



## ORIGINAL

# Significado pronóstico de la trombosis venosa profunda asintomática en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática



B. Castejón<sup>a</sup>, R. Morillo<sup>b</sup>, D. Barrios<sup>b</sup>, R. Nieto<sup>b</sup>, A. Jaureguizar<sup>b</sup>,  
A.K. Portillo<sup>c</sup> y D. Jiménez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Vasculosa, Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

Recibido el 13 de noviembre de 2015; aceptado el 14 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2016

### PALABRAS CLAVE

Tromboembolia de pulmón;  
Trombosis venosa profunda;  
Pronóstico

**Resumen** **Objetivo** Evaluar el significado pronóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) concomitante asintomática en pacientes diagnosticados de tromboembolia de pulmón (TEP) aguda sintomática.

**Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de 820 pacientes normotensos diagnosticados de TEP aguda sintomática incluidos en el estudio PROTECT. Se les realizó una ecografía de compresión de miembros inferiores. La variable primaria de resultado fue la mortalidad por todas las causas durante los primeros 30 días de seguimiento. La variable secundaria fue la mortalidad por TEP durante el mismo período de tiempo.

**Resultados:** De los 820 pacientes incluidos, un 46% (375) presentaron TVP. El 51% de ellos (193/375) no presentaban sintomatología sugestiva de TVP. Durante el primer mes de seguimiento fallecieron 37 pacientes (4,5%; IC 95%: 3,1-5,4%). Once pacientes de 820 fallecieron por TEP (1,3%; IC 95%: 0,6-2,1%), y 26 (26 de 820 pacientes; 3,2%; IC 95%: 2,0-4,4%) por otras causas (cáncer: 10; insuficiencia cardiaca: 4; insuficiencia respiratoria: 3; sangrado: 3, y otras causas: 6). Los pacientes con TVP asintomática presentaron un riesgo aumentado de muerte por todas las causas (odds ratio [OR] 2,77; IC 95%: 1,35-5,67; p=0,005) y de muerte por TEP (OR 7,11; IC 95%: 1,42-35,53; p=0,02). Ninguna de las variables analizadas modificó la asociación entre la TVP asintomática y los eventos considerados.

**Conclusiones:** En pacientes normotensos con TEP aguda sintomática, la TVP asintomática concomitante se asocia a un riesgo aumentado de muerte por todas las causas y por TEP durante el mes posterior al diagnóstico.

© 2016 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [djimenez.hrc@gmail.com](mailto:djimenez.hrc@gmail.com) (D. Jiménez).

**KEYWORDS**

Pulmonary embolism;  
Deep vein  
thrombosis;  
Prognosis

## Prognostic significance of asymptomatic deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism

**Abstract**

**Objective:** To evaluate the prognostic significance of concomitant asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) in patients with symptomatic acute pulmonary embolism (PE).

**Methods:** A prospective study was conducted on 820 normotensive patients with PE enrolled in the PROTECT multicentre study. Ultrasound was performed on patients with bilateral lower extremity venous compression to assess for concomitant DVT. The primary study outcome, all-cause mortality, and the secondary outcome of PE-specific mortality, were assessed during the first month of follow-up after PE diagnosis.

**Results:** Of the 820 patients diagnosed with PE, 46% (375/820) had concomitant DVT, and signs or symptoms of DVT were absent in 51% (193 of 375) of these patients. Overall, 37 out of 820 patients died (4,5%; 95% confidence interval [CI], 3,1%-5,9%). Of the 820 patients, 11 (1,3%; 95% CI, 0,6%-2,1%) died from PE, and 26 (3,2%; 95% CI, 2,0%-4,4%) died from other causes (cancer: 10; congestive heart failure: 4; respiratory failure: 3; major bleeding: 3; miscellaneous diseases: 6). Patients with concomitant asymptomatic DVT had an increased all-cause mortality (odds ratio [OR] 2,77; 95% CI, 1,35-5,67;  $P = .005$ ) and PE-specific mortality (OR 7,11; 95% CI, 1,42-35,53;  $P = .02$ ). None of the variables analysed affected the association between DVT and the events studied.

**Conclusions:** In stable patients with an episode of acute symptomatic PE, the presence of concomitant asymptomatic DVT is an independent predictor of death in the ensuing month after diagnosis.

© 2016 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La tromboembolia de pulmón (TEP) constituye una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, con diferente pronóstico y tratamiento<sup>1</sup>. La estratificación pronóstica de los pacientes con TEP resulta fundamental para: 1) la elección del mejor tratamiento; los pacientes con mayor riesgo de complicaciones secundarias a la propia TEP se podrían beneficiar de tratamientos específicos para la recanalización de las arterias obstruidas, y 2) el lugar de tratamiento (domiciliario para los pacientes de muy bajo riesgo, y unidades de cuidados intensivos para los pacientes de mayor riesgo).

En los últimos años se han validado distintas herramientas pronósticas para pacientes con TEP aguda sintomática, que incluyen escalas clínicas, pruebas de imagen y marcadores biológicos<sup>2,3</sup>. Aunque algunos estudios retrospectivos no habían sido capaces de demostrar una asociación entre la trombosis venosa profunda (TVP) concomitante y el pronóstico de los pacientes con TEP aguda sintomática<sup>1,4</sup>, estudios prospectivos y metaanálisis han demostrado que la TVP concomitante se asocia de manera independiente a la mortalidad por todas las causas, la mortalidad por la propia TEP y las recurrencias trombóticas no fatales durante el seguimiento<sup>5,6</sup>.

En pacientes con TEP aguda sintomática, la prevalencia de TVP concomitante varía entre el 50 y el 61% según los estudios y los métodos de diagnóstico utilizados<sup>7</sup>. Aproximadamente el 50% de estos pacientes no presentan síntomas o signos sugestivos de TVP<sup>5</sup>. Como la realización sistemática de una ecografía de miembros inferiores supondría una

sobrecarga de los laboratorios de diagnóstico vascular, es importante conocer si la TVP concomitante asintomática también empeora el pronóstico de los pacientes con TEP aguda sintomática, o esta exploración debería reservarse a los pacientes con sintomatología de miembros inferiores.

PROTECT<sup>3,8</sup> fue un estudio prospectivo, de cohorte, observacional y multicéntrico, que analizó el valor pronóstico de 2 escalas clínicas<sup>9,10</sup>, pruebas de laboratorio (troponina cardiaca I [cTnI] y péptido natriurético cerebral [BNP]), y de la disfunción del ventrículo derecho (DVD) detectada mediante angiotomografía computarizada (TC) o ecocardiografía transtorácica en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. Utilizamos esta cohorte para analizar el significado pronóstico de la TVP asintomática concomitante en una cohorte de pacientes normotensos diagnosticados de TEP aguda sintomática.

**Método****Diseño**

Se ha realizado un análisis retrospectivo de los datos del estudio PROTECT para evaluar el significado pronóstico de la TVP asintomática concomitante en pacientes diagnosticados de TEP aguda sintomática.

**Pacientes y criterios de selección**

Se incluyeron en este subestudio todos los pacientes normotensos diagnosticados consecutivamente de TEP aguda

sintomática del estudio PROTECT, a los que se realizó una ecografía completa de miembros inferiores. El diagnóstico de TEP se confirmó mediante el hallazgo en la TC de un defecto intraluminal parcial rodeado de contraste o una oclusión completa de una arteria pulmonar en 2 cortes consecutivos de TC<sup>11</sup>. El diagnóstico de TEP mediante gammagrafía de ventilación/perfusión se realizó en los casos de alta probabilidad definidos según criterios PIOPED<sup>12</sup> (al menos un defecto de perfusión segmentario o 2 subsegmentarios con ventilación normal), o en los casos con sospecha clínica de TEP, gammagrafía no concluyente y ecografía de miembros inferiores diagnóstica que mostrase un defecto de compresibilidad de la luz venosa como signo de TVP<sup>13</sup>.

### Ecografía de compresión de miembros inferiores

A todos los pacientes se les realizó una ecografía completa (proximal y distal) de compresión de miembros inferiores durante las 48 h posteriores al diagnóstico. Se utilizó como criterio de TVP la falta de compresibilidad de un segmento venoso<sup>14</sup>.

### Seguimiento y episodios analizados

El seguimiento se realizó mediante la revisión de las bases de datos hospitalarias, las historias clínicas y los certificados de defunción, así como mediante entrevistas telefónicas en caso necesario. Definimos como parámetro de valoración principal la mortalidad por todas las causas en el mes posterior al diagnóstico. El parámetro secundario fue la mortalidad por la propia TEP durante el mismo período de tiempo. La muerte por TEP se definió como la que ocurrió inmediatamente tras el diagnóstico de TEP o de una recurrencia; también se consideró muerte por TEP a la muerte súbita inesperada o inexplicable por otro motivo. Un comité independiente de eventos adjudicó las causas de muerte como secundarias a la propia TEP o secundarias a otros motivos.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y se comparan con el test de la t de Student para datos emparejados y no emparejados. Las variables categóricas se representan como porcentajes y se comparan con el test de la chi cuadrado, o con el test exacto de Fisher en caso necesario.

Se estimaron las curvas de incidencia acumulada mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rangos logarítmicos<sup>15,16</sup>. Las asociaciones univariadas y multivariadas se evaluaron mediante regresión logística. Se incluyeron aquellas variables seleccionadas en función de la experiencia publicada y de la opinión de expertos. Se mantuvieron en el modelo aquellas variables confusoras (es decir, el coeficiente de la variable evaluada se modificaba más del 10% cuando se eliminaba la variable confusora del modelo) del efecto de la TVP asintomática sobre el parámetro de valoración principal. Se calcularon las razones de riesgos (OR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Este estudio también evaluó el valor predictivo aditivo de la TVP asintomática para la identificación de pacientes normotensos con TEP de bajo riesgo (según la escala *Pulmonary Embolism Severity Index* [PESI] simplificada), y para la identificación de pacientes de riesgo intermedio (según la combinación de disfunción ecocardiográfica de disfunción de ventrículo derecho [VD] y de daño miocárdico).

Los valores de p inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 19.0.

## Resultados

### Pacientes

Evaluamos 848 pacientes consecutivos diagnosticados de TEP aguda sintomática mediante TC en el servicio de urgencias. Excluimos 28 pacientes a los que no se les realizó una ecografía de compresión de miembros inferiores (3,3%; IC 95%: 2,2-4,7%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables basales de los pacientes incluidos y excluidos. Finalmente, se incluyeron en este estudio un total de 820 pacientes (404 hombres y 416 mujeres), el 97% de la población evaluada.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la [tabla 1](#). El número de pacientes tratados con filtros de vena cava inferior fue pequeño (1,0%; 8 de 820 pacientes). Un 1,7% (14 de 820 pacientes) fue tratado con trombolíticos. Se diagnosticó la presencia de TVP concomitante en 375 pacientes (46%; IC 95%: 42-49%); de ellos, un 51% (193 de 375 pacientes; IC 95%: 46-57%) carecía de sintomatología sugestiva de TVP. Comparados con los pacientes con TVP sintomática, los pacientes con TVP asintomática presentaron mayor gravedad según la escala PESI simplificada (69% frente a 54%,  $p < 0,05$ ). Así mismo, manifestaron dolor torácico con mayor frecuencia (53% frente a 35%,  $p < 0,001$ ), aunque el deterioro de la función renal (creatinina  $> 2$  mg/dl) fue significativamente menor que los pacientes con TVP sintomática (9,3% frente a 18%,  $p < 0,05$ ). Comparados con los pacientes sin TVP, los pacientes con TVP asintomática presentaron con mayor frecuencia antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (17% frente a 7,8%,  $p < 0,05$ ), no detectándose diferencias estadísticamente significativas para el resto de características basales recogidas en el estudio.

### Eventos

De los 820 pacientes, 37 (4,5%; IC 95%: 3,2-6,2%) fallecieron durante los primeros 30 días de seguimiento. Once pacientes (45%) fallecieron por la propia TEP (30% del total de fallecimientos; IC 95%: 16-47%), lo que supone el 1,3% de toda la cohorte; 10 (27%) fallecieron por cáncer; 9 (24%) por enfermedad cardiopulmonar; 3 (8,1%) por hemorragia, y 9 (24%) por otras causas.

Los pacientes con TVP asintomática tuvieron un riesgo significativamente mayor de fallecer por cualquier causa que los pacientes sin TVP (prueba de rangos logarítmicos,  $p = 0,001$ ; [fig. 1](#)). De igual forma, la mortalidad por la propia TEP durante el primer mes de seguimiento fue mayor en los

**Tabla 1** Características basales de los pacientes del estudio

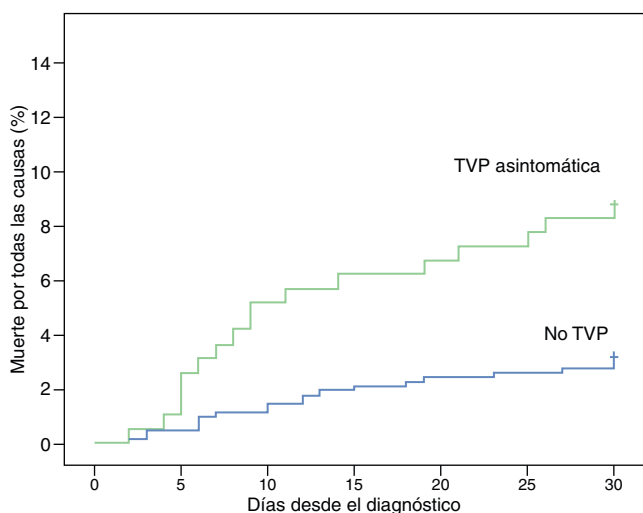
	Ausencia de TVP n = 445	TVP sintomática n = 182	TVP asintomática n = 193
<b>Características clínicas, n (%)</b>			
Edad, mediana años (percentiles 25-75)	73 (60-80)	72 (59-80)	74 (30-80)
Edad > 80 años	106 (23,8%)	28 (15,3%)	43 (22,3%)
Sexo varón	200 (44,9%)	106 (58,2%)	98 (50,8%)
<b>Factores de riesgo para ETEV, n (%)</b>			
Cáncer <sup>a</sup>	72 (16,2%)	31 (17%)	36 (18,6%)
Cirugía reciente <sup>b</sup>	57 (12,8%)	11 (6%)	19 (9,8%)
Antecedentes ETEV	51 (7,8%)	30 (16,5%)	36 (18,6%)
Inmovilización <sup>c</sup>	94 (21,1%)	31 (17%)	40 (20,7%)
<b>Comorbilidad, n (%)</b>			
EPOC	56 (12,6%)	23 (12,6%)	25 (12,9%)
Insuficiencia cardiaca	27 (6%)	13 (7,1%)	11 (5,7%)
<b>Síntomas y signos al diagnóstico, n (%)</b>			
Síncope	70 (15,7%)	20 (10,9%)	33 (17,1%)
Dolor torácico	229 (51,5%)	64 (35,2%)	103 (53,4%)
Disnea	346 (77,7%)	158 (86,8%)	154 (79,8%)
Frecuencia cardiaca $\geq 110$ /min	87 (19,5%)	38 (20,9%)	44 (22,8%)
Saturación de la hemoglobina (SaO <sub>2</sub> ) < 90%	105 (23,6%)	29 (15,9%)	45 (23,3%)
PAS < 100 mmHg	15 (3,4%)	7 (3,8%)	12 (6,2%)
<b>Determinaciones analíticas</b>			
Creatinina > 2 mg/dl	65 (14,6%)	32 (17,6%)	18 (9,3%)
<b>PESI simplificado (10)</b>			
Bajo riesgo	163 (36,6%)	83 (45,6%)	60 (31%)
Alto riesgo	282 (63,4%)	99 (54,4%)	133 (68,9%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; PAS: presión arterial sistólica; PESI: *pulmonary embolism severity index*; TVP: trombosis venosa profunda;.

<sup>a</sup> Activo o en tratamiento en el último año.

<sup>b</sup> En el mes previo.

<sup>c</sup> Pacientes no quirúrgicos encamados  $\geq 4$  días en el mes previo al diagnóstico de tromboembolia de pulmón (TEP).

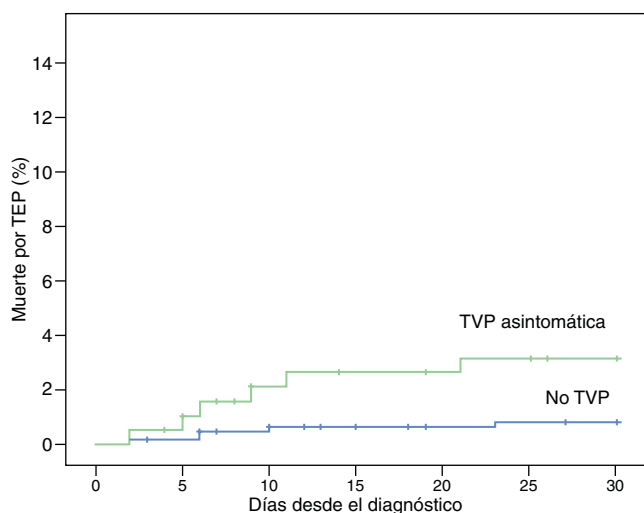


**Figura 1** Curvas de Kaplan-Meier de incidencia de eventos en función de la presencia o ausencia de trombosis venosa profunda (TVP) asintomática. Muerte por todas las causas a 30 días. Prueba de rangos logarítmicos,  $p = 0,001$

pacientes con TVP asintomática que en los pacientes sin TVP (prueba de rangos logarítmicos,  $p = 0,01$ ; [fig. 2](#)).

En el análisis univariado ([tabla 2](#)), la edad mayor de 80 años (OR 3,9; IC 95%: 1,9-7,9;  $p < 0,001$ ), los antecedentes de cáncer (OR 2,7; IC 95%: 1,2-5,6;  $p < 0,01$ ), los antecedentes de inmovilización de causa médica (OR 2,5; IC 95%: 1,2-5,3;  $p < 0,01$ ), y la TVP asintomática (OR 2,8; IC 95%: 1,4-5,7;  $p < 0,01$ ) incrementaron significativamente el riesgo de muerte por todas las causas en los 30 días posteriores al diagnóstico de la TEP ([tabla 2](#)). En el análisis multivariado, ninguna variable modificó la asociación entre la TVP asintomática y la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento ([tabla 3](#)). La TVP asintomática también se asoció de forma independiente a la mortalidad por la propia TEP durante los primeros 30 días de seguimiento (OR 7,1; IC 95%: 1,4-35,5;  $p = 0,02$ ).

La escala PESI simplificada de bajo riesgo mostró un valor predictivo negativo para la variable primaria de resultado de 99,7% (IC 95%: 98,2-100%), que se incrementó a 100% cuando se combinó con la ausencia de TVP concomitante. El valor predictivo positivo para muerte por TEP de la combinación de disfunción ecocardiográfica de VD y de daño miocárdico (definido por la elevación de la troponina cardiaca) fue de 6,3% (4 de 64 pacientes; 6,3%; IC 95%: 1,7-15,2%). Los



**Figura 2** Curvas de Kaplan-Meier de incidencia de eventos en función de la presencia o ausencia de trombosis venosa profunda (TVP) asintomática. Muerte por todas las causas a 30 días. Muerte por tromboembolia de pulmón (TEP) a 30 días. Prueba de rangos logarítmicos,  $p=0,01$ .

6 pacientes con disfunción de VD, daño miocárdico y TVP concomitante fallecieron por la propia TEP en los primeros 30 días de seguimiento.

## Discusión

El presente estudio ha analizado el valor pronóstico de la TVP asintomática concomitante en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. En nuestra serie, la TVP asintomática se asoció de forma independiente a la mortalidad por

**Tabla 2** Análisis univariable para mortalidad por todas las causas en pacientes normotensos con TEP

Variable predictora	OR no ajustado (IC 95%)	p
Edad, por año	1,01 (0,99-1,02)	0,22
Sexo varón	1,43 (0,91-2,24)	0,12
EPOC	0,93 (0,38-2,31)	0,88
Presencia de TVP asintomática	2,48 (1,51-4,07)	<0,001
PAS < 100 mmHg	1,25 (0,57-2,71)	0,58
Disnea	0,99 (0,61-1,63)	0,98
Dolor torácico	0,86 (0,55-1,36)	0,53
Síncope	0,58 (0,25-1,34)	0,20
Cáncer <sup>†</sup>	3,70 (2,37-5,78)	<0,001
Cirugía reciente <sup>‡</sup>		
Inmovilización <sup>‡</sup>	1,58 (0,99-2,53)	0,06
PESI simplificado de alto riesgo (10)		
Inserción de un filtro	3,20 (1,17-8,74)	0,02

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; OR: razón de riesgos; PAS: presión arterial sistólica; PESI: *pulmonary embolism severity index*; TEP: tromboembolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 3** Trombosis venosa profunda asintomática y resultados clínicos. Razones de riesgo de los análisis univariable y multivariable

	OR no ajustado (IC 95%)	OR ajustado <sup>a</sup> (IC 95%)
Mortalidad por todas las causas	2,8 (1,4-5,7)	2,8 (1,4-5,7)
Mortalidad por TEP	1,7 (1,4-35,5)	1,7 (1,4-35,5)

IC: intervalo de confianza; OR: razón de riesgos; TEP: tromboembolia de pulmón.

<sup>a</sup> Ninguna variable modificó la asociación entre la trombosis venosa profunda (TVP) asintomática y la mortalidad durante el seguimiento.

todas las causas y a la mortalidad por la propia TEP durante los primeros 30 días de seguimiento.

La estratificación del riesgo de eventos clínicos es un aspecto fundamental en el manejo de los pacientes con TEP aguda sintomática<sup>17</sup>. Aunque algunos estudios y metaanálisis han demostrado la asociación entre la TVP residual y el pronóstico de los pacientes con TEP aguda sintomática<sup>6,18,19</sup>, aún no se ha aclarado si se debe realizar de forma sistemática una ecografía de compresión de miembros inferiores a todos los pacientes. Nuestros resultados indican que, si bien la presencia de TVP asintomática empeora el pronóstico de los pacientes con TEP, la escala PESI simplificada es suficiente para la identificación de pacientes con bajo riesgo de muerte, que se podrían beneficiar de alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio. Cuando se trata de predecir la mortalidad por todas las causas, interesa un modelo sensible, puesto que un falso negativo tiene un coste muy alto; esto confiere ventaja a la escala PESI simplificada. Por el contrario, para identificar a los pacientes con TEP de riesgo intermedio (que se podrían beneficiar de tratamientos de recanalización precoz), las pruebas pronósticas aisladas han demostrado un bajo valor predictivo positivo para la predicción de complicaciones asociadas a la propia TEP<sup>20</sup>. Nuestros resultados sugieren que la combinación de disfunción ecocardiográfica de VD, daño miocárdico y TVP (sintomática o asintomática) identifican a un grupo de pacientes normotensos con TEP de peor pronóstico. Estos pacientes se podrían beneficiar de vigilancia intensiva y de recanalización precoz en caso de deterioro clínico<sup>21</sup>.

La principal limitación de este estudio es que se trata de un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes normotensos con TEP, y está sujeto a los sesgos inherentes a este tipo de estudios. Sin embargo, representa una población muy bien caracterizada desde el punto de vista pronóstico, procedente de 5 hospitales universitarios y 7 hospitales generales diferentes, por lo que supone una muestra ideal para comprobar la validez de cualquier variable pronóstica.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la TVP asintomática se asocia de forma independiente al pronóstico en los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. Desde un punto de vista práctico, los clínicos deberían considerar la realización de una ecografía de compresión de miembros inferiores a todos aquellos pacientes con TEP de riesgo intermedio, aunque no tengan síntomas o signos sugestivos de TVP.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 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.
- Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2010;151:415–24.
- Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:718–26.
- Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, et al. Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire Study Group. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: Prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*. 2005;128:1593–600.
- Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic significance of concomitant deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:983–91.
- Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejon B, Trujillo-Santos J, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016; 149: 192-200.
- Bradley MJ, Alexander L. The role of venous color flow doppler to aid the non-diagnostic lung scintigram for pulmonary embolism. *Clin Radiol*. 1995;50:232–4.
- Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, Moores L, Oribe M, Barrón M, et al., PROTECT investigators. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: Results of the protect study. *Thorax*. 2014;69: 109–15.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041–6.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383–9.
- Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: Diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992;185:381–7.
- PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753–9.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:1044–9.
- Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oetler W, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2003;89:228–34.
- Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York: John Wiley; 1980.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–81.
- Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. 2007;132:24–30.
- Kabrhel C, Okechukwu I, Hariharan P, Takayesu JK, MacMahon P, Haddad F, et al. Factors associated with clinical deterioration shortly after PE. *Thorax*. 2014;69:835–42.
- Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, Kamphuisen PW, Masotti L, Pruszczyk P, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: Embolic burden and clinical outcome. *Chest*. 2012;142:1417–24.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*. 2011;66:75–81.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N, et al., Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35:3033–73.