIO PARA ANÁLISIS DE SCREENING (NNS)	67
5. DISCUSIÓN	71
I. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 2 AÑOS	73
II. ESTUDIO DE NEOPLASIA OCULTA	79
6. CONCLUSIONES	83
7. BIBLIOGRAFÍA	87

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad constituida por la trombosis venosa profunda (TVP) y por el embolismo pulmonar (EP) (producido como consecuencia de la migración de un trombo procedente del territorio venoso, generalmente originado en miembros inferiores, hacia el árbol arterial pulmonar). En el 80% de los EP sintomáticos hay TVP asociada¹, y en el 50% de los pacientes con TVP sintomática hay EP, la mayoría de ellos silentes². La ETE es una enfermedad compleja de causa multifactorial, en la que influyen tanto los antecedentes del paciente, factores de riesgo clínicos, como las interacciones genéticas y ambientales.

1.2. INCIDENCIA DE ETE

De una forma global y atendiendo al trabajo de White³ podríamos decir que la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 1000 personas y año, aumentando progresivamente con la edad, hasta 1 por cada 100 personas y año a los 85 años. La ETE es una enfermedad más prevalente en edades avanzadas^{4,5}. Es raro que se presente en la adolescencia^{6,7} a no ser que el paciente tenga algún factor de riesgo como la utilización de un catéter venoso central⁸ o una trombofilia⁹. La incidencia aumenta con la edad de una forma clara tanto en hombres como en mujeres y tanto en EP como TVP^{4,5}. Ajustada por edad es mayor en hombres (130 por 100000) que en mujeres (110 por 10000) mostrando una relación hombre:mujer 1.2:1⁴. Sin embargo, en mujeres es algo más alta durante el periodo fértil, mientras que después de los 45 años es generalmente más alta en hombres⁴. En cuanto a la raza, parece ser similar o mayor entre afroamericanos y menor entre asiáticos y americanos nativos¹⁰⁻¹³.

La incidencia de ETE en el periodo comprendido entre 1991-1997 (117.7 por 100000) no ha cambiado significativamente comparado con el

periodo previo de 10 años, 1981-1990 (116.7 por 100000). El descenso observado desde 1975 hasta 1977 parece reflejar el incremento ostensible de la utilización de técnicas de diagnóstico por imagen objetivas para el diagnóstico de ETEV (p.e. venografía, tomografía computarizada)¹⁴. El EP implica un número de hospitalizaciones elevadas, llegándose a calcular en EE. UU. entre 200.000 y 300.000 ingresos/año^{5,15}.

Atendiendo a los datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, podemos decir que en España, desde 1999 hasta 2002, ha habido un aumento paulatino y constante del número de casos diagnosticados de ETEV¹⁶. El porcentaje de ingresos por ETEV en los hospitales españoles se acerca al 1%, y la tasa de mortalidad intrahospitalaria de esta enfermedad supera el 7%. Este aumento condiciona un incremento constante de los gastos sanitarios. Se estima que en el año 2002 el coste anual por ingresos hospitalarios relacionados con esta enfermedad fue del 50.484.193€^{16,17}.

1.3. FACTORES DE RIESGO DE ETEV

Los factores de riesgo son aquellas condiciones inherentes al paciente o situaciones clínicas que se asocian con un aumento de la incidencia de ETEV. La cuantificación del riesgo de cada factor es compleja, ya que los estudios a este respecto son heterogéneos y muchos de ellos retrospectivos^{17,18}. El objetivo en los pacientes con ETEV consiste en disminuir el número de casos, mejorar la supervivencia, prevenir complicaciones como las recidivas y los sangrados, y reducir los costes sanitarios relacionados con la enfermedad de forma directa o indirecta. Para ello primero hemos de identificar las personas que se encuentran en riesgo. El análisis de los factores de riesgo es muy extenso, por lo que nos vamos a limitar a analizar aquellos con más relevancia. Los factores de riesgo los podemos dividir en adquiridos o congénitos.

A. FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS:

En los estudios poblacionales, considerando la edad como único factor, el riesgo de ETEV se incrementa exponencialmente a lo largo de los años¹⁵. La ETEV aumenta significativamente con la edad tanto en ETEV primario como secundario, lo que sugiere que hay un riesgo asociado al incremento de la edad, que puede ser debido más a la propia biología de la edad que a la simple exposición de los factores de riesgo de ETEV a lo largo del tiempo, aunque esta relación está por demostrar.

La inmovilización, junto a la cirugía, es uno de los factores que más predisponen en el desarrollo de la TVP. La inmovilización de más de una semana se ha considerado un factor de riesgo independiente, así como la inmovilización prolongada pre o postoperatoria²⁰. La revisión de ictus agudo en estudios aleatorizados muestra una frecuencia promedio de TVP del 53%, asentando ésta en el miembro paralizado en el 90 % de los casos. La frecuencia de TVP tras lesiones espinales con paraplejía sería similar (59%), afectando por igual a ambos miembros. Los viajes de larga duración generalmente se comportan como factores de riesgo adicionales, esto es, aumentan la incidencia de ETEV en presencia de otros factores de riesgo^{21,22}.

Los estudios poblacionales han observado que un tercio de las ETEV son recidivas, y ésta es mayor en los pacientes que han sufrido un episodio idiopático que en aquellos en los que la ETEV fue secundaria a un factor de riesgo transitorio, como la cirugía o el traumatismo.

Son varios los trabajos que han identificado una relación entre la ETEV y los anticonceptivos orales^{23,24}. Éstos contienen un estrógeno y un progestágeno. El principal causante de los eventos tromboembólicos es el estrógeno, aunque los progestágenos también juegan un papel importante, sobre todo los de tercera generación (desogestrel y

gestodene). Los anticonceptivos de primera y tercera generación implican mas riesgo que los de segunda generación^{23,24,25}.

El tratamiento hormonal sustutivo y su riesgo de producir ETEV ha sido muy debatido durante años, debido a resultados contradictorios, aunque hay evidencias de peso que avalan esta relación^{23,26} encontrando un incremento de trombosis de 2 a 4 veces²⁷. Este riesgo parece variar con el tipo de estrógeno²⁸.

El embarazo y el puerperio se consideran factores de riesgo para la ETEV^{29,30,15,31}. Una de cada 2000 mujeres tendrán TVP durante su embarazo²³. El riesgo durante el periodo del postparto es hasta 5 veces mayor que durante el embarazo. El antecedente de trombosis venosa superficial es un factor de riesgo independiente de TVP durante el embarazo o el postparto³².

La cirugía, junto a la inmovilización, es uno de los factores que más predisponen a la ETEV, especialmente la cirugía ortopédica de rodilla y de cadera. Por orden de frecuencia le seguirían la cirugía mayor abdominal y pelviana, incluyendo la ginecológica y urológica, y la neurocirugía. El riesgo individual es multifactorial en el que influyen: el procedimiento en sí mismo, las características técnicas que lo rodean, su duración, el tipo de anestesia³³, el grado de inmovilización postoperatoria, la edad del paciente³⁴ y la presencia de complicaciones, especialmente la infección³⁴⁻³⁶. En algunos trabajos la obesidad^{37,38} se ha identificado como un factor de riesgo de ETEV en la artroplastia total de cadera.

La inmovilización reciente por enfermedades médicas implica riesgo de ETEV³⁹, destacando entre ellas la insuficiencia cardiaca grado funcional III-IV de la NYHA (New York Heart Association), la exacerbación de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), la sepsis y el accidente cerebrovascular agudo¹⁷.

La asociación de la ETEV con las neoplasias es multifactorial. La producción de sustancias procoagulantes por la propias células tumorales que inducen la activación de la coagulación, es considerado como el principal desencadenante para algunos autores, y sería especialmente frecuente en los adenocarcinomas secretores. A ella se le puede asociar la oclusión mecánica de los vasos, la producción exagerada de determinados reactantes de fase aguda (factor VIII, factor Von Willebrand, fibrinógeno y PAI-1, entre otros), y los propios del tratamiento específico (radioterapia y quimioterapia). En algunas series las neoplasias representan el 20% de las ETEV en pacientes ambulatorios⁴⁰.

El síndrome antifosfolípido se asocia a un elevado riesgo trombótico⁴¹ especialmente en territorio venoso, aunque también pueden afectar al arterial, y puede presentarse en localizaciones más raras.

B. FACTORES DE RIESGO CONGÉNITOS

Su definición clásica incluye el carácter familiar, la aparición de trombosis en sujetos jóvenes, con frecuencia en ausencia de los factores de riesgo conocidos o con una gravedad desproporcionada a éstos, en localizaciones poco frecuentes y con tendencia a la recidiva. Esta definición, sin embargo, sólo sería aplicable hoy día a los pacientes con déficit asociados a un mayor riesgo trombótico, considerando como tales especialmente el defecto de antitrombina y los sujetos homocigotos o con doble heterocigosis para defectos de menor riesgo, ya que con defectos genéticos asociados a un menor riesgo trombótico para que se produzca ETEV se necesita la concurrencia de situaciones de riesgo adquirido⁴².

Estudios familiares indican que la ETEV tiene un alto componente genético y sigue un modo complejo de interacción ambiental⁴³⁻⁴⁵. El descenso congénito de anticoagulantes naturales del plasma (p. e.

antitrombina, proteína C o proteína S) son factores de riesgo de ETEV poco frecuentes pero importantes^{46,47}. También se han identificado alteraciones en la regulación del sistema procoagulante (p. e. resistencia a la proteína C activada, Factor V Leiden)⁴⁸⁻⁵⁰, concentraciones o actividad elevada en plasma de factores procoagulantes (p. e. factor I (fibrinógeno), II (protrombina), VIII, IX, y XI)⁵¹⁻⁵⁵ y la inmunidad innata de activación⁵⁶, que han añadido nuevos paradigmas a la lista de enfermedades congénitas o adquiridas que predisponen a las trombosis (trombofilia). Estas trombofilias congénitas interactúan con los factores de riesgo clínicos (p. e. factores de riesgo ambientales) como los anticonceptivos orales^{57,58}, el embarazo⁵⁹, el tratamiento hormonal⁶⁰, y la cirugía⁶¹, de tal forma que aumenta el riesgo de ETEV. De igual forma, las interacciones genéticas incrementan el riesgo de incidencia de ETEV⁶² y de recidiva⁶³⁻⁶⁷. Mientras que la utilidad clínica de los test diagnósticos de trombofilias congénitas y adquiridas parece controvertido, dichos estudios sostienen la capacidad potencial de estratificar a los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo, tanto en la incidencia de ETEV como en la recidiva, permitiendo identificar aquellos que se puedan beneficiar de una profilaxis y con el objeto de disminuir las recidivas.

La prevalencia en la población española del déficit de antitrombina es del 0,02%⁶⁸. La frecuencia de este déficit en pacientes con ETEV no seleccionados es del 1%. El riesgo relativo de ETEV con respecto a la población sana es de 50, sólo comparable a los homocigotos o dobles heterocigotos de otros defectos menores. El déficit de proteína C es en la gran mayoría de los casos heterocigoto, y tiene una prevalencia en la población del 0.2 al 0.5%, y del 3% entre los pacientes con historia de ETEV no seleccionados⁶⁹. Los casos homocigotos son muy raros (3-6 /millón nacimientos). No se puede conocer con precisión la prevalencia del déficit de proteína S, pero se estima que en la población general es del 0,1%, y que su frecuencia en pacientes con ETEV no seleccionados es aproximadamente el 2%. El factor V Leiden (resistencia a la proteína C activada)⁷⁰ es una de las causas más frecuentes de trombofilias, y su

prevalencia en nuestro país es del 3%, aumentando al 13% en pacientes con ETEV. La prevalencia de homocigotos estaría alrededor del 0,1%. La prevalencia de heterocigotos para la mutación G20210A del gen de la protrombina oscila entre el 3.5 y 6.2%, con una frecuencia en pacientes con ETEV que oscila entre el 6 y 17%⁷¹. La hiperhomocisteinemia se encuentra elevada en el 15% de los pacientes con ETEV⁷². El aumento de la concentración del factor VIII lo encontramos en el 10% de la población y en el 25% de los pacientes con ETEV.

Otros factores de riesgo para ETEV con una relación causal más débil son: obesidad, trombosis venosa superficial, varices, trombocitopenia inducida por heparina, síndromes mieloproliferativos (especialmente policitemia rubra vera y trombocitemia esencial), síndrome nefrótico, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome de Beçhet, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y los antipsicóticos^{17,31, 73-75}.

1.4. SUPERVIVENCIA TRAS ETEV

Algunos autores afirman que la mortalidad tras EP se ha estabilizado^{76,77}, mientras que otros abogan porque está decreciendo⁷⁸⁻⁸⁴. Entre los factores que han influido en los últimos 20 años en el descenso de la mortalidad tenemos: la profilaxis⁸⁵⁻⁸⁶, la mejor detección y tratamiento de la ETEV, y un descenso de los factores de riesgo de trombosis. Hay factores de riesgo que han cambiado a lo largo de los años como el incremento de la edad media de la población. La incidencia de cáncer ha aumentado modestamente a lo largo de los últimos 30 años. Aún así la supervivencia tras ETEV es peor de la esperada, y la supervivencia tras EP es menor que tras TVP sola^{41,87,88}. El riesgo de muerte en pacientes con EP sintomático es 18 veces superior a los pacientes con TVP sola⁸⁸.

Los trabajos que analizan la mortalidad y la supervivencia tras ETEV varían ampliamente en el diseño retrospectivo o prospectivo, en los criterios de inclusión e incluso en el seguimiento de los pacientes. La mortalidad y la supervivencia de la ETEV fue estudiada inicialmente a nivel intrahospitalario, apareciendo posteriormente trabajos a corto y largo plazo, documentando una supervivencia a corto plazo entre 95-97% para TVP^{15,89} y entre 77-94% para EP^{15,89-91}, y a largo plazo con supervivencia 61-75% tanto para TVP como EP^{15,89,90,92-95}. Los primeros trabajos en los que se analizó la supervivencia fueron retrospectivos, con las limitaciones que ello conllevaba. En el trabajo MAPPET⁹⁶ (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial) se estudiaron los factores pronósticos intrahospitalarios y a los 30 días tras EP. En dicho trabajo se observó una mortalidad intrahospitalaria elevada (9.6%) causada fundamentalmente por el EP (94.2%). Estos datos, junto a los obtenidos por McIntyre⁹⁷ y posteriormente por Heit⁸⁸ en el estudio Olmsted sugieren que la mayoría de las muertes debidas a EP normalmente ocurren en el periodo agudo, durante la hospitalización. Goldhaber y cols publica en 1999 los datos de ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry)⁷, que es un registro de 2454 pacientes y en el que se objetivó una mortalidad a las 2 semanas y a los 3 meses del 11.4% y del 17.5%, respectivamente, siendo el 45.1% de las muertes debidas a EP. El proyecto PIOPED⁹¹ (The Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) realizó un seguimiento de un año a 399 pacientes con EP confirmado. La mortalidad global fue del 23.8% al año, siendo debidas al EP el 10.5%. El número de estudios de supervivencia a largo plazo es limitado^{92,93} y la información disponible en dichos trabajos es muy variable^{15,91}. En MAPPET⁹⁶ los factores asociados a mortalidad fueron síncope, hipotensión y taquicardia. En el análisis multivariante de los pacientes pertenecientes al estudio ICOPER⁷ los factores de riesgo asociados a menor supervivencia fueron la edad por encima de 70 años, estancia en cama más de 4 días, cáncer, EPOC, insuficiencia renal, trombocitopenia y arritmia cardiaca en el evento. Además observaron que los pacientes con EP hemodinámicamente inestables tenían una mortalidad aumentada (58.3% vs. 15.1%). Heit et

al⁸⁸ en el estudio Olmsted realizaron también análisis de los factores de riesgo, siendo estos la edad avanzada, sexo masculino, IMC, ICC, EPOC, enfermedad neurológica mayor y cáncer.

En la mayoría de las ocasiones, el tamaño del émbolo, valorado por el defecto de perfusión en la prueba de imagen, se acepta como una medida objetiva de la gravedad del EP. Alpert⁹⁸ correlacionó en 144 pacientes la extensión del defecto de perfusión angiográfico con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria, y Howarth⁹⁹ lo correlacionó con los defectos de perfusión en escáner pulmonar.

El valor pronóstico de la afectación del ventrículo derecho debido a EP ha sido demostrado en estudios post mortem de pacientes que murieron de EP en los que se apreció infarto de ventrículo derecho sin hipertrofia de su pared¹⁰⁰. Ferrari et al¹⁰¹ observaron una inversión de la onda T en derivaciones precordiales derechas (V1-V4) en el 90% de los pacientes con índice de Miller por encima de 17, lo que verificaron por angiografía pulmonar. Se observó correlación entre la alteración del segmento ST, inversión de ondas T y la extensión de los defectos de perfusión en el escáner. También se ha encontrado relación entre la aparición de ondas P pulmonares, la inversión de ondas T en las derivaciones precordiales (V1-V4) y el desarrollo de hipertensión pulmonar¹⁰¹. La aparición de disfunción del ventrículo derecho también se ha correlacionado con una elevación en suero de troponina cardíaca¹⁰². En un segundo estudio¹⁰³ se midieron los niveles de troponina T en 56 pacientes con EP. Cuando se analizó la troponina I se observó que su elevación se asociaba con los defectos segmentarios en el escáner, frente a unos niveles normales de troponina I ($p=0.0002$). Los niveles de troponina T se identificaron como un factor independiente de mortalidad intrahospitalaria (OR=29.6; IC95%:3.3–265.34) y a los 30 días (OR=15.2; IC95%:1.22–190.4).

Diversos estudios han demostrado la fiabilidad y utilidad de la ecocardiografía transtorácica en la valoración de la sobrecarga de ventrículo derecho. Mc Connell et al¹⁰⁴ demostraron que la hipocinesia de

la pared apical de ventrículo derecho es un signo de sobrecarga aguda en pacientes con EP. Existe una correlación ecográfica entre sobrecarga de ventrículo derecho y curso clínico^{41, 105}, aunque en el diagnóstico de la EP la sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía es baja. Un signo directo de EP consiste en visualizar de forma directa trombos en el corazón derecho, lo que se asocia también a complicaciones a corto plazo¹⁰⁶. Estudios con diseño específico podrían ayudar a la orientación clínica para utilizar tratamientos más agresivos en pacientes con disfunción de ventrículo derecho, con el objetivo de determinar si es posible reducir el mal pronóstico de los pacientes con EP.

Los factores predictores independientes que indican menor supervivencia son: el incremento de la edad, sexo masculino, bajo índice de masa corporal, estancia en un hospital o residencia en el momento de la aparición del evento, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad neurológica importante y la neoplasia activa^{4,41,88}. Además hay predictores clínicos adicionales que se asocian con peor pronóstico a corto plazo tras EP como el síncope y la hipotensión arterial⁹⁶. El fallo cardiaco derecho evidenciado en la exploración, mediante marcadores plasmáticos (p. e. troponina T cardiaca, péptido natriurético cerebral)^{107,108} o mediante ecocardiografía¹⁰⁸ predice una menor supervivencia entre los pacientes con EP normotensivo. Este tipo de pacientes podrían beneficiarse del tratamiento anticoagulante y de terapia trombolítica en casos seleccionados^{108,109}.

El sangrado mayor o grave se observa normalmente en el periodo de hospitalización, y se relaciona con el tratamiento antitrombótico y el estado clínico del paciente. La incidencia de sangrado mayor en los pacientes a los que se les ha realizado fibrinólisis es del 21.9%, frente al 7.8% de aquellos que reciben heparina. Como complicaciones más infrecuentes se encuentra el sangrado intracraneal (1.2% en los que se realiza fibrinólisis y 0.4% en los que se pauta con heparina) y el sangrado mortal (0.6% en los que se realiza fibrinólisis y 0.2% en los que

se pauta heparina)⁹⁶. Los factores asociados a sangrado en pacientes con tratamiento anticoagulante son: edad avanzada, intervención reciente y el traumatismo previo.

1.5. ETEV RECIDIVANTE

La ETEV recidiva con frecuencia; aproximadamente el 30% de los pacientes presentan recidivas en los próximos 10 años¹¹⁰. La probabilidad de recidiva varía con el tiempo desde el momento del evento y es mayor dentro de los primeros 6-12 meses. Sin embargo, incluso 10 años después de un EP o una TVP los pacientes tienen riesgo de recidiva. En el estudio MAPPET⁹⁶ el 16% de los pacientes presentaron recidivas a los 30 días del evento, en ICOPER⁷ el 7.9% de los pacientes recidivaron a 3 meses y en PIOPED⁹¹, se observó un 8.3% de recidivas tras un año de seguimiento. En todos estos trabajos se evidenció una mortalidad aumentada en aquellos pacientes que recidivaban. Mientras que el tratamiento anticoagulante se mantiene, este es efectivo para prevenir las recidivas¹¹¹⁻¹¹³, pero la duración de la anticoagulación no afecta al riesgo de recidiva una vez que dicha terapia finaliza¹¹⁴⁻¹¹⁶. Estos datos sugieren que hay un subgrupo de pacientes en los que la ETEV es una enfermedad crónica con recidivas episódicas; en este tipo de pacientes se debería plantear profilaxis secundaria de forma indefinida^{112,115,117}.

Los predictores independientes de recidiva identificados son: el sexo masculino^{110,118,119}, el incremento de la edad, el índice de masa corporal, enfermedad neurológica con paresia de extremidad, la neoplasia activa^{4,94,110,120,121}, ETEV idiopática^{116,121} y el anticuerpo antifosfolípido¹²². Se ha llegado a documentar un aumento de las recurrencias relacionado con una disminución del número de plaquetas¹²³. La disfunción del ventrículo derecho por ecocardiografía se ha asociado con un aumento de la incidencia de recidivas¹²⁴, aunque estos resultados varían dependiendo del autor^{96,125}. Igualmente merece la pena mencionar una serie de características basales coyunturales que tienen un riesgo bajo

de recidiva una vez que dicha situación se solventa^{94,110,121} como son las intervenciones recientes, los traumatismos o las fracturas^{94,110}, y en el caso de las mujeres, el embarazo o el postparto, el uso de anticonceptivos orales, y las intervenciones ginecológicas¹¹⁰.

No está claro que el tipo de evento (TVP o EP) sea un predictor de nuevos episodios, ya que hay datos a favor²⁰⁴ y en contra¹²⁶. No obstante, los pacientes que recidivan generalmente presentan el mismo tipo de evento (TVP o EP). Se conoce que la mortalidad en caso de recurrencia por EP es mayor que en TVP (34% vs. 4%). Basado en esto, algunos autores barajan la posibilidad de anticoagulación prolongada en los pacientes con EP en aquellos pacientes con reserva funcional cardiopulmonar reducida.

1.6. ETEV Y CÁNCER

Hace ya más de 125 años Trousseau¹²⁷ documentó casos aislados de tromboflebitis migratoria en pacientes con cáncer, e Illtyd en 1935¹²⁸ escribió por primera vez sobre la relación entre ETEV y cáncer. Hoy día esta relación está firmemente establecida¹²⁹⁻¹³⁹. En 1951 se publicó el primer estudio de cohortes¹⁴⁰ a este respecto. Dicho trabajo tenía ciertas limitaciones ya que los autores no disponían de pruebas objetivas para poder confirmar el diagnóstico de TVP, fue retrospectivo, y además en el seguimiento se perdió un 27% de la muestra. Aún así, en seis de los 67 pacientes con ETEV (9%) se encontró neoplasia oculta. Posteriormente otros estudios confirmaron dichos hallazgos¹⁴¹⁻¹⁴³. Sorensen et al.¹³⁶ realizaron un estudio retrospectivo utilizando datos del registro nacional danés en aquellos pacientes con TVP o EP. Sobre una muestra de 15348 pacientes con TVP y 11305 con EP, observaron un ratio de incidencia de 1.3 para todos los tipos de cáncer. En un estudio prospectivo, Monreal et al.¹⁴⁴ realizó un screening de neoplasia, mostrando una incidencia de neoplasia oculta del 9.7%. Prandoni et al.¹⁴⁵ publicaron un trabajo prospectivo de 260 pacientes con un seguimiento a dos años. Observaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasia siendo en

la TVP primaria y en la TVP secundaria del 11% y del 1.9% respectivamente. En 2004 Monreal et al.⁴⁰ realizaron un estudio para poder detectar neoplasia oculta en una cohorte de pacientes consecutivos con primer episodio de ETEV y sin antecedentes de neoplasia. La incidencia de neoplasia a lo largo de todo el estudio fue del 5.5%. El 61% de las neoplasias identificadas en el screening inicial se encontraban en estadio precoz, frente al 14% en aquellos casos que se identificaron en el seguimiento.

Cuando una célula se diferencia en célula tumoral, tarda un periodo medio de al menos 2 años hasta que llega a ser detectable, considerando el tiempo de duplicidad de las células cancerosas y el volumen necesario para ser detectadas¹⁴⁶. Se ha estimado que además se necesitan 2 años para que estos cánceres den síntomas. Así, es plausible pensar que un cáncer detectado entre 2-3 años tras ETEV estuviese presente ya entonces. Por ello se considera como neoplasia oculta aquella neoplasia detectada hasta 3 años tras el ETEV, que no se conocía previamente y que no fue detectada en el examen rutinario.

Si la ETEV fuese ciertamente la señal de una neoplasia oculta, lo lógico sería esperar que la incidencia de cáncer aumentase en los primeros años tras el ETEV, y declinase posteriormente. Efectivamente, en el estudio de Aderka et al.¹³⁰ la incidencia en los tres primeros años fue del 13.3% comparado con un 4.2% en años posteriores. Similares hallazgos se observaron en los estudios de Baron et al.¹³⁵ y Sorensen et al.¹³⁶. Esto indica que la incidencia de cáncer disminuye a los 6-12 meses tras la ETEV, hasta que llega un punto en que puede ser comparable a la población normal. La frecuencia de neoplasias adicionales detectadas por screening extenso es muy alta en los estudios en los que analizan pacientes con ETEV idiopático. En muchas series la mayoría de las neoplasias fueron identificadas mediante pruebas poco o nada invasivas. Aunque Sanella et al.¹³⁴ comunican una ventaja potencial de expectativa de vida en sólo uno de los 7 pacientes con cáncer detectado mediante

screening, Monreal comunica en dos trabajos resultados más positivos^{139,144}.

La incidencia de cáncer es mayor en los 6 primeros meses tras el evento y aproximadamente el 40% tienen metástasis en el momento del diagnóstico^{135,136,138}. Los datos obtenidos en estudios observacionales indican que los pacientes con cáncer y ETEV tienen peor pronóstico que aquellos que presentan únicamente cáncer¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. De acuerdo a un estudio que examinó el registro danés, los pacientes que se diagnosticaron de cáncer al mismo tiempo o un año después de ETEV tuvieron una expectativa de vida menor que los pacientes que presentaron únicamente cáncer (ajustado por edad, sexo, tipo de cáncer y año de diagnóstico de cáncer)¹⁴⁸. La supervivencia a un año en los pacientes con cáncer fue del 36%, frente al 12% en aquellos pacientes con cáncer y ETEV.

Las neoplasias que llegan a diagnosticarse tras su búsqueda activa pueden afectar a cualquier órgano^{130,132,136,139,149}. En algunas series españolas las neoplasias identificadas más frecuentemente fueron próstata y colorrectal, mientras que las neoplasias de mama, pulmón, útero y cerebro desarrollaron la enfermedad tromboembólica como acontecimiento terminal^{139,150}. En el trabajo de Sorensen et al¹³⁶ se encontró una incidencia elevada en los de páncreas, ovario, hígado y cerebro. Como se observa en estos y otros trabajos publicados⁹² los datos son dispares por lo que habrá que analizar dichos resultados con cautela. Además debemos tener en cuenta que la variación de incidencia documentada puede deberse a varios factores, como por ejemplo las diferentes definiciones de ETEV primario y secundario.

En el pasado las investigaciones se centraron en buscar conexiones biológicas entre cáncer y trombosis, centrándose en cual era el mecanismo de trombosis en los pacientes con cáncer. Posteriormente los estudios se han encaminado a buscar la relación biológica entre la activación de la coagulación y el potencial de crecimiento y de metástasis

de las células tumorales^{151,152}. Este interés fue impulsado en parte por la observación de que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) se asoció con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer, sugiriendo así que la inhibición de los factores activadores de la cascada de la coagulación o la actividad sobre la trombina pudiese tener efectos antineoplásicos¹⁵³⁻¹⁵⁸. En pacientes con cáncer, la capacidad de las células tumorales y de sus productos procoagulantes para interactuar con las plaquetas, cascada de la coagulación y proteínas fibrinolíticas contribuyen al desarrollo de ETEV. Además la liberación de citoquinas, tanto en la fase aguda como en respuesta de la interacción de las células tumorales con las células endoteliales y los macrófagos asociados al tumor, activan la cascada de la coagulación^{159,160}. Los pacientes con metástasis tienen una incidencia mas alta de de ETEV que aquellos pacientes que presentan enfermedad limitada o en estadio precoz¹⁶¹⁻¹⁶³.

En los pacientes con cáncer hay unos factores que pueden aumentar el riesgo de trombosis como la quimioterapia (L-asparaginasa, bevacizumab, bleomicina, carmustina, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina C, tamoxifeno, alcaloides vinca y talidomida o derivados en asociación con otra quimioterapia o con altas dosis de corticoides), la cirugía y la inmovilización. Los agentes citotóxicos pueden alterar los niveles de proteasas de la coagulación y pueden dañar directamente el endotelio. Los agentes hormonales, como el tamoxifeno, probablemente promuevan la trombogénesis mediante la reducción de niveles plasmáticos de anticoagulantes naturales. La cirugía y el cateterismo causan trauma directo a la pared del vaso e inician la cascada de la coagulación por exposición de factor tisular (FT) o mediante activación por contacto. Por último, el éstasis venoso puede ser secundario al reposo en cama o por compresión extrínseca de los vasos por el propio tumor o por adenopatías y puede contribuir a la trombosis en los pacientes con cáncer.

El procoagulante mas asociado es el FT. Las evidencias actuales sugieren que el FT es probablemente un mediador importante entre la

activación de la coagulación y el crecimiento tumoral. Además el FT es capaz de modular la angiogénesis hacia un fenotipo más pro-angiogénico¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Las evidencias de que existe una gran relación entre FT y la biología tumoral procede de estudios que han demostrado una correlación directa entre la expresión de FT y el fenotipo maligno en varios tumores¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Estas investigaciones demostraron además que los niveles de FT en plasma se correlacionan tanto con el aumento del volumen tumoral como con un aumento de la oncogenicidad del mismo. Teniendo en cuenta los datos preclínicos, es posible que los anticoagulantes puedan ejercer un impacto negativo en la angiogénesis tumoral¹⁷² interfiriendo en la actividad de la trombina o en la activación de en FT/FVIIa¹⁵¹. De todos los anticoagulantes los más prometedores son las HBPM^{153,156,157,173,174}.

La realización de una búsqueda activa de neoplasia oculta en el momento del evento en aquellos pacientes con ETEV idiopática no ha demostrado a día de hoy un aumento de la supervivencia pero podría tener implicaciones clínicas importantes. Los avances en las técnicas diagnósticas para algunos tipos de tumor y las nuevas opciones terapéuticas han aumentado el entusiasmo en la detección de screening de neoplasia oculta en esta población. La utilidad y la extensión de dicho screening ha sido muy debatido: mientras que algunos autores realizan screening básico mediante historia clínica, examen físico, analítica simple y radiografía de tórax¹⁷⁵, otros autores optan por un estudio más amplio¹⁷⁶. Son muchos los que han debatido sobre la necesidad de realizar un screening extenso en pacientes con ETEV idiopática^{41,139,145,177-179}. Sorensen et al.¹³⁶ ya apreciaron en su trabajo como el 40% de los pacientes con ETEV y neoplasia tenían metástasis en el momento del diagnóstico, comparado con un 29% que encontramos en la población general (ajustando para edad y sexo). El beneficio del screening ha sido muy difícil de juzgar en los estudios observacionales. El estudio SOMIT¹⁸⁰ fue un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la realización o no de un amplio screening de neoplasia oculta en pacientes con ETEV idiopática con el objetivo de demostrar que la

mayoría de los cánceres son potencialmente diagnosticables en el momento de presentación del evento y valorar su impacto en cuanto a aumento de la supervivencia. Desafortunadamente el estudio tuvo que terminarse pronto por problemas en el reclutamiento. En el estudio sólo entraron 201 pacientes, muy lejos del tamaño de muestra planificado. En el grupo de screening extenso 13 de las 14 neoplasias detectadas se identificaron gracias al screening extenso, lo que mostró una sensibilidad del screening inicial del 93%. La mortalidad relacionada con cáncer fue del 2% en el grupo del screening y 4% en el grupo control, con una diferencia de mortalidad absoluta del 1.9%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Algo que no queda claro es si la reducción de la mortalidad de un 2% es real e implica una mejoría de la supervivencia o por el contrario fue simplemente debido a una falta de poder estadístico del estudio y además este trabajo conllevó unos costes económicos y un impacto psicológico importante dado lo invasivo de dichos procesos diagnósticos. Los hallazgos negativos pudieron ser consecuencia de un grado considerable de contaminación del grupo control porque los investigadores se encontrasen reacios a adherirlos a dicho protocolo y no realizar más investigaciones en estos pacientes. Basado en estos datos parece probable que el screening extenso en pacientes con ETEV idiopática identificará neoplasias ocultas, pero es imposible concluir nada sobre el impacto en la mortalidad total relacionada con el cáncer. Así pues, con este estudio no queda claro que el screening de neoplasia oculta sea coste efectivo.

En un trabajo posterior Di Nisio et al¹⁸¹, utilizaron los datos del ensayo SOMIT¹⁸⁰ para realizar análisis de decisiones. Compararon el coste total de un número de estrategias diagnósticas y el número de años de vida ganados por cada una de ellas, y calcularon el número de pacientes necesarios para screening. Con todos los cálculos complejos que emplearon identificaron que la estrategia de screening de neoplasia que parecía potencialmente más útil era TAC abdominopélvico, +/- mamografía o citología de esputo. Observaron asimismo como la determinación de los marcadores tumorales no era costo-efectiva

acompañándose además de un alto índice de falsos positivos. Este es un estudio muy útil pero que tiene las limitaciones del estudio original (principalmente una muestra pequeña y el desconocimiento de expectativa de vida en pacientes con ETEV y cáncer concurrente), situación conocida por los propios autores.

Teniendo en cuenta que prácticamente uno de cada dos pacientes con ETEV será idiopático sería interesante conocer otras variables que se asocien con la incidencia de neoplasia oculta. Hay evidencias de que los pacientes con ETEV idiopático recidivante, TVP bilateral¹³⁷, TVP de extremidades superiores¹⁸², o un dímero D elevado en la presentación del cuadro¹⁸³ tienen riesgo elevado de neoplasia oculta.

Aunque de forma intuitiva se podría pensar que la búsqueda de neoplasia oculta podría mejorar el pronóstico de la enfermedad, no hay evidencias de que tal labor identifique a todas las neoplasias ni que afecte a la evolución de las mismas¹⁸⁴. Cualquier beneficio asociado con una estrategia de búsqueda extensa debería ser considerado en conjunción con la potencial morbilidad física y psicológica, incluyendo la detección de un cáncer silente pero curable. Son muchos los autores que se preguntan si el diagnóstico precoz mejora o no el pronóstico, y a día de hoy esa respuesta no tiene una contestación clara. La evidencia definitiva de que un programa de screening de neoplasia oculta tenga un efecto positivo en el pronóstico sólo se puede obtener con un gran ensayo clínico aleatorizado, cuya realización parece ser extremadamente difícil.

La ausencia de beneficio demostrado junto al daño potencial por el uso de pruebas diagnósticas invasivas ha permitido la recomendación de no usar procedimientos extensos de screening, a menos que las circunstancias clínicas lo indiquen. En la opinión de autores como Monreal et al¹⁸⁵ y Lee AY¹⁸⁶ el screening de neoplasia oculta en pacientes con ETEV idiopática debería estar limitado a historia clínica, exploración física, analítica sanguínea rutinaria, radiografía de tórax,

marcadores tumorales y ecografía abdominopélvica. La búsqueda ampliada debería considerarse en pacientes con una expectativa de vida larga que presenten ETEV recidivante o TVP bilateral.

Uno de los problemas fundamentales en el seguimiento de estos pacientes es decidir la periodicidad con la que se deberían revisarse en las consultas externas, una vez sean dados de alta. Todo ello depende de las complicaciones que puedan surgir desde entonces, así como de los estudios complementarios solicitados durante el ingreso. Entre las complicaciones que se han implicado en el seguimiento del EP destacan la muerte^{7,90,91,187-191}, el sangrado^{95,192}, la recidiva^{67,110,191-193}, la hipertensión pulmonar postembólica y el síndrome postrombótico; y dentro de los estudios complementarios se encuentran: estudio de hipercoagulabilidad¹²¹ y estudio de neoplasia oculta^{90,194}. Tan importante son estas variables comentadas como su distribución a lo largo del tiempo, y todo ello puede contribuir a la configuración de escalas pronósticas, algunas de ellas ya publicadas¹⁹⁴.

Por todo lo expuesto pensamos que el seguimiento de un paciente que ha sufrido una ETEV, es un periodo tan interesante e importante como el diagnóstico, ya que en este periodo se puede esclarecer la etiopatogenia del episodio y se fundamenta la decisión de la duración de la profilaxis secundaria, hecho que afecta a la aparición de recidivas y accidentes hemorrágicos. Planteamos un estudio a largo plazo en pacientes consecutivos diagnosticados de EP, analizando las principales complicaciones a largo plazo (muerte, recidiva y hemorragia), así como su distribución a lo largo del tiempo, y realizando un protocolo de screening con el objeto de identificar neoplasias ocultas.

2. OBJETIVOS

1. PRINCIPAL:

Análisis de supervivencia a 2 años de pacientes consecutivos diagnosticados de EP.

2. SECUNDARIO:

- Análisis de recidivas trombóticas y de episodios hemorrágicos.
- Diagnóstico de nuevas neoplasias.

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.1. PACIENTES

La muestra procede de una cohorte de pacientes diagnosticados de forma consecutiva de EP en el periodo comprendido desde febrero del 2003 hasta septiembre del 2004 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Para garantizar que los pacientes fueron consecutivos y minimizar las pérdidas en la cohorte inicial se diseñó una estrategia de recogida de datos.

A. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EP: 1) Gammagrafía de perfusión de alta probabilidad, 2) Gammagrafía de perfusión de intermedia o baja probabilidad con signos compatibles con trombosis arterial en una angiografía pulmonar con o sin signos de trombosis venosa en miembros inferiores mediante ecografía o venografía. 3) Defecto de llenado intraluminal en una angiografía pulmonar o corte repentino de los vasos de más de 2,5 mm de diámetro en la angiografía pulmonar, 4) Defecto de llenado intraluminal en ramas segmentarias o más proximales en el TAC helicoidal.

B. ESTRATEGIA DE RECOGIDA DE DATOS DEL EPISODIO INICIAL DE EP

La captación de enfermos se realizó mediante visitas diarias a los servicios médicos colaboradores (Urgencias, Observación, Medicina Interna y Neumología) así como los servicios diagnósticos de Medicina Nuclear y Radiología. Se recogieron en un formulario preestablecido una serie de variables, y posteriormente se volcaron en un formato informático. Se realizó visita periódica (mínimo una a la semana) en los servicios donde los pacientes se encontraban ingresados para confirmar el correcto cumplimiento del formulario de recogida de datos.

Además se revisaba en el Sistema Informático de Documentación Clínica y Analítica (SIDCA) el listado de pacientes con el código referente a EP (CIE9-415-1) en el periodo de estudio.

Las variables recogidas en el episodio agudo se dividieron en: datos epidemiológicos (sexo y edad), factores de riesgo (antecedentes familiares de ETEV, tratamiento hormonal, traumatismo previo, cirugía previa, neoplasia previa (excluyendo cáncer de piel que no fuese melanoma)), enfermedad de base (antecedentes personales de ETEV, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome coronario agudo, insuficiencia respiratoria, obstrucción crónica al flujo aéreo, accidente cerebrovascular agudo, demencia, dislipemia y síndrome varicoso) y características pronósticas y evolutivas (índice de shock, presión parcial de oxígeno, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, necesidad de oxigenoterapia en evento agudo, creatinina, hallazgos en electrocardiograma: bloqueo de rama derecha, ondas T negativas en derivaciones precordiales y SIQIIITIII). Se definió insuficiencia cardiaca congestiva atendiendo a la clase funcional I-IV de la NYHA (New York Heart Association). Se definió demencia según los criterios DSM-IV (deterioro de la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas: afasia, apraxia, agnosia, alteración de funciones cognitivas. Además estas circunstancias deben de ser de la suficiente intensidad como para poder dificultar las actividades ocupacionales o sociales del paciente. Las alteraciones constituyen un deterioro con respecto al nivel previo del individuo en esas funciones. Además estos síntomas no se presentan exclusivamente durante un estado confusional). Se definió dislipemia como¹⁹⁵: Hipertrigliceridemia: >150 mg/dL (1.69 mmol/L) ó colesterol HDL (high-density lipoprotein): <40 mg/dL (1.04 mmol/L) en hombres y <50 mg/dL (1.29 mmol/L) en mujeres.

Para el análisis de supervivencia y de las complicaciones a largo plazo realizamos seguimiento de todos los pacientes que no fallecieron durante su ingreso, y para el diagnóstico de nueva neoplasias se excluyeron a los pacientes con neoplasia conocida. Estos pacientes se dividieron según su etiología en EP primario y secundario. A todos ellos se les realizó un protocolo de screening de neoplasia oculta, y posteriormente se les hizo un seguimiento de 2 años con el fin de identificar nuevas neoplasias.

3.2. MÉTODO

A. DISEÑO

Estudio prospectivo de dos años de seguimiento.

B. SCREENING DE NEOPLASIA OCULTA

A todos los pacientes que no tenían neoplasia previa se les realizó un estudio destinado a la búsqueda de cáncer oculto. Dicho protocolo diagnóstico constaba de: historia clínica, exploración física, bioquímica, incluyendo perfil renal y hepático, hemograma, marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-fetoproteína, Ca19.9, Ca125 y antígeno prostático específico (PSA) en los hombres), radiografía de tórax y ecografía abdomino-pélvica. En el caso de que se encontrase alguna alteración en cualquiera de las pruebas realizadas se completaría dicho estudio con las pruebas pertinentes con el fin de determinar la causa de dicha alteración. El estudio se inició siempre durante el ingreso, y en el caso de que el paciente evolucionase de forma favorable se completó su estudio en consultas externas.

C. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

A todos los pacientes se le realizó seguimiento en la consulta monográfica de enfermedad tromboembólica en los meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses. En dicho seguimiento se realizaba protocolo para obtener información de posibles signos o síntomas que sugiriesen recidivas, así como sangrado, anotando la localización, la fecha, y el tipo. En todos los pacientes que fallecieron en el periodo de seguimiento se anotó la fecha y la causa de la muerte.

Estudio de neoplasias: En todos los pacientes en los que no se identificó neoplasia tras el screening se realizó un seguimiento protocolizado en la consulta monográfica de enfermedad tromboembólica en los meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24. En caso de que, por características demográficas o por problemas de salud, no pudiese acudir a la consulta nos poníamos en contacto telefónicamente con el paciente o con la familia. En dicho seguimiento se realizaba un protocolo para obtener cualquier signo o síntoma sugestivo de neoplasia. En el caso de sospecharla se realizaron todas las pruebas oportunas para establecer el diagnóstico de cáncer.

D. ESTRATEGIA DE CAPTURA DE PÉRDIDAS

La estrategia de captura de pérdidas se estructuró en: 1) Llamadas telefónicas a aquellos pacientes que no acudían a la consulta de seguimiento o a sus familiares, 2) Sistema Informático de Documentación Clínica y Analítica (SIDCA) del Hospital Universitario Virgen del Rocío para identificar eventos que requieran hospitalización o derivación a otros servicios.

E. ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES

1. Mortalidad: Anotando la fecha de la muerte y la causa. La causa de la muerte se estableció tras autopsia (en caso de realizarse), mediante el certificado de defunción o tras la revisión de la historia clínica y las pruebas complementarias realizadas.
2. Recidivas: Se les comunicó que acudiesen a la consulta especializada o a urgencias en caso de presentar manifestaciones clínicas sugestivas de TVP (por ejemplo: edema, enrojecimiento, dolor, empastamiento) o que acudiesen a urgencias en caso de presentar manifestaciones clínicas sugestivas de EP (por ejemplo: disnea, dolor torácico, taquicardia). En cualquiera de los dos casos se revisaba al paciente en la consulta posteriormente. Se definió recidiva de EP a la presencia de nuevos defectos segmentarios de perfusión comparados con estudios previos. Todas las recidivas incluidas fueron documentadas mediante pruebas de imagen.
3. El sangrado se definió como grave o mayor si: 1) Produce una caída de la hemoglobina mayor de 2 gramos por decilitro o requiere la transfusión de 2 ó más concentrados de hematíes; 2) Sangrado retroperitoneal o intracraneal; 3) Sangrado que implica suspensión de tratamiento anticoagulante. En el caso de no cumplir criterios tal sangrado se identificó como leve o menor.

F. TÉRMINOS USADOS EN EL ESTUDIO

1. En el momento del diagnóstico de cáncer, éste se clasificó atendiendo al tipo y estadio según el sistema TNM. Dichas neoplasias en nuestro estudio se dividieron en extensión regional (M0) o a distancia (M1). La neoplasia oculta se definió como aquella no identificada previamente ni por el paciente ni por la familia, y que se evidenció en el protocolo rutinario o en los dos años de seguimiento.

2. El EP se dividió en primario o idiopático cuando no se encontró causa desencadenante, o secundario cuando hubo un agente causal desencadenante.
3. Número necesario para análisis de screening: Todas las neoplasias detectadas en el estudio fueron consideradas casos nuevos. Calculamos el número necesario de screening para detectar una nueva neoplasia (NNS) dividiendo el número total de pacientes a los que se realizó screening entre el número de casos detectados. Dicho cálculo se realizó de forma global y atendiendo a si el EP fue primario o secundario.

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Estudio de supervivencia y complicaciones a largo plazo

Realizamos estadística descriptiva con expresión de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medias y desviaciones estándar para las cuantitativas. En caso de que alguna de las variables presentase distribución asimétrica se analizaría mediana con rango intercuartílico. Se realizó estudio comparativo entre los grupos (defunción o no) mediante las pruebas de chi-cuadrado (variables cualitativas) y T de Student (variables cuantitativas), con nivel de significación fijado en un valor de $p < 0.05$. La comparación de tiempo libre de eventos se ha valorado mediante el test de Kaplan-Meyer, usando test de log-rank, y el análisis multivariante para controlar las posibles variables de confusión, según modelo de regresión de Cox.

2. Estudio de neoplasias

Realizamos el cálculo de las proporciones y su intervalo de confianza exacto (IC95%). Calculamos la sensibilidad del screening

de neoplasia oculta (SSNO), definida como el número de neoplasias diagnosticadas en el screening dividido por el número de neoplasias diagnosticadas durante todo el estudio (screening y seguimiento a 2 años).

Realizamos estudio comparativo entre EP primario y secundario calculando el riesgo relativo. Los factores de riesgo asociados a neoplasia oculta se calcularon mediante regresión logística. En todos los análisis realizados se consideró la prueba estadísticamente significativa cuando la $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

A. RESULTADOS DEMOGRÁFICOS

De los 165 pacientes diagnosticados de forma consecutiva, 17 fallecieron durante el ingreso. En el estudio se incluyó la muestra resultante de 148 pacientes, 74 varones y 74 mujeres, diagnosticados de EP, con una edad de 64.17 ± 17.23 años (media \pm -desviación típica). El 61% de la muestra tenía más de 60 años. La **figura 1 y 2** muestran la distribución de la población por

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN LA EDAD.

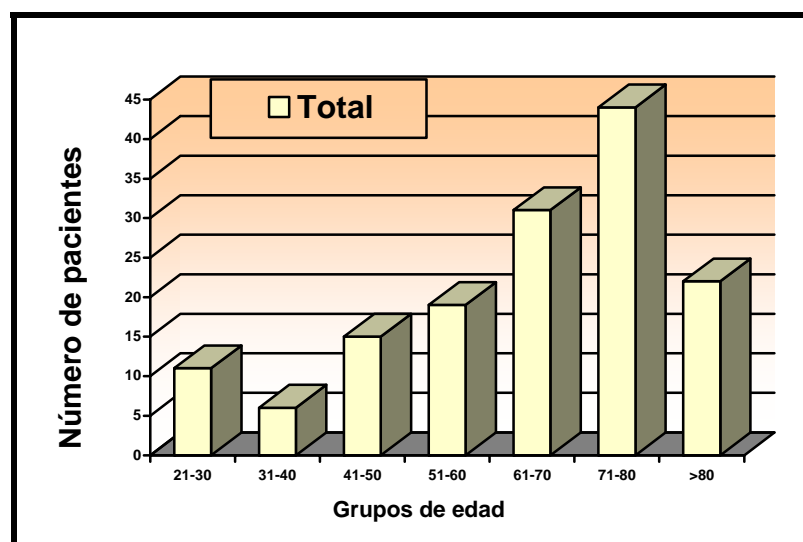
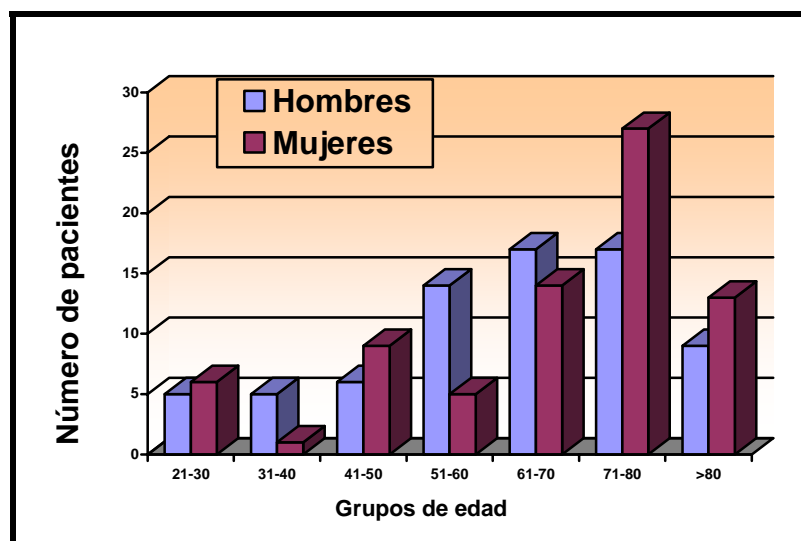
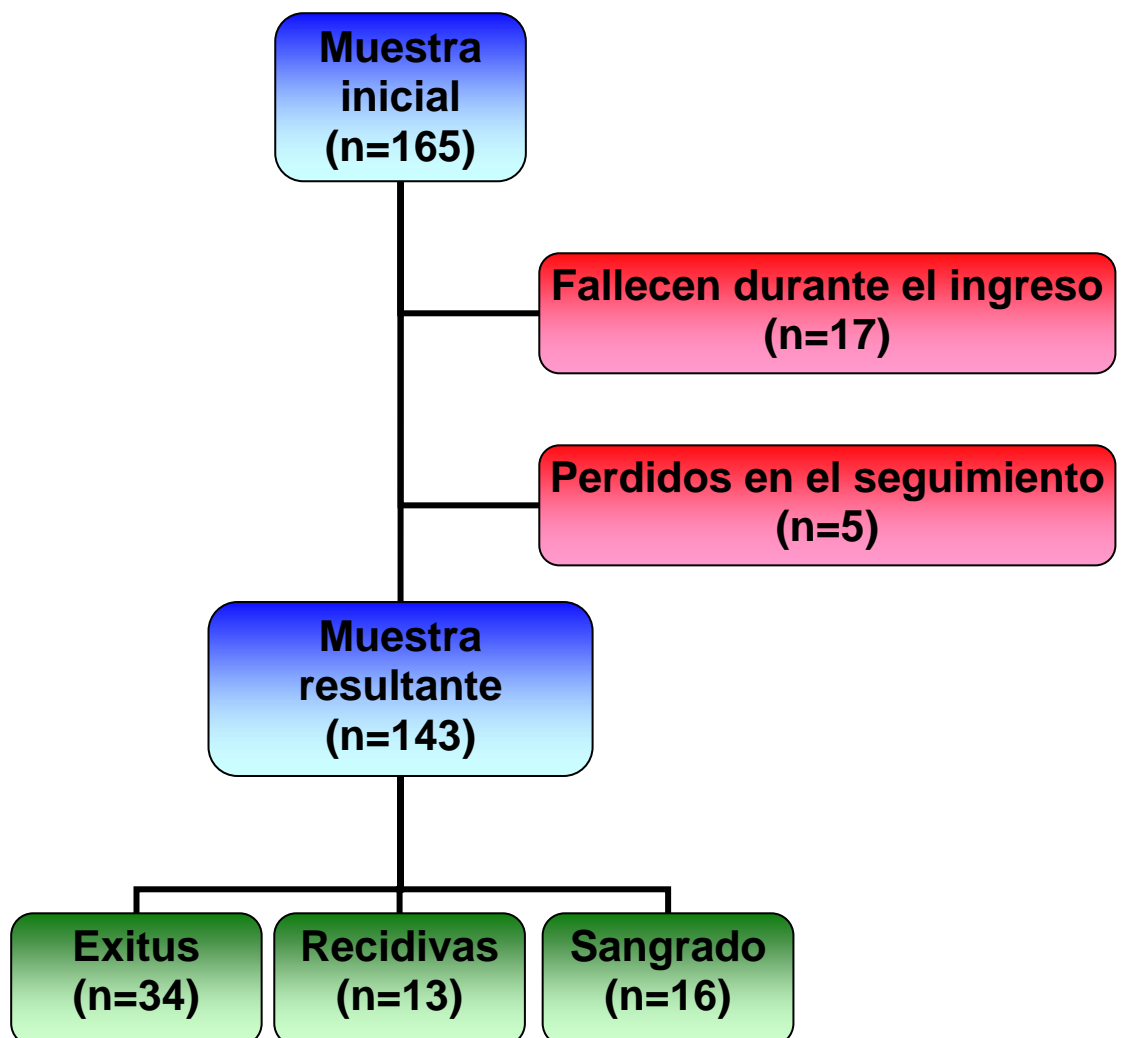


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN LA EDAD Y SEXO.



décadas. A lo largo de todo el estudio fallecieron 34 pacientes (23%), se perdieron en el seguimiento 5 (3.4%), recidivaron 13 (8.8%) y 16 (10.8%) presentaron sangrado (**Figura 3**). Los pacientes pertenecían a los siguientes servicios (**Figura 4**): neumología: 78 (52.7%), medicina interna: 37 (25.1%), oncología: 5 (3.4%), aparato digestivo: 10(6.8%), cardiología: 1 (0.7%), traumatología: 11(7.4%), urología 1(0.7%) y cirugía general: 5 (3.4%).

FIGURA 3. ALGORITMO DEL ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO.



En nuestra serie la incidencia anual de EP fue 36 / 100.000 habitantes, con incremento de la misma conforme aumenta la edad. En la **Figura 5** mostramos el número de casos / 100.000 habitantes ajustado por sexo y grupos de edad.

FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EP ATENDIENDO AL SERVICIO DE ADSCRIPCIÓN.

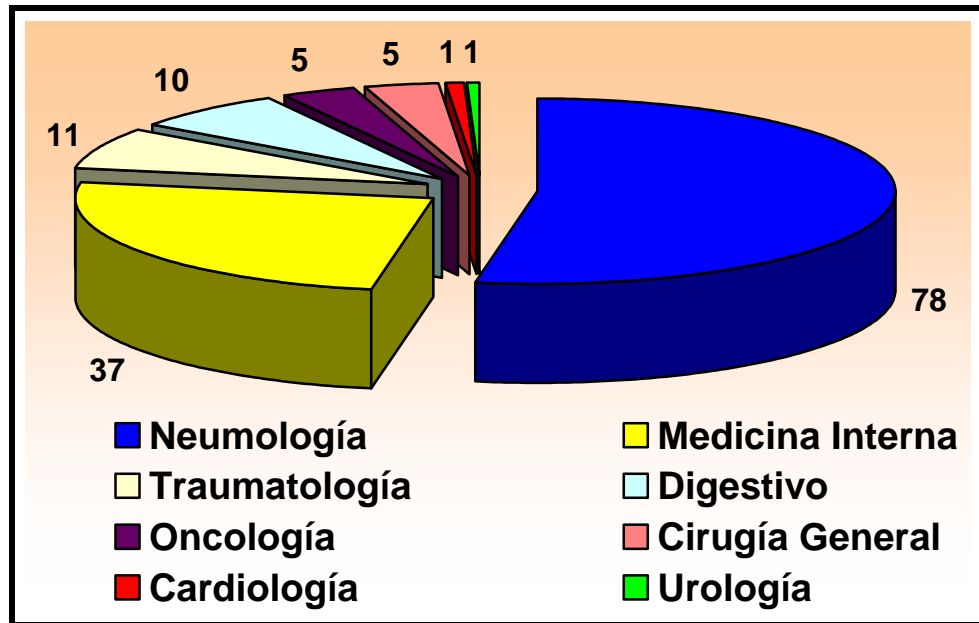
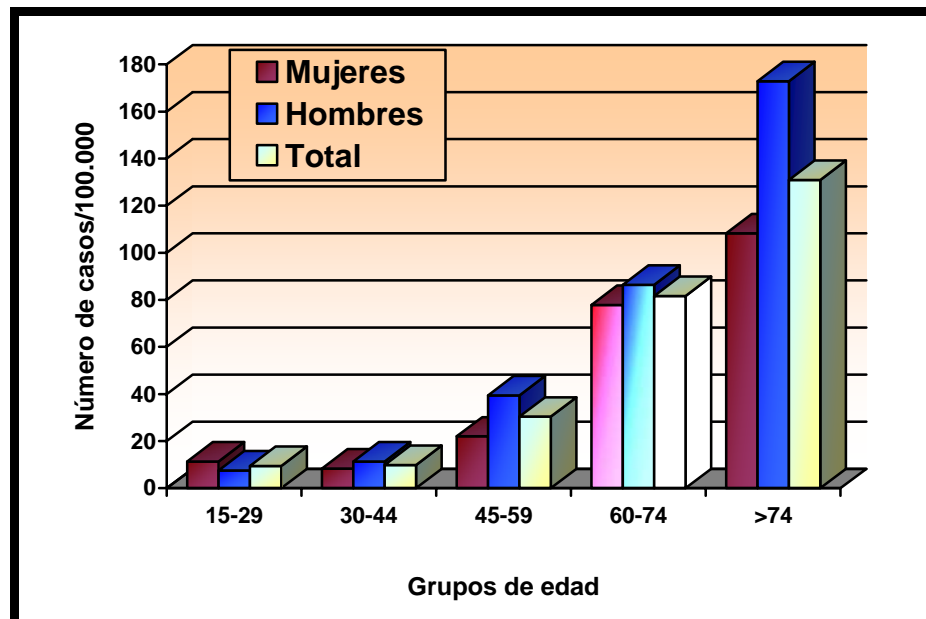


FIGURA 5. NÚMERO DE CASOS / 100.00 HABITANTES, AJUSTADO POR SEXO Y EDAD.

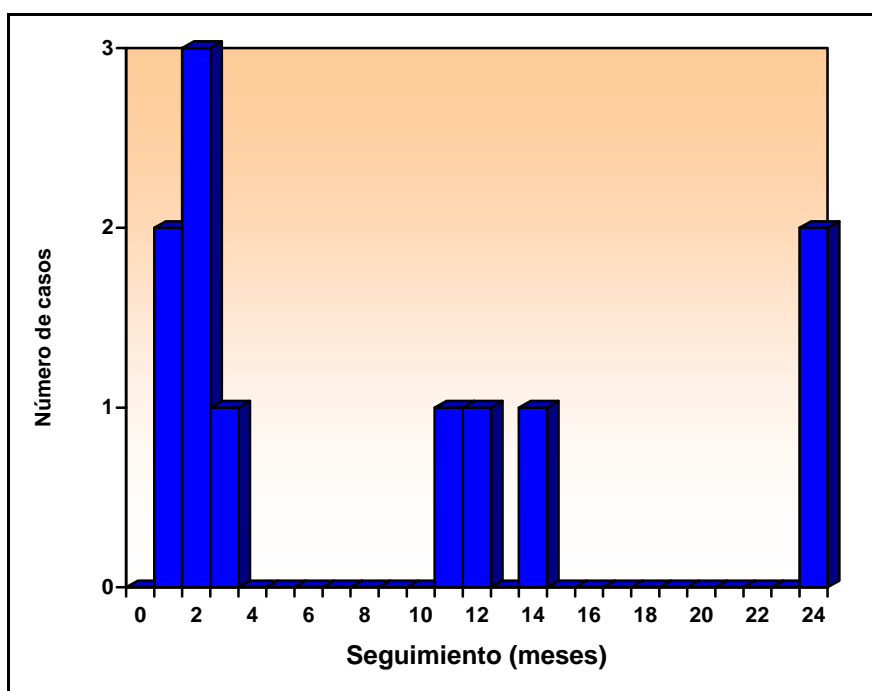


B. RECIDIVAS

De los 148 pacientes estudiados, 13 (8.8%) presentaron ETEV recidivante documentado por pruebas objetivas. La incidencia acumulada de recidivas al año fue del 5.6% (6.2% en los EP idiopáticos y 5.2% en los secundarios) y a los dos años del 12% (9.8% en los idiopáticos y 13.6% en los secundarios). La distribución de las recidivas en el tiempo se muestra en la **figura 6**, que nos muestra tres picos de incidencia donde se produjeron las recidivas (en los 3 primeros meses de seguimiento, al año y a los dos años).

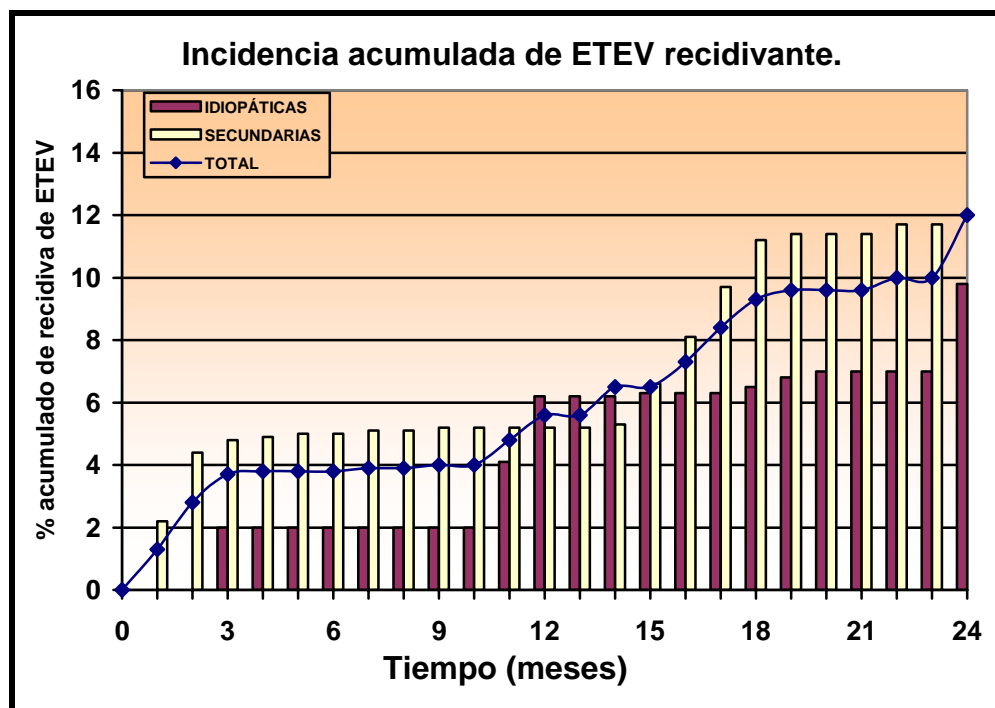
Las recidivas se presentaron como EP (n=6), trombosis venosa profunda (TVP) (n=6) o EP con TVP (n=1). Seis de los pacientes con recidiva se presentaron inicialmente como EP idiopático, y 7 de ellos como EP secundario. Cuando analizamos si los pacientes se encontraban anticoagulados en el momento de la anticoagulación vemos como cuatro de las recidivas (31%) se presentaron en pacientes que no estaban anticoagulados, y 9 (69%) en pacientes anticoagulados (4 de ellos tenían cáncer).

FIGURA 6: DISTRIBUCIÓN DE LAS RECIDIVAS EN EL TIEMPO.



Realizamos una gráfica de incidencia acumulada (**Figura 7**) de las recidivas de todos los pacientes y atendiendo a si el EP fue primario o secundario, apreciando como las cifras de recidivas en EP primarios es similar al de EP secundarios. De los 13 pacientes que presentaron recidiva, sólo 2 de ellos fallecieron a los 2 años de seguimiento, y ninguno como consecuencia de la propia recidiva. La mediana de tiempo desde el evento hasta la recidiva fue de 6.3 meses con un rango de 23.97 meses.

FIGURA 7. INCIDENCIA ACUMULADA DE LAS RECIDIVAS.



C. SANGRADO

De la muestra analizada de 148 pacientes, 16 de ellos (10.8%) presentaron sangrado cuya distribución en el tiempo se muestra en la **figura 8**. Los eventos hemorrágicos fueron más frecuentes en los primeros 3 meses de seguimiento, produciéndose algunos casos posteriormente, con otro pico de incidencia a los 2 años. De todos los sangrados, 6 de ellos (37.5%) fueron graves o mayores. La localización del sangrado, así como el tipo (mayor (o grave) o menor

(o leve)) se muestra en la **tabla 1**. En la **tabla 2** se muestran los momentos en que se produjeron los sangrados a lo largo del tiempo. La mediana de tiempo desde el evento hasta el sangrado fue de 3.23 meses con un rango de 28.17 meses.

FIGURA 8: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SANGRADO A LO LARGO DEL TIEMPO

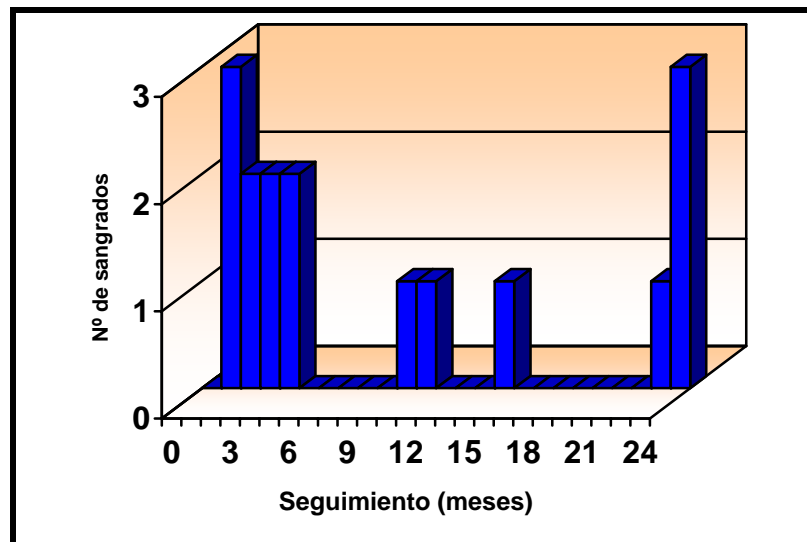


TABLA 1. TIPO Y LOCALIZACIÓN DEL SANGRADO

GRAVE (n=6)	Rectorragia (n=1)
	Pelvis izquierda (n=1)
	Digestiva (n=2)
	Hemorragia subaracnoidea (n=1)
	Hematuria (n=1)
NO GRAVE (n=10)	Gingivorragia (n=1)
	Hemoptisis autolimitada (n=1)
	Metrorragia (n=1)
	Epistaxis (n=3)
	Hematoma recto anterior (n=1)
	Hematoma subfrénico tras colédoco-yeyunostomía (n=1)
	Hematoma en brazo tras caída (n=1)
	Hematuria (n=1)

TABLA 2. FRECUENCIAS DE SANGRADO DURANTE EL ESTUDIO

Tiempo (meses)	Sangrado mayor	Sangrado menor
	n (%)	n (%)
• 0-3 meses	3	4
• 3-6 meses	1	1
• 6-9 meses	0	0
• 9-12 meses	1	1
• 12-15 meses	0	1
• 15-18 meses	0	0
• 18-21 meses	0	0
• 21-24 meses	1	3
TOTAL (n=16; 10.8%)	6 (4%)	10 (6.8%)

D. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

Durante los dos años de seguimiento fallecieron 34 pacientes (23%). Las causas de la muerte (**Tabla 3**) fueron por orden descendente de frecuencia: cáncer (n=20), síndrome coronario agudo (n=6), muerte súbita con disnea (n=4), sangrado digestivo grave (n=1), ACVA no hemorrágico (n=1) y de causa desconocida (n=2). En esta misma tabla se detalla la distribución de las muertes a lo largo del tiempo para cada una de las causas. La **figura 9** muestra un diagrama de mortalidad agrupada por trimestres, donde vemos como hay dos zonas de mayor incidencia, primer trimestre con deceso paulatino hasta 9º mes, y en el periodo comprendido entre el 16º y 18º mes, donde se observa otro pequeño aumento, aunque menor que el previo. La incidencia acumulada de mortalidad fue del 19.2% al año y del 29.6% a los dos años. La **figura 10** muestra la gráfica de la incidencia acumulada de mortalidad, y en

TABLA 3. CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON EP

Proceso	N (%)	Muertes en periodos de tiempo						
		6 meses	9 meses	12 m	15 m	18 m	21 m	24 m
Muerte súbita con disnea	4 (11.8%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)	4 (11.8%)	4 (11.8%)	4 (11.8%)	4 (11.8%)	4 (11.8%)
Cáncer	20 (58.8%)	11 (32.3%)	13 (38.2%)	14 (41.2%)	15 (44.1%)	18 (52.9%)	19 (55.9%)	20 (58.8%)
SCA	6 (17.6%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	3 (8.8%)	5 (18.7%)	6 (17.6%)
Sangrado grave digestivo	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
ACVA no hemorrágico	1 (2.9%)	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Impreciso	2 (5.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)

SCA: síndrome coronario agudo; ACVA: accidente cerebrovascular agudo;

FIGURA 9. DIAGRAMA DE MORTALIDAD AGRUPADO POR TRIMESTRES

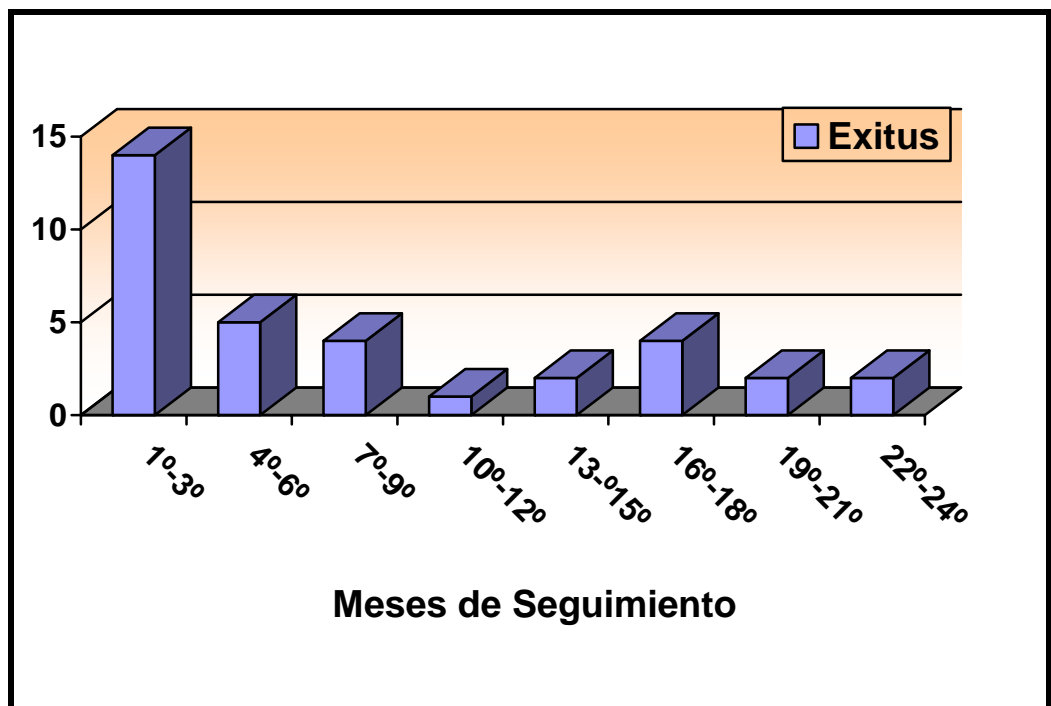
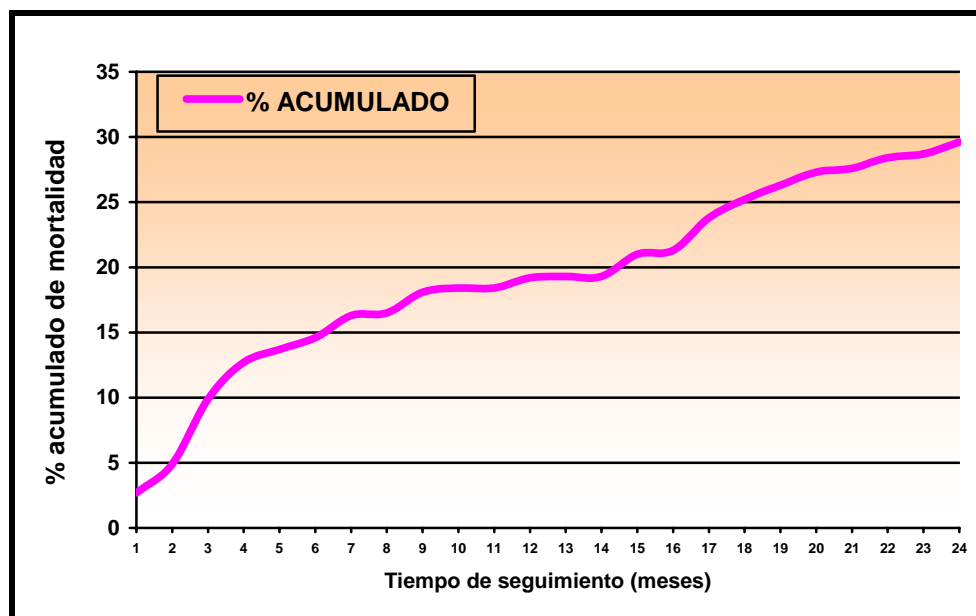


FIGURA 10. INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD



ella se observa como desde el 9º mes tiende a estabilizarse hasta el segundo pico de mortalidad antes mencionado (16-18 mes).

La actividad en la consulta representó una cifra de 272 pacientes-año, en cuanto al seguimiento de nuestra serie. El tiempo de seguimiento fue de 24 +/- 23.83 (mediana+/-rango). Realizamos un seguimiento a 24 meses del 73.6% de la muestra (23% fallecidos y 3.4% perdidos).

Si analizamos los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de mortalidad de Andalucía por grupos de edad podemos comparar la mortalidad observada vs. esperada para cada uno de los grupos de edad (**Figura 11**) en dicha gráfica evidenciamos en nuestra serie un aumento sustancial de la mortalidad en los pacientes con edad < 75 años, con una inversión clara de la curva posteriormente.

La curva de supervivencia se muestra en la **figura 12**, en la que se aprecia un descenso brusco de la supervivencia en los primeros 6 meses, tras lo cual se evidencia una ligera meseta con

tendencia descendente para volver a mostrar un nuevo descenso a partir del decimosexto mes.

FIGURA 11. COMPARACIÓN DE LA MORTALIDAD OBSERVADA VS. ESPERADA (DATOS OBTENIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, DATOS DE MORTALIDAD DE ANDALUCÍA POR GRUPOS DE EDAD)

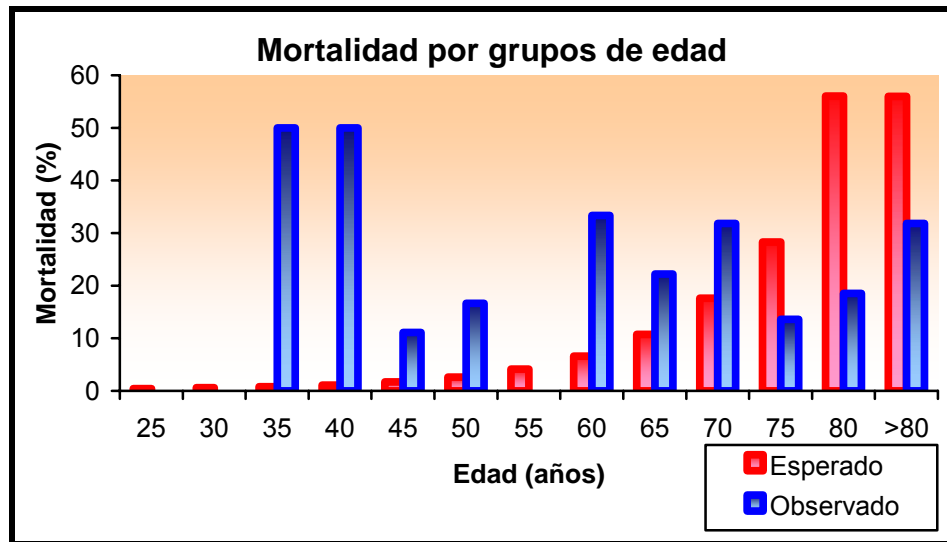
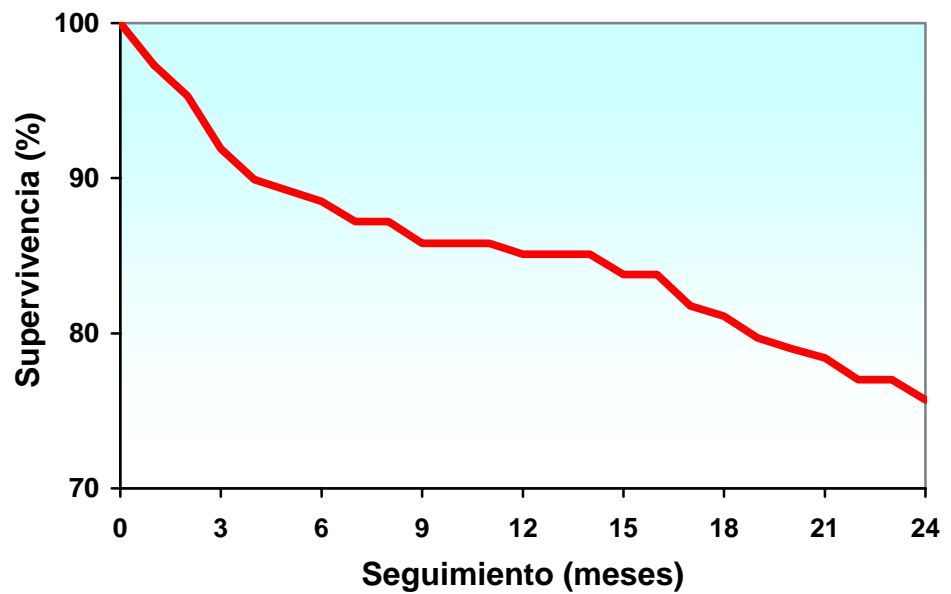


FIGURA 12. CURVA DE SUPERVIVENCIA.



Cuando dividimos la supervivencia por grupos de edad y sexo (Figura 13 y 14) vemos una supervivencia con tendencia estable en el sexo masculino para todos los grupos de edad, mientras que en el grupo femenino observamos un descenso brusco de la supervivencia en la cuarta década de la vida con una ligera estabilización posterior.

FIGURA 13. SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO

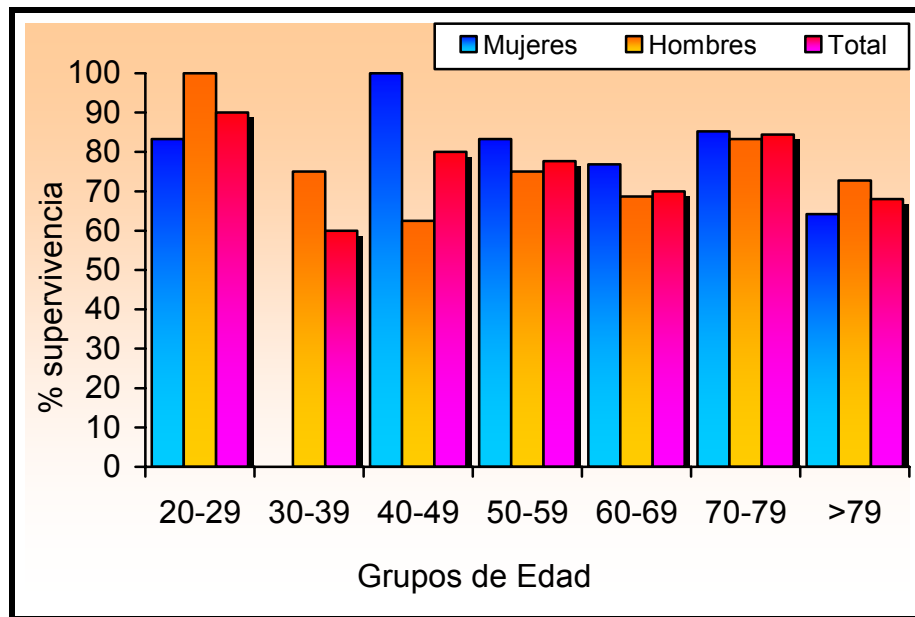
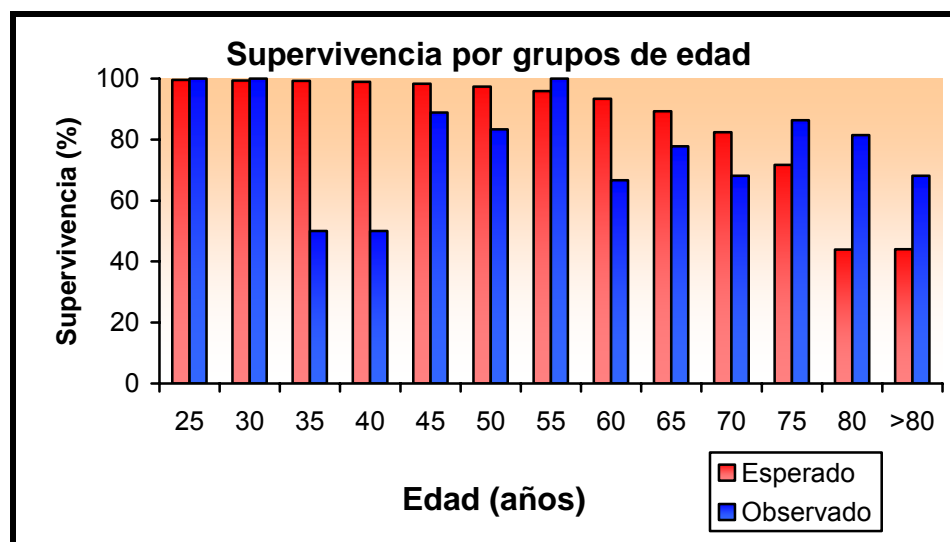


FIGURA 14. COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA OBSERVADA VS. ESPERADA (DATOS OBTENIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, DATOS DE MORTALIDAD DE ANDALUCÍA POR GRUPOS DE EDAD)



E. ANÁLISIS BIVARIANTE

Para el análisis bivalente (**Tabla 4**) hemos realizado división en diferentes grupos, atendiendo a características demográficas (sexo y edad), factores de riesgo (Antecedentes familiares de ETEV, tratamiento hormonal, traumatismo, cirugía, neoplasia previa), enfer-

**TABLA 4: VARIABLES ASOCIADAS A MENOR SUPERVIVENCIA.
ANÁLISIS BIVARIANTE.**

Variable	Sobreviven	Fallecen	Riesgo Relativo	IC 95%	Valor de p
Características demográficas					
Varones	55 (74.3%)	19 (25.7%)	1.30	0.66-2.57	0.44 (NS)
Edad >70 años	52 (78.8%)	14 (21.2%)	0.85	0.43-1.69	0.65 (NS)
Factores de riesgo					
Tratamiento hormonal	16 (72.7%)	6 (27.3%)	1.20	0.50-2.90	0.68 (NS)
Traumatismo	13 (92.9%)	1 (7.1%)	2.52	0.03-1.84	0.17 (NS)
Cirugía	31 (83.8%)	6 (16.2%)	0.61	0.25-1.48	0.27 (NS)
Neoplasia previa	14 (45.2%)	17 (54.8%)	5.07	2.58-9.96	0.000
Enfermedad de base					
Antecedentes ETEV	19 (86.4%)	3 (13.6%)	0.54	0.17-1.77	0.31 (NS)
Hipertensión	49 (73.1%)	18 (26.9%)	1.38	0.70-2.70	0.35 (NS)
ICC	19 (73.1%)	7 (26.9%)	1.16	0.51-2.67	0.72 (NS)
SCA	10 (58.8%)	7 (41.2%)	2.16	0.94-4.97	0.07 (NS)
OCFA	13 (65%)	7 (35%)	1.74	0.76-4.00	0.19(NS)
Asma	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0.36	0.05-2.62	0.31 (NS)
ACVA	15 (75%)	5 (25%)	1.10	0.43-2.85	0.84 (NS)
Demencia	4 (50%)	4 (50%)	3.15	1.11-8.97	0.03
Dislipemia	10 (55.6%)	8 (44.4%)	2.64	1.19-5.3	0.02
Síndrome varicoso	23 (88.5%)	3 (11.5%)	0.42	0.13-1.38	0.15 (NS)
Características pronósticas y evolutivas					
Índice shock ≥ 1	21 (72.4%)		1.29	0.58-2.85	0.53 (NS)
pO ₂ < 60 mmHg	25 (73.5%)	9 (26.5%)	1.01	0.50-2.43	0.82 (NS)
FC > 90 spm	74 (77.9%)	21 (22.1%)	0.87	0.44-1.74	0.70 (NS)
TAS < 100	17 (77.3%)	5 (22.7%)	1.00	0.39-2.57	0.99 (NS)
Creatinina > 2 mg/dL	1 (33.3%)	2 (66.7%)	6.59	1.57-27.70	0.01
IC: Intervalo de confianza; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; SCA: Síndrome coronario agudo; ACVA: Accidente cerebrovascular agudo; pO ₂ : Presión parcial de oxígeno; FC: Frecuencia cardiaca; TAS: Tensión arterial sistólica; BCRD: Bloqueo completo de rama derecha en electrocardiograma; S1Q3T3: En electrocardiograma, onda S en derivación I, onda Q y onda T negativa en III. p: Se considera p significativo cuando es menor a 0.05.					

edad de base (antecedentes de ETEV, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, obstrucción crónica al flujo aéreo, asma, accidente cerebrovascular agudo, demencia, dislipemia, síndrome varicoso) y características pronósticas y evolutivas (Índice de shock, presión parcial de oxígeno (pO₂), frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, oxigenoterapia, creatinina, bloqueo de rama derecha, ondas T negativas o SIQIIITIII en el electrocardiograma). Una vez realizado dicho análisis se aprecia asociación estadísticamente significativa (p<0.05) entre la supervivencia y las siguientes variables ligadas al episodio agudo de EP: El antecedente de neoplasia previa, la creatinina (considerando como punto de corte creatinina mayor de 2), la demencia y la dislipemia.

F. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Realizamos inicialmente el análisis bivariante y posteriormente el análisis multivariante mediante la regresión de COX para controlar las posibles variables de confusión. En el análisis multivariante (**Tabla 5**) vemos las siguientes variables como marcadores independientes asociadas a una menor supervivencia: Creatinina mayor de 2, neoplasia previa, demencia y dislipemia.

TABLA 5: ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX)

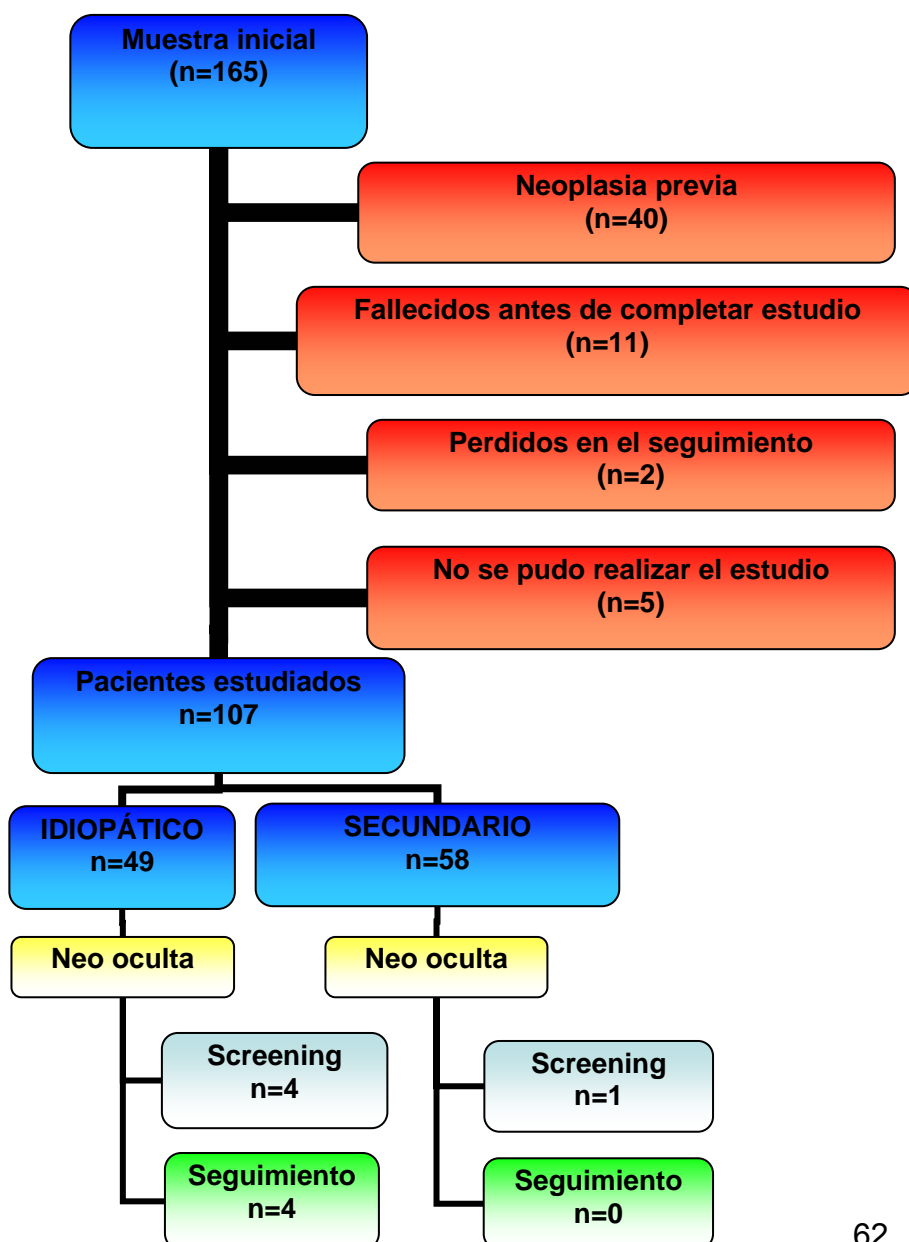
Variable	Riesgo relativo	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Creatinina > 2	8,80	1,10	70,87	,041
Neoplasia previa	8,80	3,69	20,98	,000
Demencia	6,85	2,10	22,33	,001
Dislipemia	5,07	1,92	13,44	,001
IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. NS: no significativo (p≥0.05); p: significación estadística.				

4.2. ESTUDIO DE NEOPLASIA

A. RESULTADOS DEMOGRÁFICOS

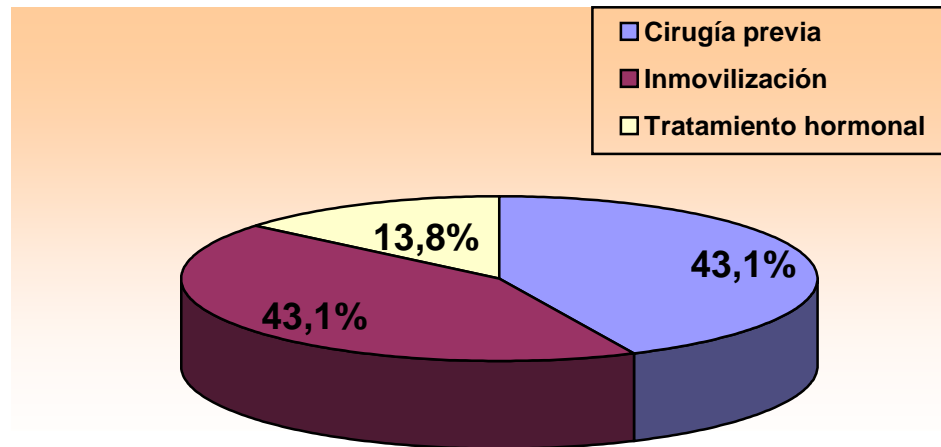
Desde febrero 2003 hasta agosto 2004 se diagnosticaron de EP un total de 165 pacientes. De éstos, 40 (24%) tenían neoplasia previa al EP, 11 fallecieron antes de completar el screening, 2 pacientes se perdieron en el seguimiento y a 5 no se les pudo realizar dicho protocolo por presentar mala situación clínica basal y en los que se decidió actitud conservadora. Con todo ello se obtuvo una muestra resultante de 107 pacientes (**Figura 15**), con una edad

FIGURA 15. ALGORITMO DE ESTUDIO DE NEOPLASIA OCULTA



media de 63 +/- 17 años, de los cuales un 48% (n=51) eran varones. La cohorte incluyó a 58 pacientes (54%) con EP secundario (cirugía reciente, n=25; inmovilización, n=25; tratamiento hormonal, n=8) (**Figura 16**) y 49 (46%) con EP primario o idiopático.

FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN DE EP SECUNDARIO



Cuando analizamos de forma independiente los pacientes con EP idiopático y secundario (**Tabla 6**), las variables asociadas a EP idiopático son: sexo varón (RR: 2.78 (1.27-6.1); p: 0.01) y neoplasia en el seguimiento (RR: 12.82 (1.56-105.27); p: 0.018).

B. SCREENING DE NEOPLASIA OCULTA

El estudio de neoplasia oculta se realizó en 107 pacientes. De todos ellos, cinco fueron positivos en dicho protocolo con diagnóstico final de neoplasia (2 de pulmón, 1 de próstata, 1 de endometrio y 1 de origen desconocido). Al diagnóstico el 60% (tres de los cinco) de los pacientes presentaban metástasis. En los dos años de seguimiento 4 de los 5 pacientes (80%) fallecieron, y 3 de ellos en menos de 3 meses. Cuatro de estos cinco pacientes (80%) se presentaron con EP primario, y uno de ellos como secundario. Así podemos decir que la prevalencia de cáncer identificado tras el screening fue del 4.7% (8.1% en EP primario y 1.7% en EP

secundario). Las características clínicas de estos pacientes de detalla en la **tabla 7**.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS Y EN SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON EP IDIOPÁTICO Y SECUNDARIO.

	EP idiopático	EP secundario	RR	Valor de p
Antecedentes				
Sexo (masculino)	30 (61%)	21 (36%)	2.78 (1.27-6.1)	0.01
Edad > 70	8 (16.3%)	1 (1.7%)	1.25 (0.58-2.70)	N. S.
Dislipemia	5 (10.2%)	6 (10.3%)	0.98 (0.28-3.45)	N. S.
HTA	23 (47%)	29 (50%)	0.88 (0.41-1.89)	N. S.
ICC	10 (20.4%)	12 (20.7%)	0.98 (0.38-2.52)	N. S.
SCA	4 (8.2%)	6 (10.3%)	0.77 (0.20-2.90)	N. S.
Asma	4 (8.2%)	9 (15.5%)	0.48 (0.14-1.68)	N. S.
Síndrome varicoso	9 (18.4%)	11 (19%)	0.96 (0.36-2.55)	N. S.
Variables en el evento				
FC > 90	37 (75.5%)	37 (63.8%)	1.75 (0.75-40.7)	N. S.
TAS < 100	3 (6.1%)	11 (19%)	0.28 (0.07-1.06)	0.05
Índice shock \geq 1	10 (20%)	10 (17.2%)	1.23 (0.46-3.26)	N. S.
Variables en el seguimiento				
Exitus	6 (12%)	8 (14%)	0.87 (0.28-2.70)	N. S.
Hemorragia	5 (10.2%)	8 (13.7%)	0.71 (0.22-2.33)	N. S.
Recidiva	4 (8.2%)	5 (8.6%)	0.94 (0.24-3.72)	N. S.
Neoplasia en el seguimiento	8 (16.32%)	1 (1,7%)	12.82 (1.56-105.27)	0.018
EP: Embolismo pulmonar; RR: riesgo relativo; IMC: Índice de masa corporal, HTA: Hipertensión arterial, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; SCA: Síndrome coronario agudo; FC: Frecuencia cardiaca; TAS: Tensión arterial sistólica.				

**TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES QUE
DESARROLLARON NEOPLASIAS A LO LARGO DE TODO EL ESTUDIO
(SCREENING Y SEGUIMIENTO)**

Tipo de diagnóstico	Sexo	Edad	Tiempo desde EP	Localización de cáncer	Situación	F de R ETEV	Exitus
Screening	Hombre	60	2 meses	Pulmón	Metástasis	Idiopático	Si (15 meses)
Screening	Mujer	50	<30 días	Pulmón	Localizado	Idiopático	Si (<15 días)
Screening	Hombre	59	<30 días	Próstata	Metástasis	Idiopático	Si (2,5 meses)
Screening	Mujer	75	<30 días	Origen desconocido	Metástasis	Idiopático	Si (1 mes)
Screening	Mujer	46	1 mes	Ginecológico (Endometrio)	Localizado	Tratamiento hormonal	No
Seguimiento en consultas	Hombre	60	17	Colon	Localizado	Idiopático	No
Seguimiento en consultas	Mujer	62	24	Ginecológico (endometrio)	Localizado	Idiopático	No
Seguimiento en consultas	Hombre	77	12	Colon	Metástasis	Idiopático	Si (19 meses)
Seguimiento en consultas	Hombre	68	24	Recto	Metástasis	Idiopático	No

C. SEGUIMIENTO A 2 AÑOS

De los 102 pacientes a los que se les realizó seguimiento a 2 años se perdieron 2, lo que implica un seguimiento del 98% de la muestra. En dicho seguimiento se diagnosticaron 4 neoplasias más (2 de colon, 1 de endometrio y 1 de recto). El 50% de las neoplasias se encontraban en estadio metastático (M1). Las 4 neoplasias se evidenciaron en pacientes con EP primario. La incidencia de

neoplasias en el seguimiento fue del 4% (9% en EP primario y ninguno en secundario) (**tabla 7**).

D. SENSIBILIDAD DE DETECCIÓN DE NEOPLASIAS MEDIANTE SCREENING

Tras el screening, el cual identificó a 5 pacientes con neoplasia, se diagnosticaron 4 neoplasias más. Esto implica una sensibilidad global del screening del 55.5%. De todos los pacientes con EP idiopático estudiados el 16.3% desarrollaron neoplasia a lo largo del estudio (cuatro en el screening y cuatro en el seguimiento a dos años). Si dividimos a los pacientes atendiendo si el EP fue primario o secundario vemos como la sensibilidad del screening en EP 1º y 2º fue del 50% y 100% respectivamente.

E. EXTENSIÓN DE LAS NEOPLASIAS

En 2 (40%) de las neoplasias identificadas en el screening la enfermedad se encontraba en un estadio localizado, frente a 2 pacientes (50%) en aquellos con neoplasia diagnosticada en el seguimiento. El intervalo de tiempo en meses desde el screening hasta el diagnóstico de neoplasia en los pacientes que se les realizó seguimiento fue de 20 +/- 7.1 meses.

F. FACTORES DE RIESGO PARA NEOPLASIA OCULTA

En el análisis de regresión logística (**Tabla 8**) aquellas variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa entre EP y neoplasia oculta (screening y seguimiento a 2 años) fueron: índice de shock ≥ 1 (*odds ratio*, 5.467; $p=0.007$) y EP primario (*odds ratio*, 12.82; $p=0.03$). La cirugía previa mostró tendencia a la significación estadística como factor protector (*odds ratio*, 0.74; $p=0.068$). La muerte se produjo, de forma significativa, más en

aquellos pacientes que presentaron neoplasia en el seguimiento (*odds ratio*, 9.78; $p < 0.001$).

TABLA 8. VARIABLES ASOCIADAS A NEOPLASIA (TANTO EN SEGUIMIENTO COMO EN SCREENING).

Variable	Riesgo relativo (IC95%)	Valor de p
Características del paciente		
Sexo (masculino)	1.11 (0.30-4.08)	N. S.
Edad >70 años	0.29 (0.06-1.43)	N. S.
Dislipemia	2.44 (0.45-13.31)	N. S.
Factores de riesgo de EP		
EP primario	12.82(1.56-105.27)	0.03
Cirugía previa	0.74 (0.66-0.83)	0.068
Características del evento agudo		
Cr > 2	0.98 (0.95-1.01)	N. S.
FC > 90	1.88 (0.38-9.37)	N. S.
TAS < 100	3.35 (0.75-14.88)	N. S.
Índice de shock ≥ 1	5.467 (1.41-21.22)	0.007
Características del seguimiento		
Exitus	9.78 (2.37-40.32)	<0.001
Recidiva	0.91 (0.85-0.97)	0.32

G. NÚMERO NECESARIO PARA ANÁLISIS DE SCREENING (NNS)

El resultado del NNS de la muestra total fue de 12.1 (6.1 en EP primario y 58 en EP secundario). Si analizamos de forma independiente a los EP primarios y los dividimos por grupos de edad (**Tabla 9**) apreciamos mayor rentabilidad en la edad comprendida

entre 51 a 60 años, con un descenso progresivo de la misma tanto con edades superiores como inferiores (**Figura 17**).

Dependiendo de si el EP fue primario o secundario calculamos la probabilidad acumulada de neoplasia (**Figura 18**), comprobando una estabilidad en el EP secundario a partir del primer trimestre, mientras que en el EP primario hay un ascenso progresivo a lo largo de todo el estudio.

TABLA 9. NEOPLASIAS IDENTIFICADAS POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES CON EP PRIMARIO.

Edad	Pacientes	Neoplasias (%)	Nº necesario para screening
< 40	5	0	---
41-50	8	2 (25%)	4
51-60	8	3 (37.5%)	2.7
61-70	5	1 (20%)	5
71-80	14	2 (14.3%)	7
>80	9	0	---
Total	49	8 (16.3%)	6.1

Nº necesario para screening: indica el número de pacientes que se tienen que realizar screening para detectar una neoplasia.

FIGURA 17. NEOPLASIAS DIAGNOSTICADAS EN PACIENTES CON EP PRIMARIO.

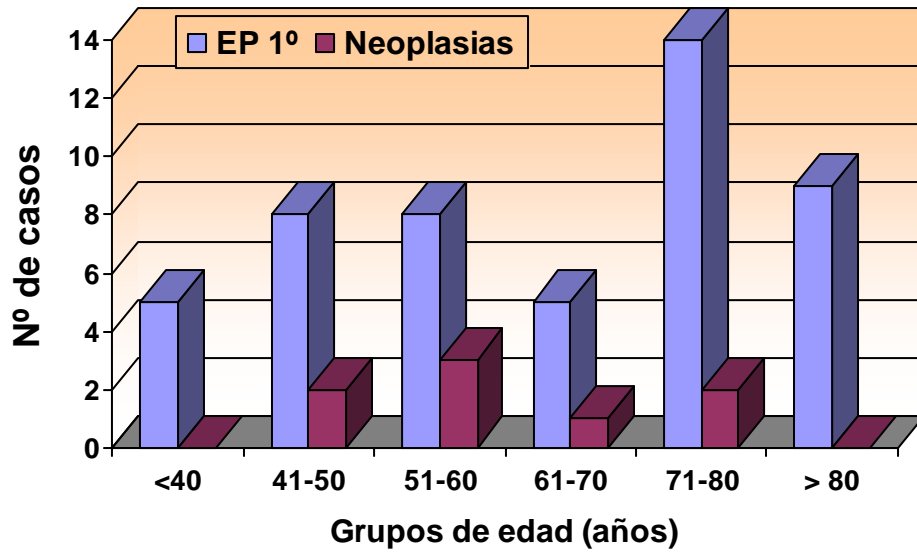
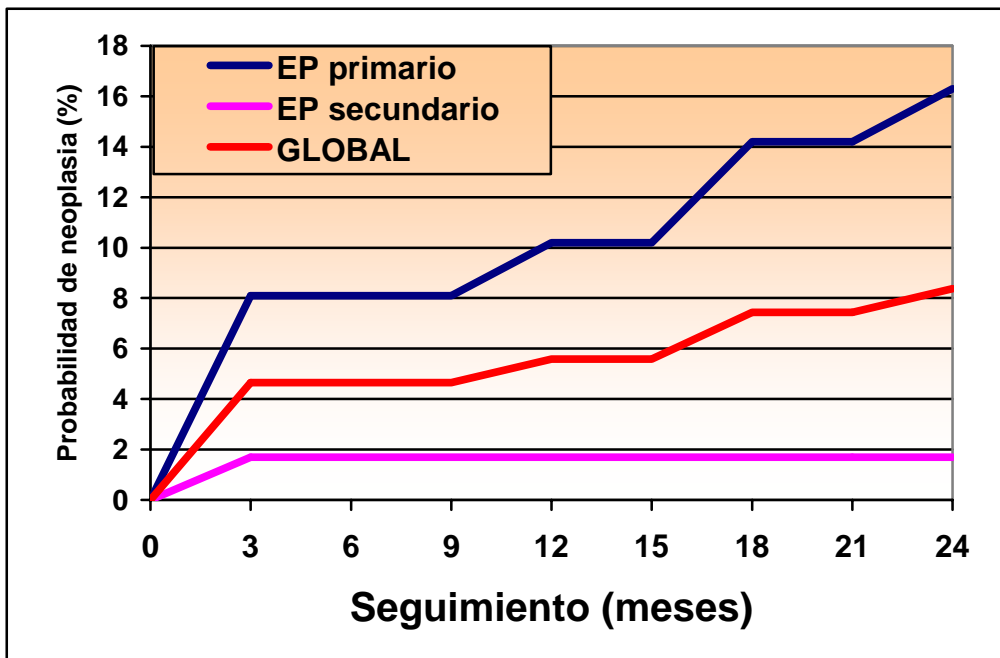


FIGURA 18. PROBABILIDAD ACUMULADA DE NEOPLASIA TRAS EP ATENDIENDO A SI FUE EP PRIMARIO O SECUNDARIO



5. DISCUSIÓN

I. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 2 AÑOS

Uno de los datos más importantes de nuestro estudio, y que le confiere robustez y validez externa es el seguimiento adecuado a dos años del 98% de la muestra, con una población únicamente constituida por pacientes con EP, que además se incluyeron en el estudio de forma consecutiva y prospectiva sin selección de pacientes. Esto difiere de otros trabajos con carácter retrospectivo^{131-134,137,196-198}, con un seguimiento a menor plazo o deficitario^{137,150,199,200}, con selección de pacientes^{134,184,189,191,197,200}, o con estudio de pacientes con TVP^{132-134,137,144,172,182,197,200}.

La muestra obtenida fue homogénea con una distribución por sexos parecida a la observada en otros trabajos^{5,15,88,189}. La edad de los pacientes es similar a la documentada en otras series de España⁹⁵, Estados Unidos⁸⁸ y otros trabajos europeos^{89,189,201}.

El índice de masa corporal (IMC) no se recogió en todos los pacientes. No obstante se analizó en aquellos que se obtuvieron dicha variable, no llegándose a observar ningún efecto en la supervivencia. Aún así, hemos observado cierta discordancia en los trabajos revisados, ya que en muchos de ellos o no fue significativo o no se estudió. Hay trabajos en los que el IMC se identifica como factor de riesgo, como el estudio de Tsai et al.²⁰², y trabajos en los que se identifican como factor protector, como el estudio de Heit et al.⁸⁸ y el estudio español de Barba et al.²⁰³ basado en resultados del RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa en España).

En nuestra serie un paciente joven de 40 años falleció de forma súbita. Se asume que la mortalidad en gente menor de 50 años realizando tratamiento correcto es de un 3-5%²⁰⁴⁻²⁰⁶. Estos datos nos evidencian que la mayoría de los pacientes responden de forma favorable al tratamiento con heparina, pero que hay un pequeño número de pacientes que no evolucionan adecuadamente con dicho tratamiento. Sería útil poder

identificarlos para poder adaptar tratamientos alternativos como por ejemplo el filtro de vena cava²⁰⁷ o tratamiento fibrinolítico, ampliando las indicaciones actualmente aceptadas²⁰⁸.

Ya se ha documentado que los pacientes con TVP o EP sintomática tienen un riesgo de recidiva estimado en el 5-10% durante el primer año y un 2-3% anual desde entonces⁹⁴, datos que son extrapolables a los encontrados en nuestro trabajo. Si revisamos nuestra serie y la comparamos con otros estudios^{94,114-116,206,209-222} vemos como el comportamiento en cuanto a recidivas a lo largo del tiempo es muy similar. Tiene un periodo inicial con una incidencia elevada y ésta va disminuyendo progresivamente^{110,222}. Estos hallazgos son similares a los observados en otras enfermedades con afectación vascular, como es el síndrome coronario agudo (tanto en presentación de ángor inestable como infarto agudo de miocardio), en el cual la incidencia también disminuye según su evolución temporal^{223,224}. En el trabajo publicado por Schulman²²² se realizó un seguimiento de 10 años en pacientes con ETEV y se observó la ausencia de un *plateau* en la incidencia acumulada de recidivas, lo que refuerza el concepto de que la ETEV es una enfermedad crónica y que incluso una década después del evento persiste cierto riesgo de recidiva. Este hallazgo corrobora lo descrito previamente por Prandoni⁹⁴. La incidencia relativamente elevada de recidivas en los primeros meses suele coincidir con la retirada de la anticoagulación, lo cual podría deberse a un “fenómeno rebote” ya comentado por otros autores^{115,225,226}. En este sentido se necesitarían estudios focalizados para dilucidar este hallazgo. A diferencia de algunas series^{94,115,225,226}, nuestro trabajo recoge todas las recidivas ocurridas tras el alta, tanto pacientes con tratamiento anticoagulante como aquellos que lo suspendieron, hecho que habrá que tener en cuenta a la hora de comparar resultados. No encontramos ningún factor asociado a recidiva, aunque conocemos que en otros trabajos publicados ha sido relacionado con: cáncer^{110,191}, EP primario^{222,227}, EP secundario con causa permanente²²², enfermedad neurológica con paresia¹¹⁰, trombofilia²²²**Error!** Marcador no definido., índice de masa corporal¹¹⁰, enfermedad cardiovascular

crónica¹⁹¹, corta duración de la anticoagulación²²², sexo varón^{222,118,119,129}, inmovilización más de 3 días²³² y enfermedad respiratoria crónica¹⁹¹. Pensamos que el mero hecho de que el número de recidivas fuese pequeño haya influido a la hora de encontrar factores de riesgo asociados.

De todas las variables estudiadas, el cáncer es aquella que se asocia más fuerza a las recidivas. La explicación por la cual el cáncer se identifica como factor de riesgo se ha relacionado con la biopatología de las neoplasias y la generación por parte del tumor de sustancias procoagulantes tales como factor tisular y proteínquinasa activadora del factor X^{229,230}.

Eichinger et al⁶⁷ ha documentado que los pacientes con ETEV idiopática y niveles bajos de dímero D tienen un bajo riesgo de recidiva. La edad es una variable algo contradictoria, porque mientras que hay trabajos como el de Heit et al¹¹⁰ o Prandoni²³¹ en el que lo identifican como un factor de riesgo, Douketis et al¹⁹¹ lo identifican como factor protector. Los criterios de selección de cada uno de los estudios difiere, y esto podría justificar la disparidad de resultados.

Cuando estudiamos los factores de riesgo creemos que es tan importante identificarlos cómo ver la influencia que tienen a lo largo del tiempo, es decir, sería interesante conocer las variables a tener en cuenta en cada momento evolutivo de la enfermedad. Por ejemplo, la presencia de anticuerpos anticardiolipina ha sido relacionado como factor predictor de recidiva y muerte a 4 años de seguimiento¹²², pero no a más largo plazo.

En nuestra serie el 54% de las recidivas (n=7) fueron EP, lo que difiere con el 70% de Douketis²⁰⁶. Estos porcentajes podrían haberse asemejado más si aumentásemos la muestra ya que el número de recidivas no es suficientemente grande, o si se hubiese realizado autopsia en aquellos pacientes que fallecieron con causa no clara. Aún

así hay trabajos que asumen como EP fatal aquel que no puede descartarse como causa contribuyente²³², criterio diferente al nuestro ya que sólo incluimos aquellas recidivas documentadas mediante pruebas de imagen. Otro dato a tener en cuenta es que las recidivas incluidas en nuestro estudio pertenecen a todos los pacientes desde el diagnóstico inicial de EP, sin embargo hay trabajos en los que definen las recidivas tras la suspensión de la anticoagulación, lo cual podría justificar cierta diferencia de resultados.

Los datos encontrados en la literatura acerca de si el EP presenta más recidiva que TVP son contradictorios. Por ejemplo, Douketis et al²⁰⁶ y Van Dongen¹¹⁵ observan que el riesgo de desarrollo de recidiva no depende del tipo inicial de evento, Eichinger²³³ et al. muestran como los pacientes con EP tienen mayor riesgo de recidiva que los que tuvieron TVP, y Prandoni et al²³¹ en una serie de 1626 pacientes observan más recidivas en pacientes con TVP que con EP. En nuestra opinión las TVP tienden a recidivar más, lo que sucede es que puede estar infradiagnosticado porque se pueden confundir con otras complicaciones como el síndrome postrombótico. Por el contrario las recidivas de EP suelen manifestarse con sintomatología más llamativa.

La incidencia de sangrados totales (10.8%) se asemeja al 9.8% de Arcelus et al⁹⁵, aunque hay que tener en cuenta que este fue un estudio realizado a 3 meses donde sólo se llegó a realizar seguimiento al 60% de la muestra inicial. Las cifras de sangrado mayor (4%) son similares a otras series como la de Douketis¹⁹¹ y The Columbus Investigators²³⁴ con una incidencia del 3% a 3 meses de seguimiento.

Una posible limitación de nuestros resultados fue que no se recogieron específicamente datos que conciernen a la adecuada anticoagulación, ya que no formaba parte del objetivo principal de nuestro trabajo, sin embargo los pacientes recibieron un seguimiento estrecho en ese sentido en las consultas, tal y como se detalla en la metodología. Además, las cifras de sangrado de nuestra serie deberían ser interpretadas

considerando que otros trabajos analizan el periodo intrahospitalario, en el que se suelen producir la mayoría o gran parte de los sangrados (por ajuste de la medicación o por uso de fibrinolíticos).

Nosotros no identificamos ningún factor asociado al sangrado, aunque otros lo han asociado a neoplasia y EPOC²³². Esta falta de asociación puede deberse, al igual que se comenta con las recidivas, a un tamaño pequeño de la muestra, lo que podría confirmarse al ampliar la misma.

La supervivencia documentada tras ETEV varía ampliamente²³⁵⁻²⁴⁰, siendo a corto plazo del 95%-97% en TVP^{15,89} y del 77%-94%^{15,89} en EP, mientras que a largo plazo se encuentra entre el 61%-75% en pacientes con ETEV^{15,89,92,94}. Esta variabilidad se debe probablemente a las limitaciones en los diseños de los estudios: pacientes con mala evolución clínica^{206,233,234}, pacientes diagnosticados en residencias^{89,243}, edad superior a 65 años^{89,243}, pacientes ingresados en hospitales de tercer nivel^{94,98} o pacientes de ensayos clínicos^{244,245}, lo que puede no estimar realmente la supervivencia del espectro global de la enfermedad.

Tal y como describieron Schulman²²² y Heit en el estudio poblacional de Olmsted⁸⁸ la supervivencia tras ETEV es significativamente peor que la esperada. No sabemos hasta que punto podemos influir en el curso natural de la enfermedad, pero parece obvio que hay que incidir en la mejora de las técnicas diagnósticas, identificar a los pacientes de alto riesgo, desarrollar nuevos tratamientos o ampliar el uso de terapias actuales con nuevas indicaciones y conocer la supervivencia real de estos pacientes. Aunque el EP y la TVP pueden representar distintas manifestaciones clínicas de una misma enfermedad, creemos que la marcada diferencia de supervivencia sugiere que el tratamiento de estas dos enfermedades debería ser diferente y realizar investigaciones con nuevos tratamientos en los pacientes con EP. Sería interesante identificar variables que podrían ser usadas como predictores de supervivencia a corto y largo plazo. Estos predictores podrían ser útiles para el manejo de los pacientes con ETEV y para el diseño de ensayos clínicos.

En el análisis multivariante las variables asociadas a una menor supervivencia fueron: Creatinina mayor de 2, neoplasia previa, demencia y dislipemia. El papel de algunas de estas variables ya ha sido documentado en otros trabajos como es el caso de la neoplasia previa, la demencia y la insuficiencia renal^{4,7,88}. La demencia se ha incluido como factor de mal pronóstico en las últimas escalas pronósticas^{261,262}, coincidiendo con nuestros hallazgos. La dislipemia merece una mención especial. El aumento del colesterol sérico y del colesterol LDL, y el descenso del colesterol HDL se han establecido como factores de riesgo de enfermedad aterotrombótica²⁴⁶. A pesar de sus potentes efectos en la aterogénesis los lípidos y las lipoproteínas podrían influir en la hemostasia, modulando la expresión y función procoagulante y fibrinolítica²⁴⁷. Doggen²⁴⁸ et al opinan que los lípidos pueden contribuir al desarrollo de trombosis venosa. La asociación entre la incidencia de trombosis venosa con el colesterol total, colesterol HDL o LDL, y los niveles de triglicéridos se han investigado con resultados inconsistentes²⁴⁹. En el estudio publicado por Doggen et al²⁴⁸ demuestran que el aumento de colesterol HDL se asocia con un descenso de riesgo de trombosis venosa, que los niveles elevados de triglicéridos presentan un riesgo superior (el doble) de trombosis venosa, y que los niveles de colesterol total no se asocian con riesgo de trombosis. La falta de relación de colesterol total y el riesgo de trombosis es similar al demostrado en dos estudios prospectivos de seguimiento²⁵⁰ y un pequeño estudio casos-contrroles²⁵¹. Un estudio casos-contrroles²⁵² documentó que la hipercolesterolemia se asociaba con un mayor riesgo de TVP. Los resultados de un estudio de seguimiento²⁵³ mostraron una relación inversa, con un colesterol total reducido entre aquellos que desarrollaron ETEV, tal y como muestra un pequeño estudio de casos-contrroles²⁵⁴. Los niveles de colesterol HDL se han asociado como factor protector de trombosis venosa en dos estudios^{248,254}, mientras que otros dos no han encontrado ninguna asociación²⁵¹. La hipertrigliceridemia tiene resultados controvertidos, ya que mientras hay estudios que encuentran asociación con trombosis venosa^{248,252,254,255}, hay otros trabajos que no la evidencian^{251,253}. En algunas series, como la nuestra,

los datos fueron recogidos al ingreso^{248,251}, después del evento²⁵⁴, o incluso ni se documenta cuando realiza la toma de muestra²⁵². Es importante que la medida se realice antes del tratamiento inicial de la trombosis venosa, porque se sabe que los niveles de lípidos declinan cuando hay un evento vascular agudo²⁵⁶. Las personas en tratamiento con hipolipemiantes deberían excluirse, porque el tratamiento podría influir en los niveles de lípidos. Varios estudios, incluyendo el nuestro, no realizaron dicha exclusión²⁵⁰⁻²⁵³. Otra posible explicación para la inconsistencia de los hallazgos incluye las diferencias de edad, sexo y etnias. Por último, en el trabajo de Tsai et al²⁰², que analiza factores de riesgo cardiovascular e incidencia de un primer episodio de ETEV, se identificó la dislipemia como una variable estadísticamente significativa.

Todos estos trabajos comentados nos hablan de la asociación de la dislipemia con un primer episodio de ETEV, pero nosotros lo que hemos documentado es la asociación de la dislipemia con una menor supervivencia a largo plazo en pacientes con EP. En vista a los resultados de nuestro estudio pensamos que la dislipemia puede jugar un papel importante como factor de riesgo cardiovascular a largo plazo, aunque esto debería confirmarse en estudios más amplios y diseñado en este sentido.

II. ESTUDIO DE NEOPLASIA OCULTA:

Este estudio prospectivo demuestra, al igual que otros publicados en los últimos años^{40,138,144}, que un screening rutinario puede identificar aproximadamente a la mitad de los pacientes que presentan neoplasia oculta en el momento agudo del evento. Habría que tener en cuenta que realizar un diagnóstico precoz podría tener presumiblemente un mayor impacto en la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, el intervalo de tiempo en meses desde el screening hasta el diagnóstico de neoplasia en los pacientes que se les realizó seguimiento fue de 20 meses. Estos resultados deberían confirmarse en estudios con diseño más amplio y en el ámbito de pruebas complementarias no invasivas, a diferencia de

estudios como el SOMIT¹⁸⁰, el cual tuvo que ser suspendido por problemas éticos y la impracticabilidad de realizar pruebas invasivas como screening.

El número necesario a estudiar para diagnosticar una neoplasia oculta nos orienta hacia el subgrupo de pacientes que más se podrían beneficiar de la realización de dicho screening. En nuestra serie la franja de edad más rentable sería de 51-60 años, disminuyendo dicha rentabilidad conforme nos alejamos de esta edad. Este hallazgo debería confirmarse en trabajos posteriores, pero su trascendencia puede ser importante ya que nos podría seleccionar una población diana sobre la que actuar.

En lo que respecta a la localización de las neoplasias, encontramos cierta diversidad con ligero predominio de colon-recto, seguido de pulmón y endometrio. Si revisamos la literatura vemos como estas neoplasias no se encuentran limitadas ningún tipo de cáncer sino que pueden afectar a cualquier órgano¹⁴⁹, aunque algunos autores han encontrado un aumento de incidencia en determinadas localizaciones^{92,139,150}. El tipo histológico claramente predominante fue el adenocarcinoma, hallazgo evidenciado en otras series publicadas^{139,257}.

Uno de los resultados más contradictorios fue la extensión de las neoplasias. En nuestro trabajo, el 60% de las neoplasias tenían metástasis cuando fueron diagnosticadas, y durante el seguimiento las tenían el 50%. En el trabajo de Monreal et al⁴⁰, en el screening observan estadios avanzados en el 40% de las neoplasias, y en el seguimiento de un 80%. Los resultados de estos estudios sugieren que la identificación de neoplasias mediante screening podría mejorar las posibilidades de tratamiento curativo, aunque hacen falta estudios diseñados para demostrar esta hipótesis.

En nuestra serie las variables asociadas a neoplasia fueron la condición de EP idiopático y el índice de shock ≥ 1 en el momento del diagnóstico de EP. Se conocía la mayor relación del EP idiopático con el diagnóstico retrospectivo de neoplasias y nuestros datos lo corroboran. Un índice de shock ≥ 1 indica una repercusión funcional de EP más grave, que podría estar relacionado con una reserva cardiorrespiratoria previa escasa o con mayor cantidad de material trombótico embolizado lo que supone una superficie arterial mayor amputada. Otra posibilidad es que las recidivas en los pacientes con cáncer, que algunas pueden ser asintomáticas, predispongan a una embolia pulmonar más grave que comprometa la hemodinámica más que en aquellos que no tienen cáncer. Si las EP relacionadas con neoplasias se relacionan con mayor cantidad de material trombótico embolizado o fenómenos de trombosis arterial pulmonar in situ, entra en el campo de la especulación.

Evidenciar un aumento de supervivencia en los pacientes con neoplasia es complejo, pues ya se ha documentado un peor pronóstico en aquellos pacientes con cáncer y ETEV con respecto a aquellos que presentan únicamente cáncer¹⁵⁰. Por esto pensamos que en primer lugar debería documentarse la supervivencia de los pacientes con ETEV y cada tipo de neoplasia, para poder demostrar si con las intervenciones realizadas llegamos a aumentar la supervivencia.

Los hallazgos y conclusiones de nuestro trabajo son similares a los encontrados por Monreal¹⁸⁵ y Lee AY¹⁸⁶, de tal forma que el screening en pacientes con EP idiopático debería estar limitado a historia clínica, exploración física, analítica sanguínea rutinaria, radiografía de tórax, marcadores tumorales y ecografía abdomino-pélvica.

El ecocardiograma parece ser prometedor en lo que respecta a las recidivas y muertes. Estudios más completos y mejor diseñados podrían beneficiar la orientación clínica para utilizar tratamientos más agresivos en pacientes con disfunción de ventrículo derecho, con el objetivo de determinar si es posible reducir el mal pronóstico de los pacientes con EP. Asimismo

tampoco se ha valorado la presencia de trombofilias, con las implicaciones pronósticas que ello implica.

No ha sido objeto de esta tesis el analizar el papel de otros factores pronósticos en el seguimiento del TEP, tales como el ecocardiograma o estudios de trombofilias. Con respecto al ecocardiograma, podría tener utilidad en la estratificación inicial de los pacientes con EP para extender la indicación de tratamientos fibrinolíticos. En la actualidad este tema es objeto de polémica y a pesar del ensayo clínico de Konstantinides¹⁰⁹ no se acepta que sólo este trabajo pueda aportar la evidencia necesaria para asentar la indicación en los últimos consensos internacionales²⁵⁸. En la actualidad se está llevando a cabo el reclutamiento de pacientes para un ensayo clínico internacional, estudio PEITHO, que pretender responder a esta pregunta definitivamente.

Especialmente interesante es la realización de ecocardiograma en el seguimiento de los pacientes con EP que nos aportaría datos sobre la incidencia de hipertensión pulmonar postembólica. En el año 2004 Pengo et al²⁵⁹ publicaron que hasta un 3.8% de los EP desarrollarían una hipertensión pulmonar (HTP) sintomática tras dos años de seguimiento. Estas cifras parecen sensiblemente mas bajas que la recientemente publicada por Dentali et al²⁶⁰, con una incidencia de HTP postembólica del 8.8% (4.4% sintomáticos). El significado clínico de los diagnósticos de HTP sobre todo los casos asintomáticos no está aún bien estudiado. Se ha considerado que el estudio de las trombofilias en el seguimiento podría aportar al clínico elementos para tomar decisiones acerca de la duración e intensidad del tratamiento anticoagulante. No obstante, el 8º consenso de la ACCP²⁵⁸ no ha encontrado evidencias suficientes para sustentar un manejo de los pacientes según los estudios de trombofilia.

6. CONCLUSIONES

1. Derivado del análisis de recidivas, sangrados, supervivencia y aparición de neoplasias a lo largo del tiempo de seguimiento. Éste debería ser más estrecho en los primeros meses y espaciándose a lo largo del tiempo dependiendo de las características evolutivas. El propio seguimiento, además, nos permite esclarecer la etiopatogenia del episodio y fundamenta la decisión del tratamiento anticoagulante en la profilaxis secundaria.

2. Nuestros datos corroboran los hallazgos en estudios previos acerca de variables ya conocidas como la creatinina, la neoplasia previa, y la demencia, asociadas a mayor mortalidad. Además encontramos un nuevo marcador asociado a mortalidad a largo plazo en pacientes con EP: la dislipemia. Este hallazgo deberá ser confirmado en trabajos diseñados para este fin.

3. El screening para detectar neoplasia oculta mostró una sensibilidad suficiente en los pacientes con EP idiopático. Hemos identificado un subgrupo de enfermos que constituirían una población diana sobre la cual deberíamos realizar dicho screening. Esto, además, estaría justificado por el continuo desarrollo de aplicación de nuevos tratamientos oncológicos curativos y/o paliativos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Monreal M, Ruiz J, Fraile M et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2001; 85:771-4.
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:4-8.
4. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
6. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
8. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998;133:770-6.

9. Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002;100:2403-5.
10. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol* 2000;85:1334-7.
11. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in American Indians and Alaskan Natives. *Arch Intern Med* 2004;164:1804-6.
12. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 2004;116:435-42.
13. Hooper WC, Holman RC, Heit JA, Cobb N. Venous thromboembolism hospitalizations among American Indians and Alaska Natives. *Thromb Res* 2002;108:273-8.
14. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004;164:2260-5.
15. 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;151:933-8.
16. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Madrid: Imago Concept Image DEV; 2006

17. Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Arch Bronconeumol 2008;44:160-9.
18. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. Haematologica 2003 ;88:1410-21.
19. Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. Clin Chest Med 2003 ;24:1-12.
20. Flordal PA, Bergqvist D, Ljungström KG, Törngren S. Clinical relevance of the fibrinogen uptake test in patients undergoing elective general abdominal surgery--relation to major thromboembolism and mortality. Fragmin Multicentre Study Group. Thromb Res 1995;80:491-7.
21. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. Arch Intern Med 2003;163:2766-70.
22. Dalen JE. Economy class syndrome: too much flying or too much sitting?. Arch Intern Med 2003;163:2674-6.
23. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.
24. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001;323:131-4.

25. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996;312:83-8.
26. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1965-76.
27. Grady D, Wenger NK, Herrington D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
28. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1581-7.
29. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
30. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
31. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
32. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-10.

33. Ranawat CS, Beaver WB, Sharrock NE, Maynard MJ, Urquhart B, Schneider R. Effect of hypotensive epidural anaesthesia on acetabular cement-bone fixation in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:779-82.
34. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-55.
35. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
36. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1660-4.
37. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343:1758-64.
38. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2003;99:552-60.
39. Heit JA, Melton LJ 3rd, Lohse CM et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1102-10.
40. Monreal M, Lensing AW, Prins MH et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876-81.

41. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91.
42. Bauer KA. Management of thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1429-34.
43. Souto JC, Almasy L, Borrell M et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. Am J Hum Genet* 2000;67:1452-9.
44. Larsen TB, Sørensen HT, Skytthe A, Johnsen SP, Vaupel JW, Christensen K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology* 2003;14:328-32.
45. Heit JA, Phelps MA, Ward SA, Slusser JP, Petterson TM, De Andrade M. Familial segregation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:731-6.
46. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3702-6.
47. Folsom AR, Aleksic N, Wang L, Cushman M, Wu KK, White RH. Protein C, antithrombin, and venous thromboembolism incidence: a prospective population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1018-22.
48. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* 2002;99:2720-5.

49. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004;140:330-7.
50. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2005;3:305-11.
51. Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost* 2003;1:2677-8.
52. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Aleksic N. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2002;71:285-90.
53. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
54. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
55. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104:3631-4.
56. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004;2:619-22.

57. Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:2186-90.
58. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
59. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791-5.
60. Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-80.
61. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee--a prospective study. *Thromb Haemost* 1999;81:18-21.
62. Libourel EJ, Bank I, Meinardi JR et al. Co-segregation of thrombophilic disorders in factor V Leiden carriers; the contributions of factor VIII, factor XI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and lipoprotein(a) to the absolute risk of venous thromboembolism. *Haematologica* 2002;87:1068-73.
63. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999;81:684-9.

64. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol* 2002;116:625-31.
65. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
66. Weltermann A, Eichinger S, Bialonczyk C et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels. *J Thromb Haemost* 2003;1:28-32.
67. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
68. Van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol* 1997;34:188-204.
69. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341:134-8.
70. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
71. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
72. den Heijer M, Koster T, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.

73. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
74. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1367-75.
75. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Hematol* 2003;72:192-200.
76. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
77. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
78. Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. *Int J Epidemiol* 2000;29:465-9.
79. Janke RM, McGovern PG, Folsom AR. Mortality, hospital discharges, and case fatality for pulmonary embolism in the Twin Cities: 1980-1995. *J Clin Epidemiol* 2000;53:103-9.
80. Siddique RM, Siddique MI, Rimm AA. Trends in pulmonary embolism mortality in the US elderly population: 1984 through 1991. *Am J Public Health* 1998;88:478-80.
81. Goldhaber SZ. The current role of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Semin Vasc Surg* 2000;13:217-20.

82. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest* 1999;116:909-13.
83. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003;163:1711-7.
84. Lilienfeld DE, Godbold JH, Burke GL, Sprafka JM, Pham DL, Baxter J. Hospitalization and case fatality for pulmonary embolism in the twin cities: 1979-1984. *Am Heart J* 1990;120:392-5.
85. Stratton MA, Anderson FA, Bussey HI et al. Prevention of venous thromboembolism: adherence to the 1995 American College of Chest Physicians consensus guidelines for surgical patients. *Arch Intern Med* 2000;160:334-40.
86. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000;118:1680-4.
87. Janata K, Holzer M, Domanovits H et al. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:766-72.
88. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445-53.
89. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.

90. Van Beek EJ, Kuijer PM, Buller HR et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;157:2593-8.
91. Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
92. Echegaray Agara M, Alonso Martínez JL, Urbieta Echezarreta MA, Abinzano Guillen ML, Gonzalez Arencibia, Solano Remírez M. Tromboembolismo pulmonar: evolución a largo plazo y epidemiología clínica. *An Med Interna* 2003;20:451-6.
93. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995;155:1031-7
94. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
95. Arcelus JI, CAprini JA, Monreal M, Suarez C, Gonzalez-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg* 2003;38:916-22.
96. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882-8.
97. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* 1974;65:534-43.
98. Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-80.

99. Howarth DM, Lan L, Thomas PA, Allen LW. 99mTc technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Nucl Med* 1999;40:579-84.
100. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534-40.
101. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest* 1997;111:537-43.
102. Petruzzelli S, Palla A, Pieraccini F, Donnataria V, Giuntini C. Routine electrocardiography in screening for pulmonary embolism. *Respiration* 1986;50:233-43.
103. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6.
104. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469-73.
105. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
106. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995;130:1276-82.

107. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947-52.
108. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576-8.
109. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
110. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
111. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
112. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
113. Schulman S, Granqvist S, Holmström M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
114. Pinede L, Ninet J, Duhaut P et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal

- deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103:2453-60.
115. Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1285-93.
116. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
117. Kyrle PA, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism: the Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:471-4.
118. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350:2558-63.
119. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost* 2004;2:2152-5.
120. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
121. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: Prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.

122. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998;104:332-8.
123. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, Gimenez G. Platelet count in acute pulmonary embolism: its relationship to recurrences. *Haemostasis* 1993;23:263-8.
124. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesia and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994;127:1371-5.
125. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-11.
126. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407-14.
127. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. Cormack JR, trans. London: New Sydenham Society, 1872;281-95.
128. Illtyd JT, Matheson N. Thrombo-phlebitis in cancer. *Practitioner* 1935;134:683-4.
129. Griffin MR, Stanson AW, Brown ML et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987;147:1907-11.

130. Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986;57:1846-9.
131. Monreal M, Salvador R, Soriano V, Sabria M. Cancer and deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1988;148:485
132. Ahmed Z, Mohyuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology* 1996;47:261-5.
133. Rajan R, Levine M, Gent M et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost* 1998;79:19-22.
134. Sannella NA, O'Connor DJ Jr. "Idiopathic" deep venous thrombosis: the value of routine abdominal and pelvic computed tomographic scanning. *Ann Vasc Surg* 1991;5:218-22.
135. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
136. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
137. Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* 1997;350:1448-9.
138. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.
139. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous

- thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997;78:1316-8.
140. Ackerman RG, Estes JE. Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. *Ann Intern Med* 1951;34:902-10.
141. Wooling KR, Shick RM. Thrombophlebitis: a possible clue to cryptic malignant lesions. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31:227-33.
142. Anlyan WG, Shingleton WW, Delaughter GD Jr. Significance of idiopathic venous thrombosis and hidden cancer. *J Am Med Assoc* 1956;161:964-6.
143. Lieberman JS, Borrero J, Urdaneta E, Wright IS. Thrombophlebitis and cancer. *JAMA* 1961;177:542-5.
144. Monreal M, Lafoz E, Casals A et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991;67:541-5.
145. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
146. Fingert HJ, Campisi J, Pardee AB. Cell proliferation and differentiation. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR, editors. *Cancer medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. pp. 3-18.
147. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:285-91.

148. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
149. Piccioli A, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Acta Haematol* 2001;106:13-7.
150. Monreal M, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:131-6.
151. Nash GF, Walsh DC, Kakkar AK. The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol* 2001;2:608-13.
152. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Klement P, Rak J. The hemostatic system and angiogenesis in malignancy. *Neoplasia* 2001;3:371-84.
153. Ornstein DL, Zacharski LR. The use of heparin for treating human malignancies. *Haemostasis* 1999;29:48-60.
154. Engelberg H. Actions of heparin that may affect the malignant process. *Cancer* 1999;85:257-72.
155. Altinbas M, Coskun HS, Er O et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2:1266-71.
156. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-8.
157. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130-5.

158. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123-9.
159. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev* 2002;28:137-40.
160. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
161. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2:1760-5.
162. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
163. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
164. Zhang Y, Deng Y, Luther T et al. Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *J Clin Invest* 1994;94:1320-7.
165. Fernandez PM, Rickles FR. Tissue factor and angiogenesis in cancer. *Curr Opin Hematol* 2002;9:401-6.
166. Folkman J. Tumor angiogenesis and tissue factor. *Nat Med* 1996;2:167-8.

167. Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, Rickles FR. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996;2:209-15.
168. Guan M, Jin J, Su B, Liu WW, Lu Y. Tissue factor expression and angiogenesis in human glioma. *Clin Biochem* 2002;35:321-5.
169. Ohta S, Wada H, Nakazaki T et al. Expression of tissue factor is associated with clinical features and angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res* 2002;22:2991-6.
170. Ueno T, Toi M, Koike M, Nakamura S, Tominaga T. Tissue factor expression in breast cancer tissues: its correlation with prognosis and plasma concentration. *Br J Cancer* 2000;83:164-70.
171. Yu JL, May L, Lhotak V et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005;105:1734-41.
172. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000;342:1953-8.
173. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992;339:1476.
174. Hettiarachchi RJ, Prins MH, Lensing AW, Buller HR. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:220-5.
175. Lee AY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: no. *J Thromb Haemost* 2003;1:2273-4.

176. Piccioli A, Prandoni P. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: Yes. *J Thromb Haemost* 2003;1:2271-2.
177. Prins MH, Lensing AW, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified?. *Arch Intern Med* 1994;154:1310-2.
178. Barosi G, Marchetti M, Dazzi L, Quaglini S. Testing for occult cancer in patients with idiopathic deep vein thrombosis--a decision analysis. *Thromb Haemost* 1997;78:1319-26.
179. Girolami A. Idiopathic versus secondary thrombosis as a predictive marker of occult malignancy. *Thromb Haemost* 1998;80:206-7.
180. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH et al; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
181. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:2391-6.
182. Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:455-7.
183. Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005;90:214-9.

184. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see?. *Thromb Haemost* 1997;78:121-5.
185. Monreal M, Trujillo-Santos J. Screening for occult cancer in patients with acute venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:368-71.
186. Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:438-43.
187. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
188. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J* 1997;18:685-91.
189. Meneveau N, Ming LP, Seronde MF et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2003;24:1447-54.
190. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
191. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:3431-6.

192. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-60.
193. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
194. 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.
195. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
196. Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL, Dexter L, Dalen JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1982;96:556-60.
197. O'Connor NT, Cederholm-Williams SA, Fletcher EW, Allington M, Sharp AA. Significance of idiopathic deep venous thrombosis. *Postgrad Med J* 1984;60:275-7.
198. Subirà M, Mateo J, Souto JC, Altés A, Fontcuberta J. Lack of association between venous thrombosis and subsequent malignancy in a retrospective cohort study in young patients. *Am J Hematol* 1999;60:181-4.
199. Monreal M, Casals A, Boix J, Olazabal A, Montserrat E, Mundo MR. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1993;103:816-9.

200. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med* 1996;239:153-6.
201. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
202. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
203. Barba R, Zapatero A, Losa JE et al; Riete Investigators. Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2008;6:595-600.
204. Monreal M, Ruiz J, Salvador R, Morera J, Arias A. Recurrent pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1989;95:976-9.
205. Wilson JE 3rd, Bynum LJ, Parkey RW. Heparin therapy in venous thromboembolism. *Am J Med* 1981;70:808-16.
206. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
207. Greenfield LJ. Current indications for and results of Greenfield filter placement. *J Vasc Surg* 1984;1:502-4.
208. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy:

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:110-2S.

209. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;327:1485-9.
210. Pini M, Aiello S, Manotti C et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1994;72:191-7.
211. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1995;332:1661-5.
212. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. Lancet 1985;2:515-8.
213. Ascani A, Iorio A, Agnelli G. Withdrawal of warfarin after deep vein thrombosis: effects of a low fixed dose on rebound thrombin generation. Blood Coagul Fibrinolysis 1999;10:291-5.
214. Hull R, Delmore T, Carter C et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. N Engl J Med 1982;306:189-94.
215. Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1982;307:1676-81.

216. Tardy B, Tardy-Poncet B, Laporte-Simitsidis S et al. Evolution of blood coagulation and fibrinolysis parameters after abrupt versus gradual withdrawal of acenocoumarol in patients with venous thromboembolism: a double-blind randomized study. *Br J Haematol* 1997;96:174-8.
217. Lindmarker P, Holmström M, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:186-90.
218. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Ach Intern Med* 1994;154:49-56.
219. Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Vasc Surg* 1999;30:283-92.
220. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-11.
221. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
222. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734-42.

223. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
224. Wallentin L. Low-molecular-weight heparins in coronary thrombosis: today and tomorrow. *Haemostasis* 1999;29:32-7.
225. Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Br J Haematol* 1996;92:479-85.
226. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G et al. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants--a prospective study. *Thromb Haemost* 1994;72:222-6.
227. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
228. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:371-8.
229. Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;17:147-59.
230. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RC. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995;346:1004-5.

231. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
232. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW et al; Christopher Study Investigators. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007;131:517-23.
233. Eichinger S, Weltermann A, Minar E et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:92-6.
234. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
235. Duner H, Pernow B, Rigner KG. The prognosis of pulmonary embolism. A medical and physiological follow-up examination of patients treated at the Department of Internal Medicine and Surgery, Karolinska Sjukhuset, in 1952-1958. *Acta Med Scand* 1960;168:381-95.
236. Phear D. Pulmonary embolism. A study of late prognosis. *Lancet* 1960;2:832-5.
237. Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE et al. Late prognosis of acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1973;289:55-8.
238. De Soyza ND, Murphy ML. Persistent post-embolic pulmonary hypertension. *Chest* 1972;62:665-8.

239. Hall RJ, Sutton GC, Kerr IH. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1977;39:1128-34.
240. Sutton GC, Hall RJ, Kerr IH. Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor, and chronic pulmonary thromboembolism. *Br Heart J* 1977;39:1135-42.
241. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism death rates. *Am Heart J* 1988;115:1342-3.
242. Goldhaber SZ, Hennekens CH. Time trends in hospital mortality and diagnosis of pulmonary embolism. *Am Heart J* 1982;104:305-6.
243. Siddique RM, Siddique MI, Connors AF Jr, Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:2343-7.
244. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-72.
245. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-13.
246. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
247. Rosenson RS, Lowe GD. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998;140:271-80.
248. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1970-5.

249. Ray JG, Rosendaal FR. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:165-170.
250. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-5.
251. Lippi G, Brocco G, Manzato F, Guidi G. Relationship between venous thromboembolism and lipid or lipoprotein disorders. *Thromb Res* 1999;95:353-4
252. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 1997;88:67-73.
253. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999;159:1886-90.
254. McColl MD, Sattar N, Ellison J et al. Lipoprotein(a), cholesterol and triglycerides in women with venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:225-9.
255. Vayá A, Mira Y, Ferrando F et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002;118:255-9.
256. Brugada R, Wenger NK, Jacobson TA, Clark WS, Cotsonis G, Iglesias A. Changes in plasma cholesterol levels after hospitalization for acute coronary events. *Cardiology* 1996;87:194-9.
257. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1-14.

258. Schünemann HJ, Cook D, Guyatt G; American College of Chest Physicians. Methodology for antithrombotic and thrombolytic therapy guideline development: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:113S-122S.
259. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
260. Dentali F, Donadini M, Gianni M et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009. [Epub ahead of print].
261. 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;27:476-81.
262. 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;172:1041-6.