

## ORIGINAL

## Registro ESPHERIA: perfiles de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en urgencias y su asociación con el pronóstico a medio plazo

Jorge Carriel Mancilla<sup>1</sup>, Sònia Jiménez Hernández<sup>2</sup>, Francisco Javier Martín-Sánchez<sup>3</sup>, David Jiménez<sup>4,5</sup>, Ramón Lecumberri<sup>6,7</sup>, Héctor Alonso Valle<sup>8</sup>, Fahd Beddar Chaib<sup>9</sup>, Pedro Ruiz-Artacho<sup>5,10,11</sup> en representación del Grupo de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ETV-SEMES)\*

**Objetivos.** Evaluar el pronóstico a 180 días de los pacientes diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en urgencias, en función de una clasificación por perfiles clínicos. Los objetivos secundarios fueron evaluar la mortalidad y el reingreso por todas las causas de manera individual, y describir las características clínicas y formas de presentación de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), según dichos perfiles.

**Método.** Análisis secundario del registro ESPHERIA que incluye pacientes consecutivos con ETV sintomática de 53 servicios de urgencias (SU). Se dividió la muestra en 4 perfiles: ETV no provocada (perfil 1), ETV provocada por factores de riesgo transitorios (perfil 2), cáncer (perfil 3) y baja reserva cardiopulmonar (perfil 4). La variable de resultado primaria fue la compuesta mortalidad o reingreso por cualquier causa a 180 días.

**Resultados.** Se incluyeron 773 pacientes de los cuales 450 (58,2%) fueron clasificados en el perfil 1, 128 (16,6%) en el perfil 2, 115 pacientes (14,9%) en el perfil 3 y 80 (10,3%) en el perfil 4. Se documentaron diferencias demográficas, de comorbilidad, presentación clínica, tipo de ETV, manejo, ubicación y resultados entre los perfiles clínicos. Ciento noventa y cinco pacientes (25,2%) presentaron un resultado adverso compuesto a los 180 días, de los cuales 69 (8,9%) fallecieron y 179 (23,2%) sufrieron un nuevo ingreso por cualquier causa. La ETV asociada a baja reserva cardiopulmonar (HR 1,73; IC 95% 1,12-2,68;  $p = 0,01$ ) y la ETV asociada a cáncer (HR 3,10; IC 95% 2,22-4,34;  $p < 0,001$ ) se asociaron de forma independiente con sufrir un resultado adverso en los primeros 180 días.

**Conclusiones.** Clasificar a los pacientes con ETV según factores de riesgo y comorbilidades en 4 perfiles (no provocada, provocada por factores transitorios, asociada a cáncer y asociada a baja reserva cardiopulmonar) resulta útil al momento del diagnóstico de la ETV para estimar el pronóstico en términos de mortalidad y reingreso a 180 días. Esta clasificación podría ayudar a establecer un plan de cuidados y seguimiento al alta en la ETV diagnosticada en urgencias.

**Palabras clave:** Enfermedad tromboembólica venosa. Embolia pulmonar. Trombosis venosa profunda. Insuficiencia cardiaca. EPOC. Cáncer. Servicio de Urgencias.

### Profiles of patients with venous thromboembolic disease in the emergency department and their medium-term prognosis: data from the ESPHERIA registry

**Objectives.** To assess the 180-day prognosis for patients of different profiles diagnosed with venous thromboembolism (VTE) in emergency departments (EDs). Secondary aims were to assess all-cause mortality and readmission rates and to describe the clinical characteristics and forms of presentation of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE) in each patient profile.

**Method.** Secondary analysis of data from the ESPHERIA registry (Spanish acronym for Risk Profile of Patients with VTE Attended in Spanish Emergency Departments), which includes consecutive patients with symptomatic VTE treated in 53 EDs. The cases were divided according to 4 profiles: 1) unprovoked DVT, 2) DVT provoked by transient risk factors, 3) patients with cancer, and 4) patients with low cardiopulmonary reserve. The primary outcome was a composite of 180-day all-cause mortality or readmission.

**Results.** We studied 773 patients: 450 (58.2%) were classified as profile 1, 128 (16.6%) as profile 2, 115 (14.9%) as profile 3, and 80 (10.3%) as profile 4. We found differences between the 4 profiles in demographics, comorbidity, clinical presentation, type of DVT and location, management, and outcomes. One hundred ninety-five patients (25.2%) had at least one of the adverse events included in the composite within 180 days: 69 (8.9%) died and 179 (23.2%) were readmitted. Hazard ratios (HR) indicated that DVT with low cardiopulmonary reserve (HR, 1.73; 95% CI, 1.12–2.68;  $P = .01$ ) or DVT with cancer (HR, 3.10; 95% CI, 2.22–4.34;  $P < .001$ ) were the profiles that were independently associated with the 180-day composite outcome.

**Conclusions.** Classifying patients with DVT according to 4 profiles (unprovoked, provoked by transient risk factors, associated with cancer, and associated with low cardiopulmonary reserve) when making the diagnosis is useful for

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Unidad de Hospitalización, Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zandal, Madrid, España.

<sup>2</sup>Unidad de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínic San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

<sup>4</sup>Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá (RYCIS), Alcalá de Henares, Madrid, España.

<sup>5</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Madrid, España.

<sup>6</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España.

<sup>7</sup>CIBER-CV, Pamplona, Navarra, España.

<sup>8</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España. Grupo Salud Comunitaria del Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL).

<sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de Soria, Soria, España.

<sup>10</sup>Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

<sup>11</sup>Interdisciplinaria Teragnosis and Radiomics (INTRA) Research Group, Universidad de Navarra, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Jorge Carriel Mancilla  
Unidad de hospitalización  
Hospital de Emergencias  
Enfermera Isabel Zandal  
Avda. Manuel Fraga Iribarne, 2  
28055 Madrid, España

#### Correo electrónico:

jorge.carriel84@gmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 15-6-2020

Aceptado: 27-7-2020

Online: 16-12-2020

#### Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez

assessing prognosis for all-cause mortality or readmission within 180 days. This classification could be useful for establishing a care and follow-up plan when discharging patients with DVT from the ED.

**Keywords:** Venous thromboembolism. Pulmonary embolism. Deep vein thrombosis. Heart failure. COPD. Cancer Emergency department.

## Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en sus 2 formas principales de presentación, la embolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), es una condición cada vez más frecuentemente diagnosticada en los servicios de urgencias (SU). Se estima una incidencia aproximada de 1,6 diagnósticos por cada 1.000 visitas a urgencias en España<sup>1</sup>. Existen pocos estudios publicados sobre la ETV en urgencias y, por tanto, poco se conoce respecto a aspectos epidemiológicos, pronóstico y tratamientos<sup>1-3</sup>. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por sus siglas en inglés) y las principales guías internacionales de práctica clínica recomiendan clasificar, cuando ocurre el evento, a los pacientes con ETV en función de la presencia (o ausencia) de factores de riesgo reconocibles (transitorios o persistentes), ya que esto tiene importantes implicaciones para el pronóstico y el tratamiento<sup>4,5</sup>. Si la trombosis fue provocada por un factor de riesgo transitorio importante, como una cirugía reciente, existe un riesgo muy bajo de recurrencia después de suspender la terapia anticoagulante. En el otro extremo, si la trombosis fue provocada por un factor de riesgo persistente y progresivo, como el cáncer metastásico, existe un alto riesgo de recurrencia después de suspender dicha terapia<sup>4</sup>. Los pacientes que no tienen un factor de riesgo provocador transitorio ni persistente importante para el desarrollo de trombosis, a los que a menudo se les conoce como ETV “no provocada”, tienen un riesgo intermedio de recurrencia después de suspender el tratamiento<sup>4</sup>. En 2016, el comité científico y de estandarización de la ISTH publicó los criterios que pueden usarse en la práctica e investigación clínica para clasificar los episodios de ETV provocados por un factor de riesgo transitorio, provocado por un factor de riesgo persistente o no provocado<sup>4</sup>.

En la actualidad, se sabe además que los pacientes con edad avanzada, cáncer u otras comorbilidades como insuficiencia cardíaca (IC) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan peor pronóstico tras el diagnóstico de ETV<sup>4-6</sup>. Sin embargo, no se ha evaluado la relevancia que puede tener dicha clasificación de los perfiles de la ETV en cuanto al pronóstico a corto y medio plazo, en términos de mortalidad y reingreso, en los pacientes diagnosticados de ETV en los SU. Debido a la demostrada asociación de las enfermedades cardiopulmonares con la mortalidad por todas las causas a 30 días, se decidió añadir un perfil más a esta clasificación clásica para diferenciar aquellos pacientes con antecedentes de IC o EPOC, independientemente de la presencia o no de otros factores de riesgo para ETV<sup>7-9</sup>. Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el pronóstico a 180 días de

los pacientes diagnosticados de ETV en urgencias en función del perfil clínico. Los objetivos secundarios fueron evaluar la mortalidad y el reingreso por todas las causas de manera individual, así como también describir las características clínicas y formas de presentación de TVP y TEP, según dichos perfiles.

## Método

Se trata de un análisis secundario del registro ESPHERIA (perfil de riESgo de los Pacientes con ETV en Hospitales Españoles atendidos en los seRvicios de urgencias e Impacto Asistencial), un estudio de cohortes, multipropósito y multicéntrico con muestreo consecutivo que incluye pacientes con 18 o más años diagnosticados, por métodos objetivos, de ETV (TVP o TEP) aguda sintomática en 53 SU españoles (15 Comunidades Autónomas) desde el 13 de octubre al 14 de diciembre de 2014. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. El registro fue aprobado por los comités éticos de los hospitales participantes.

El registro ESPHERIA ya ha sido previamente publicado, sin embargo los datos aquí presentados no son una duplicación o redundancia de anteriores publicaciones<sup>1,9</sup>. De forma resumida, los investigadores de cada centro, no responsables de la atención del paciente, recogieron datos demográficos, tipo de ETV, factores de riesgo de ETV, comorbilidades, situación funcional, tratamiento crónico, tromboprolifaxis administrada en traumatismos, ingresos o cirugías de los 3 meses previos, variables clínicas, analíticas, electrocardiográficas y radiológicas del episodio en urgencias, el tratamiento administrado durante la estancia hospitalaria y al alta, tiempo de estancia hospitalaria y lugar de ingreso al alta de urgencias. Se realizó un seguimiento a los 30, 90 y 180 días de la visita índice mediante entrevista telefónica o consulta a las bases clínicas y administrativas de cada centro para documentar si el paciente había fallecido o requerido una nueva hospitalización.

Para este estudio, se incluyeron todos los pacientes del registro ESPHERIA con datos válidos para la clasificación en perfiles clínicos y con seguimiento a 180 días. Se clasificó a los pacientes en perfiles, teniendo en cuenta la clasificación clásica de la ISTH y la comorbilidad asociada con el pronóstico a corto plazo<sup>4</sup>: 1) perfil 1 (ETV no provocada): pacientes que desarrollaron ETV, en ausencia de factores de riesgo de ETV identificables para el desarrollo de la misma, excluyendo pacientes con antecedentes de EPOC o IC; 2) perfil 2 (ETV provocada por factor de riesgo transitorio): pacientes que desarrollaron la ETV en el contexto de cirugía o ingreso médico hospitalario en los 3 meses previos (riesgo de ETV medido por la escala de predicción de Padua)<sup>10,11</sup>,

inmovilidad parcial o total por traumatismo en los 3 meses previos, viaje mayor de 6 horas en las 3 semanas previas, tratamiento hormonal, embarazo, parto en los 3 meses previos o presencia de catéter venoso central; 3) perfil 3 (ETV asociada a cáncer): pacientes que desarrollaron ETV en el contexto de cáncer (tumor sólido o hematológico), con o sin metástasis, excluyendo aquellos con antecedentes de EPOC o ICC; y 4) perfil 4 (ETV asociada a baja reserva cardiopulmonar): pacientes que desarrollaron ETV y tenían antecedentes de IC o EPOC. En este último subgrupo, podían incluirse pacientes con cáncer o con otros factores de riesgo identificables para el desarrollo de ETV.

La variable de resultado principal fue compuesta por mortalidad o reingreso por cualquier causa en los primeros 180 días tras el episodio índice.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE). La prueba de Kolgomorov-Smirnov fue la prueba de normalidad realizada. Para las comparaciones se utilizó el test de la ji cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas. Se utilizó el ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se realizaron curvas de Kaplan Meier para la variable principal de resultado compuesta, así como para cada una de las variables de resultado de forma individual en función de la clasificación por perfiles y se compararon mediante el método de *log-rank*. Para evaluar la asociación independiente de los perfiles clínicos con las variables de resultado a 180 días, se utilizó un modelo de regresión de Cox que incluyó aquellas variables no incluidas en la definición de los perfiles clínicos que se han considerado clínicamente relevantes respecto a las variables de resultado. Las medidas de efecto se expresaron con la *hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se aceptó que había diferencias estadísticamente significativas si el valor de p era inferior a 0,05 o el IC 95% de la HR excluía el valor 1. Dado que se trataba de un estudio exploratorio, no se realizó un cálculo del tamaño muestral. Los análisis se realizaron con los programas SPSS 24 (IBM, New Castle, NY, EE.UU.) y STATA versión 15.1 (Stata Corp, College Station, TX, EE.UU.).

## Resultados

De un total de 549.840 visitas a los 53 SU participantes durante el periodo de inclusión, 905 pacientes fueron diagnosticados con ETV. Del total 905, se incluyeron finalmente 773 casos para el presentes estudio (381 TEP, equivalentes a 49,3%), de los cuales 450 (58,2%) se clasificaron en el perfil 1, 128 (16,6%) en el perfil 2, 115 (14,9%) en el perfil 3 y 80 (10,3%) en el perfil 4 (Figura 1).

Las características basales, comorbilidades y factores de riesgo para el desarrollo de ETV de la muestra se

presentan en la Tabla 1. Los pacientes del perfil 1 (ETV no provocada) presentaron mayor porcentaje de ETV previa (20,9%;  $p = 0,014$ ) y menor porcentaje de ingresos por causa médica en los últimos 3 meses (3,6%;  $p < 0,001$ ) respecto al resto de grupos. Los pacientes del perfil 2 (ETV provocada) fueron mayormente mujeres (76,6%;  $p < 0,001$ ), con edades menores [60 DE (22) años;  $p < 0,001$ ] y menor comorbilidad asociada respecto al resto de grupos. De los pacientes del perfil 3 (ETV asociada a cáncer), un 60% recibieron quimioterapia y un 45,2% presentaron metástasis al momento de la inclusión en el estudio. Los pacientes del perfil 4 (asociado a baja reserva cardiopulmonar) presentaron edades más avanzadas [76 (DE 13) años;  $p < 0,001$ ], mayor porcentaje de tabaquismo activo (41,3%;  $p = 0,002$ ) y mayor comorbilidad, especialmente cardiovascular, respecto al resto de grupos (hipertensión arterial 73,8%,  $p < 0,001$ ; fibrilación auricular 11,3%,  $p = 0,016$ ; cardiopatía isquémica 30%,  $p < 0,001$ ; enfermedad cerebrovascular 20%,  $p < 0,001$ ). En este perfil se incluyó además un mayor porcentaje de pacientes

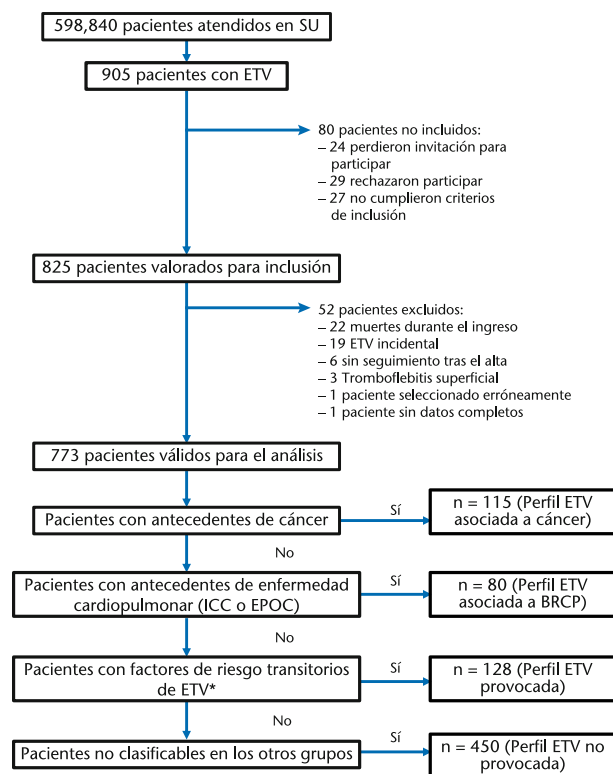


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

\*Factores de riesgo transitorios de ETV: cirugía o ingreso médico hospitalario en los 3 meses previos, inmovilidad parcial o total por trauma en los 3 meses previos, viaje mayor de 6 horas en las 3 semanas previas, tratamiento hormonal, embarazo, parto en los 3 meses previos o presencia de catéter venoso central.

SU: servicios de urgencias; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BRCP: baja reserva cardiopulmonar.

**Tabla 1.** Características basales, antecedentes personales y factores de riesgo según perfiles de enfermedad tromboembólica venosa

	Perfil 1: ETV no provocada N = 450 n (%)	Perfil 2: ETV provocada N = 128 n (%)	Perfil 3: ETV asociada a cáncer N = 115 n (%)	Perfil 4: ETV asociada a baja reserva cardiopulmonar N = 80 n (%)	p
<b>Características basales</b>					
Varones	242 (53,8)	30 (23,4) <sup>1,4,5</sup>	59 (51,3)	44 (55)	< 0,001
Edad en años [media (DE)]	66 (17) <sup>1,3</sup>	60 (22) <sup>1,5</sup>	68 (12) <sup>4,6</sup>	76 (13) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Tabaquismo activo	130 (28,9)	23 (18) <sup>1,4,5</sup>	40 (34,8)	33 (41,3)	0,002
<b>Antecedentes personales y factores de riesgo de ETV</b>					
Hipertensión arterial	235 (52,2)	55 (43)	55 (47,8)	59 (73,8) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Diabetes mellitus tipo 2	44 (10)	16 (12,7)	15 (13,5)	14 (17,9)	0,202
Dislipidemia	164 (36,4)	39 (30,5)	39 (33,9)	29 (36,3)	0,641
ETV previa	94 (20,9)	17 (13,3)	11 (9,6) <sup>2,4,6</sup>	12 (15)	0,014
Cáncer activo	0 (0)	0 (0)	115 (100)	0 (0)	< 0,001
Con quimioterapia	0 (0)	0 (0)	69 (60)	0 (0)	< 0,001
Metástasis	0 (0)	0 (0)	52 (45,2)	0 (0)	< 0,001
Fibrilación auricular	17 (3,8) <sup>3</sup>	5 (3,9)	3 (2,6)	9 (11,3) <sup>3</sup>	0,016
Cardiopatía isquémica	28 (6,2)	8 (6,3)	8 (7)	24 (30) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	28 (6,2)	8 (6,3)	6 (5,2)	16 (20) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Enfermedad renal crónica	22 (4,9)	5 (3,9)	3 (2,6)	12 (15) <sup>3,5,6</sup>	0,001
SAOS	16 (3,6)	4 (3,1)	5 (4,3)	10 (12,5) <sup>3,5,6</sup>	0,004
Índice de Barthel basal [media (DE)]	90 (18)	88 (20)	90 (18)	80 (26) <sup>3,5,6</sup>	0,001
Deterioro cognitivo	29 (6,4)	6 (4,7)	3 (2,6) <sup>2,4,6</sup>	10 (12,5) <sup>6</sup>	0,036
Cirugía en los 3 meses previos	0 (0)	49 (38,3) <sup>1,5</sup>	30 (26,1) <sup>3,6</sup>	3 (3,8) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Ingreso previo en los 3 meses previos	16 (3,6) <sup>1,2,3</sup>	24 (18,8)	31 (27)	16 (20)	< 0,001

Para las comparaciones se utilizó el test de la ji-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas.

<sup>1</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 2.

<sup>2</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 3.

<sup>3</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 4.

<sup>4</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 2 y 3.

<sup>5</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 2 y 4.

<sup>6</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 3 y 4.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; DE: desviación estándar.

con deterioro cognitivo (12,5%;  $p = 0,036$ ), con índice de Barthel basal promedio entre 8 y 10 puntos por debajo del resto de grupos [80 (DE 26) puntos;  $p = 0,001$ ].

La Tabla 2 recoge información de la muestra referente a características clínicas, tipo de ETV y factores relacionados al pronóstico. Los pacientes del perfil 4 presentaron más disnea (60,2%;  $p < 0,001$ ), tos (20%;  $p = 0,003$ ), estertores a la auscultación (16,3%;  $p < 0,001$ ), taquipnea (frecuencia respiratoria promedio  $24 \pm 9$ ;  $p < 0,001$ ) y saturaciones de oxígeno más bajas ( $93 \pm 6$ ;  $p < 0,001$ ) al momento del diagnóstico de ETV. La presencia de TEP fue más frecuente en los pacientes del perfil 4 respecto al resto de grupos (72,5% frente a 44,9%, 50,8% y 48,7%, respectivamente;  $p < 0,001$ ), en contraposición con la TVP, que fue más frecuente en los pacientes con ETV no provocada (55,1% frente a 49,2%, 51,3% y 27,5%;  $p < 0,001$ ).

En la Tabla 3 se recogen las decisiones de destino, manejo terapéutico, reingreso y muerte en la muestra. Los pacientes con baja reserva cardiopulmonar en su gran mayoría fueron ingresados en las plantas de hospitalización (91,3%;  $p < 0,001$ ), requiriendo mayor tiempo de estancia hospitalaria ( $8,6 \pm 6,7$  días) respecto al resto de grupos, en contraposición a los pacientes on-

cológicos que fue el perfil de pacientes con menor tiempo de estancia en el hospital ( $5,6 \pm 6,2$  días;  $p = 0,02$ ). Cuarenta y nueve (42,6%) pacientes oncológicos reingresaron durante el seguimiento, y 32 (27,8%) fallecieron dentro de los 180 días, en contraposición a los pacientes con ETV provocada y no provocada que tuvieron en ambos casos la mortalidad más baja [6 (4,7%) y 21 (4,7%) casos respectivamente;  $p < 0,001$  respecto al resto de grupos]. La ETV asociada a cáncer tuvo la mayor mortalidad respecto al resto de perfiles en el seguimiento (27,8% frente a 4,7%, 4,7% y 12,5%;  $p < 0,001$ ).

De los 773 pacientes, 195 (25,2%) presentaron un resultado adverso compuesto en los primeros 180 días, de los cuales 69 (8,9%) fallecieron y 179 (23,2%) sufrieron un nuevo ingreso por cualquier causa. La curva de supervivencia mostró diferencias estadísticamente significativas entre los perfiles clínicos para la variable compuesta a los 180 días (Figura 2). Tras el análisis multivariante, la ETV asociada a baja reserva cardiopulmonar [HR 1,73 (IC 95%: 1,12-2,68;  $p = 0,01$ )] y la ETV asociada a cáncer [HR 3,10 (IC 95%: 2,22-4,34;  $p < 0,001$ )] se asociaron con un incremento del riesgo de sufrir un resultado adverso en los primeros 180 días, en contraposición al perfil de la ETV no provocada que no tuvo ninguno (Tabla 4).

**Tabla 2.** Características clínicas, pruebas complementarias y características pronósticas según perfiles de enfermedad tromboembólica venosa

	Perfil 1: ETV no provocada N = 450 n (%)	Perfil 2: ETV provocada N = 128 n (%)	Perfil 3: ETV asociada a cáncer N = 115 n (%)	Perfil 4: ETV asociada a baja reserva cardiopulmonar N = 80 n (%)	P
<b>Síntomas y signos</b>					
Dolor torácico	99 (22)	34 (26,6)	20 (17,4)	24 (30)	0,142
Disnea	158 (35,1)	52 (40,6)	44 (38,3)	50 (60,2) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Tos	45 (10)	22(17,2) <sup>4</sup>	7 (6,1) <sup>4,5</sup>	16 (20)	0,003
Hemoptisis	7 (1,6)	3 (2,3)	3 (2,6)	2 (2,5)	0,835
Síncope	31 (6,9)	6 (4,7)	3 (2,6)	7 (8,8)	0,224
Cianosis	7 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,9)	3 (3,8)	0,337
PVY aumentada	0 (0) <sup>1</sup>	2 (1,6) <sup>1</sup>	0 (0)	1 (1,3)	0,040
Estertores	9 (2) <sup>3</sup>	7 (5,5)	7 (6,1)	13 (16,3) <sup>3</sup>	< 0,001
Alteración del estado mental	17 (3,8)	4 (3,1)	0 (0)	5 (6,3)	0,097
PAS al diagnóstico (mmHg) [media (DE)]	137 (23)	132 (22)	128 (21) <sup>2,4,6</sup>	136 (24)	0,005
FC al diagnóstico (lpm) [media (DE)]	86 (19) <sup>2</sup>	88 (18)	92 (19) <sup>2</sup>	91 (21)	0,008
FR al diagnóstico (rpm) [media (DE)]	18 (5)	18 (5)	18 (6)	24 (9) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
SpO <sub>2</sub> al diagnóstico	96 (3)	96 (4)	94 (6) <sup>2,4</sup>	93 (6) <sup>3,5</sup>	< 0,001
<b>Tipo de ETV</b>					
TEP (con o sin TVP)	202 (44,9)	65 (50,8)	56 (48,7)	58 (72,5) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
TVP	248 (55,1)	63 (49,2)	59 (51,3)	22 (27,5) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
<b>Localización del TEP (n, % solo de TEP)</b>					
Arteria pulmonar principal	79 (39,1)	22 (33,8)	19 (33,9)	16 (27,6)	0,414
Arteria lobar	108 (53,5)	38 (58,5)	25 (44,6)	26 (44,8)	0,301
Arteria segmentaria	113 (55,9) <sup>1</sup>	49 (75,4)	33 (58,9)	35 (60,3)	0,050
Arteria subsegmentaria	46 (22,8)	8 (12,3)	14 (25)	15 (25,9)	0,217
<b>Localización de TVP inferior (n, % solo de TVP)</b>					
TVP proximal	150 (60,5)	37 (58,7)	40 (67,8)	16 (72,7)	0,486
TVP distal	71 (28,6)	22 (34,9)	2 (3,4) <sup>2,4,6</sup>	5 (22,7)	< 0,001
<b>Valores de biomarcadores [media (DE)]</b>					
D-dímero (ng/ml)	6.680 (8.519)	7.149 (7.380)	7.518 (8.614)	5.323 (6.470)	0,478
NT-proBNP (pg/ml)	2.398 (5.825)	1.207 (1.413)	1.742 (2.925)	4.467 (5.586)	0,266
<b>Factores relacionados al pronóstico en relación a TEP</b>					
Disfunción VD en ecocardiograma	22 (10,9)	6 (9,2)	4 (7,1)	3 (5,2)	0,827
Disfunción VD en angioTC	29 (14,4)	9 (13,8)	4 (7,1)	8 (13,8)	0,355
Necesidad de oxigenoterapia	152 (75,2)	55 (84,6)	46 (82,1)	50 (86,2)	0,162
Necesidad de VMNI	1 (0,5) <sup>3</sup>	0 (0)	3 (5,4)	5 (8,6) <sup>3</sup>	0,008

Para las comparaciones se utilizó el test de la ji-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas.

<sup>1</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 2.

<sup>2</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 3.

<sup>3</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 4.

<sup>4</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 2 y 3.

<sup>5</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 2 y 4.

<sup>6</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 3 y 4.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; PVY: presión venosa yugular; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; PESI: índice de severidad del embolismo pulmonar; VD: ventrículo derecho; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

## Discusión

El presente trabajo ha mostrado que la clasificación en 4 perfiles clínicos tiene capacidad pronóstico a los 180 días. Nuestros hallazgos documentan que los pacientes que desarrollan ETV sintomática con antecedentes de cáncer o enfermedad cardiopulmonar previa tienen mayor probabilidad de presentar un resultado adverso a medio plazo en comparación con aquellos pacientes con ETV provocada por factores de riesgo transitorios o ETV no provocada. Hasta la fecha, su uso era fundamental como herramienta para la decisión del tiempo de tratamiento

anticoagulante en los pacientes<sup>4</sup>. Sin embargo, pocos grupos de trabajo habían evaluado dicha clasificación para pronosticar la mortalidad de los pacientes diagnosticados de ETV y ninguno había hecho en el ámbito de urgencias<sup>6,12-14</sup>.

En general, la mortalidad publicada después de un episodio de ETV varía considerablemente en la literatura, según la edad, enfermedades cardiovasculares, cáncer subyacente, ETV recurrente u otras comorbilidades<sup>6,15</sup>. Lo que está claro es que un episodio de ETV supone un punto de inflexión en la supervivencia de los pacientes y el TEP supone un impacto mayor que el de la TVP aislada<sup>16</sup>.

**Tabla 3.** Manejo (destino y tratamiento), reingreso y muerte de los pacientes incluidos en ESPHERIA según perfiles de enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

	Perfil 1: ETV no provocada N = 450 n (%)	Perfil 2: ETV provocada N = 128 n (%)	Perfil 3: ETV asociada a cáncer N = 115 n (%)	Perfil 4: ETV asociada a baja reserva cardiopulmonar N = 80 n (%)	P
<b>Decisión al alta de urgencias</b>					
Alta a domicilio en < 24 horas	120 (26,7)	34 (26,6)	27 (23,5)	6 (7,5) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Ingreso en planta de hospitalización	316 (70,2)	93 (72,7)	87 (75,7)	73 (91,3) <sup>3,5,6</sup>	< 0,001
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	21 (4,7)	2 (2,3)	1 (0,9)	2 (2,5)	0,178
<b>Estancia media hospitalaria</b>					
Ingreso en planta de hospitalización (días) [media (DE)]	6,3 (7,4)	6,3 (6,0)	5,6 (6,2)	8,6 (6,7) <sup>3,5,6</sup>	0,023
<b>Tratamiento al alta*</b>					
Bemiparina	77 (17,1)	19 (14,8)	16 (13,9)	11 (13,8)	0,176
Enoxaparina	178 (39,6)	56 (43,8)	59 (51,3) <sup>6</sup>	25 (31,3) <sup>6</sup>	< 0,001
Tinzaparina	24 (5,3) <sup>2</sup>	13 (10,2)	24 (20,9) <sup>2,6</sup>	4 (5)a	< 0,001
Acenocumarol	228 (50,7)	66 (51,6)	17 (14,8) <sup>2,4,6</sup>	42 (52,5)	< 0,001
Rivaroxaban	11 (2,4)	1 (0,8)	1 (0,9)	3 (3,8)	0,349
<b>Reingreso</b>	83 (18,4)	22 (17,2)	49 (42,6) <sup>2,4</sup>	25 (31,3) <sup>3,5</sup>	< 0,001
<b>Muerte</b>	21 (4,7)	6 (4,7)	32 (27,8) <sup>2,4</sup>	10 (12,5) <sup>3,5</sup>	< 0,001

\*Algunos pacientes pueden haber recibido más de un tratamiento al alta. Para las comparaciones se utilizó el test de la ji-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas.

<sup>1</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 2.

<sup>2</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 3.

<sup>3</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 1 y 4.

<sup>4</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 2 y 3.

<sup>5</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 2 y 4.

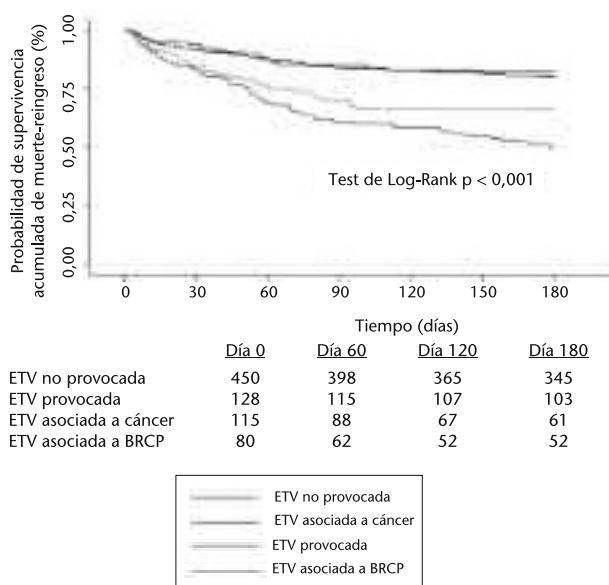
<sup>6</sup>La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 entre perfil 3 y 4.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HAD: hospitalización a domicilio; UCI: unidad de cuidados intensivos.

De acuerdo con una revisión de 2016 sobre la epidemiología del tromboembolismo venoso realizada por Heit *et al.*<sup>16</sup>, los predictores independientes asociados a menor supervivencia a corto plazo después de un episodio de ETV incluyen edad avanzada, sexo masculino, delgadez (Índice de masa corporal < 20 kg/m<sup>2</sup>), internamiento en

un hospital o residencia de ancianos al inicio de la ETV, ICC, EPOC, enfermedad neurológica grave y cáncer activo<sup>16</sup>. En cuanto a la recurrencia de ETV, en la mencionada revisión los autores señalan que, de acuerdo con estudios previos, se han identificado como predictores independientes al envejecimiento, el sexo masculino, el cáncer activo y la enfermedad neurológica con paresia de extremidades inferiores<sup>16</sup>. Así mismo, varios factores de riesgo presentes en el momento del evento de ETV se asocian a riesgo reducido de recurrencia, como el embarazo o el estado posparto, el uso de anticonceptivos orales, la terapia hormonal, la cirugía y los traumatismos<sup>13,16</sup>.

Nuestro estudio coincide con publicaciones previas en las que aproximadamente un 50% de los pacientes se clasifican como ETV no provocada o idiopática<sup>6,17</sup>. Los pacientes con ETV provocada por factores de riesgo transitorios presentaron mejor pronóstico respecto al resto de perfiles, con baja incidencia de reingreso y mortalidad a 6 meses (17,2% y 4,7%, respectivamente), similar a pacientes con ETV no provocada (18,4% y 4,7%, respectivamente). En otras cohortes publicadas anteriormente se ha objetivado que durante el seguimiento el pronóstico de los pacientes con ETV provocada por factores de riesgo transitorios, en términos de mortalidad y recurrencia, es mejor que en aquellos con ETV provocada por factores persistentes (pacientes con diagnóstico de cáncer)<sup>6,12</sup>. Debemos mencionar también que en los pacientes con ETV no provocada, la incidencia de diagnóstico de cáncer oculto durante el primer año de seguimiento es de alrededor del 5%<sup>18</sup>, lo cual podría explicar que en nuestra serie estos pacientes presenten mayor reingreso respecto a los pacientes con ETV provocada.



**Figura 2.** Probabilidad de supervivencia acumulada de muerte-reingreso a 180 días. BRCP: baja reserva cardiopulmonar.

**Tabla 4.** Análisis univariable y multivariable de factores independientes asociados a las variables: mortalidad-reingreso, mortalidad y reingreso

	Univariable			Multivariable*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Mortalidad-reingreso</b>						
Perfil 1 (ETV no provocada)	1 (referencia)	–	–	1 (referencia)	–	–
Perfil 2 (ETV provocada)	0,9	0,57-1,43	0,66	0,95	0,60-1,50	0,81
Perfil 3 (ETV asociada a cáncer)	2,97	2,13-4,15	< 0,001	3,10	2,22-4,34	< 0,001
Perfil 4 (ETV asociada a BRCP)	1,92	1,25-2,96	0,003	1,73	1,12-2,68	0,01
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>						
Perfil 1 (ETV no provocada)	1 (referencia)	–	–	1 (referencia)	–	–
Perfil 2 (ETV provocada)	1	0,40-2,48	1	1,04	0,42-2,57	0,937
Perfil 3 (ETV asociada a cáncer)	6,64	3,83-11,51	< 0,001	7,09	4,08-12,32	< 0,001
Perfil 4 (ETV asociada a BRCP)	2,86	1,35-6,08	0,006	2,43	1,14-5,19	0,022
<b>Reingreso</b>						
Perfil 1 (ETV no provocada)	1 (referencia)	–	–	1 (referencia)	–	–
Perfil 2 (ETV provocada)	0,92	0,57-1,47	0,715	0,96	0,60-1,54	0,863
Perfil 3 (ETV asociada a cáncer)	2,71	1,91-3,87	< 0,001	2,82	1,98-4,03	< 0,001
Perfil 4 (ETV asociada a BRCP)	1,89	1,21-2,95	0,005	1,71	1,09-2,69	0,02

\*Modelo de regresión de Cox ajustado por las variables hipertensión arterial, edad > 70 años, Barthel < 60, Ingreso en los 3 meses previos por causa médica o quirúrgica, y accidente cerebrovascular (ictus o hemorragia intracraneal).

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; BRCP: baja reserva cardiopulmonar.

Respecto a la presencia de cáncer, múltiples estudios han demostrado su asociación como factor de riesgo de desarrollo de ETV y de mal pronóstico, en términos no solo de mortalidad, sino también de recurrencia y sangrado<sup>6,19-21</sup>. Varias series han publicado que los pacientes oncológicos tienen un riesgo relativo de trombosis de 4 a 7 veces mayor que aquellos sin enfermedad maligna, y según el informe más reciente del Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS), la incidencia de ETV en pacientes con cáncer fue de 7,4% durante una mediana de 19 meses de observación<sup>20</sup>. La ETV es la primera causa de muerte en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia de forma ambulatoria<sup>21</sup>, y la trombosis en el cáncer se asocia con mayor morbilidad, elevado coste económico y aproximadamente el 25% de pacientes con malignidad requieren reingreso hospitalario por hemorragia o recurrencia de la ETV<sup>19</sup>.

En nuestro estudio, el 52,2% (n = 404) del total de pacientes presentó hipertensión arterial, 35% (n = 271) dislipidemia y 8,8% (n = 68) antecedentes de cardiopatía isquémica. En concordancia con publicaciones previas, la mitad de pacientes que desarrollan ETV presentan concomitantemente enfermedad cardiovascular (ECV), lo cual ha permitido considerar a varios autores a la ETV como parte del continuo de la ECV<sup>22,23</sup>. Sin embargo, existe incertidumbre acerca de hasta qué punto la trombosis venosa y arterial comparten factores de riesgo, ya que se han publicado hallazgos contradictorios, y un reciente estudio basado en encuestas poblacionales sobre factores de riesgo cardiovascular que incluye 731.728 pacientes durante un periodo de más de 45 años establece como conclusiones que la edad avanzada, el tabaquismo y la adiposidad se asocian consistentemente con un mayor riesgo de ETV, a diferencia de diabetes e hipertensión con las que hubo asociaciones inconsistentes<sup>23</sup>.

En los últimos 15 años se han publicado modelos de predicción como las escalas PESI, PESI y RIETE que inclu-

yen la presencia de IC, EPOC y cáncer como factores asociados a mal pronóstico en el TEP<sup>7,8,24</sup>. Tanto la IC como la EPOC son enfermedades que comparten factores de riesgo y cuya prevalencia aumenta con la edad<sup>25,26</sup>, lo que podría contribuir a un peor pronóstico, pero también podría deberse a que estos pacientes se diagnostican más tardíamente de ETV dada la presencia de solapamiento de síntomas, hasta más de 8 días de retraso diagnóstico en comparación a otros grupos de pacientes<sup>27,28</sup>. Además, la reserva funcional cardiopulmonar, medida mediante test de la marcha de 6 minutos y prueba cardiopulmonar de ejercicio (CPET), se reduce en pacientes con TEP, lo que también favorecería un pronóstico más sombrío en estos pacientes<sup>29</sup>. En nuestro estudio, los pacientes con baja reserva cardiopulmonar presentaron, y con significación estadística, más complicaciones que el resto de los perfiles estudiados. En la Tabla 2 se puede comprobar que presentaron más TEP y requirieron mayor soporte con VMNI, y en la Tabla 3 que desarrollaron un elevado porcentaje de reingresos y una mayor mortalidad. La mortalidad también fue superior a los pacientes con ETV no provocada o provocada por factores de riesgo transitorios (Tabla 4).

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, las inherentes a un estudio retrospectivo. En segundo lugar, el diagnóstico de EPOC, IC y cáncer se basó en los antecedentes patológicos del paciente recogidos en la historia clínica por lo que es posible que existan pacientes con estas enfermedades que no han sido clasificados adecuadamente. Finalmente, existen otras limitaciones propias del diseño del registro ESPHERIA. Todos los pacientes incluidos en el registro presentaron ETV sintomática y el diagnóstico fue realizado según los criterios de práctica clínica de cada uno de los hospitales participantes. Sin embargo, pese a las limitaciones señaladas, se trata de un registro consecutivo prospectivo de práctica clínica real y el único multicéntrico realizado en los SU de España con más de 800 pacientes publicado en la literatura<sup>1</sup>.

En conclusión, clasificar a los pacientes según factores de riesgo y comorbilidades en 4 perfiles (ETV no provocada, ETV provocada por factores transitorios, ETV asociada a cáncer y ETV asociada a baja reserva cardiopulmonar) resulta útil al momento del diagnóstico de la ETV para estimar el pronóstico en términos de mortalidad y reingreso a 180 días. Esta clasificación podría ser de gran ayuda de cara a establecer un plan de cuidados y seguimiento al alta en los pacientes diagnosticados de ETV en los SU. Se requieren futuros estudios para establecer de forma específica el riesgo de recurrencia según estos perfiles, y estimar el pronóstico a más largo plazo.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El registro fue aprobado por los Comités Éticos de los hospitales participantes.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa de pares.**

## Adenda

**Miembros del Grupo de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ETV-SEMES):** Sonia Jiménez Hernández, Pedro Ruiz Artacho, Jaime Abelaire Freire, Paloma Aparicio Jiménez, Alejandra Ortega Duarte, David Jiménez, Marta Merlo Loranca, Jorge Castillo Álvarez, Ma Lorena Castro Arias, Vanessa Sendin Martín, Albert Antolín Santalieu, Itxaso Galán López, Monsterrat Durán Taberna, Osvaldo Troiano, Laura Lozano Polo, Daniel Sánchez Díaz-Canel, Ana Peiró Gómez, Susana Diego Roza, Héctor Alonso Valle, Ángel Álvarez Márquez, Jorge Pedraza García, Isabel Blasco Esquivas, Javier Naranjo Armenteros, María Angélica Rivera Núñez, Gema Muñoz Gamito, Leticia Guirado Torrecillas, Laura Ejarque Martínez, Ángel Sánchez Garrido-Lestache, María Cortés Ayaso, Nayra Cabrera González, Fahd Beddar Chaib, Miguel Ángel Callejas Montoya, Jorge Carriel Mancilla, Marien Sánchez Cánovas, Anabel Bardon, Linder Cárdenas, Mónica Olid Velilla, José María Pedrajas Navas, Elpidio Calvo Manuel.

## Bibliografía

- Jiménez S, Ruiz-Artacho P, Merlo M, Suero C, Antolin A, Sánchez M, et al. Risk profile, management, and outcomes of patients with venous thromboembolism attended in Spanish Emergency Departments: The ESPHERIA registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8796.
- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:700-6.
- Ruiz-Artacho P, Piñera P, Antolin A, Casal JR, Sanchez M, Suero C, et al. Therapeutic approach for patients with venous thromboembolism attended in emergency departments during routine clinical practice: The EDITH study. *J Comp Eff Res*. 2018;7:319-30.
- Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1480-3.
- Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543-603.
- Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Short- and long-term mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2018;23:261-6.
- Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, Prandoni P, Yusen RD. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2016;11:11-8.
- Jaquet E, Tritschler T, Stalder O, Limacher A, Méan M, Rodondi N, et al. Prediction of short-term prognosis in elderly patients with acute pulmonary embolism: validation of the RIETE score. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1313-20.
- Carriel Mancilla J, Jiménez Hernández S, Martín-Sánchez FJ, Jiménez D, Fuentes Ferrer M, Ruiz-Artacho P. Características y evolución de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad tromboembólica venosa aguda sintomática en urgencias: subanálisis del registro ESPHERIA. *Emergencias*. 2020;32:40-4.
- Ruiz-Artacho P, Merlo Loranca M, Carriosa Bach M, Antolín Santalieu A, Llorens Soriano P, Jiménez Hernández S. Análisis de la concordancia entre las escalas de valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa utilizadas en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2014;26:349-53.
- Jiménez Hernández S, Ruiz-Artacho PC, Merlo Loranca M, Carrizosa Bach MM, Aguillo García A, Antolín Santalieu A, et al. Adecuación de la tromboprolifaxis en pacientes que ingresan por patología médica desde los servicios de urgencias hospitalarios: Estudio PROTESU. *Emergencias*. 2014;26:281-91.
- Uhm JS, Jung HO, Kim CJ, Kim TH, Youn HJ, Baek SH, et al. Comparison of clinical and imaging characteristics and outcomes between provoked and unprovoked acute pulmonary embolism in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2012;27:1347-53.
- Chua CC, Lim HY, Tacey M, Nandurkar H, Ho P. Retrospective evaluation of venous thromboembolism: Are all transient provoking events the same? *Eur J Haematol*. 2017;99:18-26.
- Kim MS, Chang H, Lee SY, Shin SH, Park H, Chang SA, et al. Differential clinical manifestations and clinical outcome of cancer-related pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*. 2020;35:360-8.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism. Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14.
- Pedrajas JM, Garmendia C, Portillo J, Gabriel F, Mainez C, Yera C, et al. Enfermedad tromboembólica venosa idiopática versus secundaria. Hallazgos del registro RIETE. *Rev Clin Esp*. 2014;214:357-64.
- Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018;164:S7-S11.
- Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*. 2017;22:199-207.
- Kim S, Yhim H, Bang S, Kim S. Current Management of Cancer-associated Venous Thromboembolism: Focus on Direct Oral Anticoagulants. *J Korean Med Sci*. 2019;34:1-15.
- Mahajan A, Brunson A, White R, Wun T. The epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism: An update. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45:321-5.
- Nguyen Q, Rivera-lebron BN. Venous Thromboembolism in Special Populations Preexisting Cardiopulmonary Disease, Cirrhosis, End-Stage Renal Disease, and Aesplenia. *Clin Chest Med*. 2018;39:515-24.
- Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 2019;4:163-73.
- Jiménez D, Yusen R, 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.
- Pirina P, Spada C, Zinellu E, Fois AG, Martinetti M, Pes R, et al. Prevalence and management of COPD and heart failure comorbidity in the general practitioner setting. *Respir Med*. 2017;131:1-5.
- Benjamin E, Blaha M, Chiuve S, Cushman M, Das S, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2017 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e1-458.
- Fernández C, Jiménez D, De Miguel J, Martí D, Díaz G, Sueiro A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:286-90.
- Ozsu S, Oztuna F, Bulbul Y, Topbas M, Ozlu T, Kosucu P, et al. The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2011;29:26-32.
- Yan WW, Wang LM, Che L, Song HM, Jiang JF, Xu JH, et al. Quantitative evaluation of cardiopulmonary functional reserve in treated patients with pulmonary embolism. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:465-9.