

Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar

Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO)

Clinical course and survival in pulmonary embolism

Results of the Colombian multicentric registry (EMEPCO)

RODOLFO JOSÉ DENNIS, MARÍA XIMENA ROJAS, ÁNGELA MOLINA, JAIRO ROA, MARCELA GRANADOS, ALEJANDRO LONDOÑO, LUIS IGNACIO TOBÓN, CARMELO DUEÑAS, MARÍA NELCY RODRÍGUEZ, MARCO GONZÁLEZ, ALEJANDRO CASAS • BOGOTÁ, D.C., CALI, MEDELLÍN, CARTAGENA

Resumen

Introducción: la embolia pulmonar (EP) se asocia con morbilidad y mortalidad sustanciales, sin embargo existe muy poca información proveniente de países latinoamericanos. Los objetivos de este estudio fueron el describir el curso clínico y la supervivencia de una cohorte con EP, e identificar factores asociados con la mortalidad hospitalaria.

Pacientes y método: estudio de cohorte en instituciones de cuatro ciudades colombianas. Pacientes adultos con EP por criterios previamente establecidos, fueron invitados a participar. La información sobre factores de riesgo, cuadro clínico, exámenes, tratamientos, y estado vital al alta hospitalaria y hasta por 12 meses, fue recogida sistemáticamente por personal entrenado.

Resultados: el total de pacientes incluidos fue 251, con edad promedio de 65 años (DE 18); 66% fueron mujeres. La frecuencia de trombo-profilaxis fue 22%. La mortalidad hospitalaria fue 14.8% (IC95%: 11 – 19%). Factores asociados con mortalidad hospitalaria incluyeron hipotensión (RR: 2.57; IC95%: 1.4 – 4.73) y fractura de cadera (RR: 2.55; IC95%: 1.34-4.83). La supervivencia a las 52 semanas poshospitalización fue 85% (IC95%: 79-90%).

Conclusiones: en esta cohorte colombiana, la EP estuvo asociada con mortalidad sustancial temprana y tardía. La mayor mortalidad en pacientes con fractura de cadera refuerza la necesidad de uso rutinario de estrategias de tromboprofilaxis efectivas y seguras. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 111-116).

Palabras clave: embolia pulmonar, supervivencia, mortalidad, pronóstico, riesgo, profilaxis.

Abstract

Introduction: pulmonary embolism (PE) is associated with substantial morbidity and mortality, but little information is available from Latin American countries. The objectives of this study were to describe the clinical course and survival of a cohort with PE, and to identify factors associated with in-hospital mortality.

Patients and method: cohort study in institutions from four Colombian cities. Adult patients with a diagnosis of PE by pre-established criteria were invited to participate. Information on risk factors, clinical presentation, diagnostic tests, treatments, and vital status at discharge and at 12 months was systematically collected by trained personnel.

Results: a total of 251 subjects were included, with mean age 65 (SD 18); 66% were female. Thromboprophylaxis was identified in 22%. Hospital mortality was 14.8% (95%CI: 11 – 19%). Factors associated with this event were hypotension (RR: 2.57; 95%CI: 1.4 – 4.73) and hip fracture (RR: 2.55; 95%CI: 1.34-4.83). Survival at 52 weeks after hospital discharge was 85% (95%CI: 79-90%).

Dr. Rodolfo José Dennis: MSc Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Javeriana, Bogotá; Dra. María Ximena Rojas: RN, MSc Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Javeriana, Bogotá; Dra. Angela Molina: Fundación Cardioinfantil, Bogotá; Dr. Jairo Roa: MPh Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá; Dra. Marcela Granados: Unidad de Cuidado Intensivo, Fundación Valle de Lili, Cali; Dr. Alejandro Londoño: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; Dr. Luis Ignacio Tobón: Hospital San Vicente de Paul, Medellín; Dr. Carmelo Dueñas: Hospital Bocagrande y Clínica Madre Bernarda, Cartagena; Sra. María Nelcy Rodríguez: MPH Departamento de Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; Dr. Marco González: Clínica Medellín, Medellín, Dr. Alejandro Casas: PhD Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá.

Correspondencia: Dr. Rodolfo J. Dennis, MD MSc, Departamento de Investigaciones, Fundación Cardioinfantil, calle 163B No. 28-14, 5o. piso. Fax: 571+6791236. Bogotá, Colombia

E-mail: rdennis@cardioinfantil.org

La realización de este estudio fue posible gracias a la financiación incondicional de Laboratorios Glaxo Smith Kline.

Recibido: 15/II/08 Aceptado: 23/IV/08

Conclusions: in this Colombian cohort, PE was associated with significant early and late mortality. Increased mortality in patients with hip fracture reinforces the need for routine implementation of effective and safe thromboprophylaxis strategies. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 111-116)

Keywords: *pulmonary embolism, survival, mortality, prognosis, risk, prophylaxis.*

Introducción

La embolia pulmonar (EP) es la consecuencia clínica más importante del tromboembolismo venoso (VTE), y está asociada con mayor mortalidad por los trastornos agudos y crónicos (hipertensión pulmonar y falla cardíaca) que produce, y por algunos de sus factores de riesgo, los cuales son simultáneamente factores pronósticos, como cáncer, falla cardíaca crónica, edad avanzada e inmovilismo (1-3).

Un número no muy grande de estudios provenientes de países con altos ingresos (PAI) han estudiado la mortalidad en el tiempo de pacientes con EP, la cual está condicionada por diversos factores como aquellos ya mencionados, y por diferencias entre subgrupos en riesgo (4-8). Hay sin embargo, menos información proveniente de países con bajos y medianos ingresos (PBMI), específicamente latinoamericanos. Diferentes mezclas de caso, severidad de enfermedad, estrategias de tratamiento, y calidad del cuidado después del alta, pueden afectar el curso clínico y la supervivencia (9, 10), haciendo que los resultados observados en PAI puedan ser sistemáticamente diferentes de aquellos obtenidos en PBMI.

En este estudio proveemos información proveniente de un registro de pacientes con EP en Colombia. Los objetivos del registro fueron el describir el curso clínico y la supervivencia a 12 meses de una cohorte de pacientes con EP, e identificar factores asociados con mortalidad hospitalaria.

Sujetos y métodos

Instituciones

Todos los centros hospitalarios incluidos en el estudio fueron instituciones que proveen cuidado global a pacientes con condiciones agudas médicas y quirúrgicas, de todos los estratos sociales y económicos y de todos los niveles de severidad. Todos los centros participantes tienen la capacidad para brindar atención de tercer nivel de complejidad y cuidados intensivos. Ningún centro refiere sistemáticamente pacientes de alto nivel de complejidad a otros centros. Ningún centro es un centro local o nacional de referencia para el estudio o el tratamiento de entidades particularmente asociadas con la EP o con su pronóstico (como entidades oncológicas), o para el estudio y tratamiento de pacientes particularmente complejos con trombosis. Para participar en el estudio los centros debían tener (por lo menos) un método aceptado actualmente para el diagnóstico válido y confiable de la EP.

Población

Para ser elegible, un paciente debía tener 18 años o más, y tener diagnóstico clínico de EP en el momento de la admisión

a urgencias, salas generales, o cuidados intensivos. Para ser incluido en la cohorte, el paciente debía tener confirmación del diagnóstico de EP, a través de cualquiera de las siguientes estrategias: visualización del trombo en la arteria pulmonar, mediante angiografía, angiotomografía, o ecocardiograma transtorácico / transesofágico; visualización de trombo o pérdida de la compresibilidad del sistema venoso profundo en las extremidades mediante ultrasonido duplex, asociado con presentación clínica sugestiva de embolia pulmonar; o gammagrafía de ventilación y de perfusión de alta probabilidad. Los pacientes que llenaron estos criterios fueron invitados a participar, y dar su consentimiento informado.

Recolección de datos

Se utilizaron dos formatos estandarizados en todos los centros; un cuestionario con secciones diferentes para la información durante la hospitalización, y uno para cada uno de los seguimientos posegreso. La información incluyó datos sobre antecedentes de factores de riesgo para EP, síntomas, signos, exámenes diagnósticos, tratamientos, y estado vital en el momento del alta hospitalaria. Posterior al alta hospitalaria, el asistente de investigación de cada centro junto con el investigador principal, se encargaron de obtener la información de la supervivencia a los seis y doce meses, durante una cita de control asignada a cada paciente y/o por contacto telefónico en aquellos casos en que el paciente no se pudo desplazar a la clínica. Si el paciente había fallecido durante el tiempo de seguimiento, el asistente de investigación entrevistó al familiar más cercano del paciente para tratar de establecer la causa y fecha exacta de la muerte.

Durante el periodo de inclusión de pacientes, todos los centros debían desarrollar una rutina que les permitiese tamizar las áreas del hospital pertinentes para buscar pacientes con sospecha o con EP confirmado. La información era recogida de forma sistemática por personal previamente entrenado, por el coordinador nacional del registro en cuatro talleres adelantados en cada ciudad. Estas instrucciones así como las necesarias para el diligenciamiento de los formatos de recolección de datos, se agruparon en el manual de procedimientos del estudio que se entregó al investigador y asistente de investigación en cada centro participante. Adicionalmente, se realizaron dos visitas de seguimiento y monitoreo del proceso de recolección de la información.

Manejo de los datos

La información recolectada fue digitada diariamente por el asistente de recolección en cada centro, en la base de datos que el centro coordinador entregó para tal fin. Dicha base se dejó en el centro como una copia de seguridad.

Mensualmente los cuadernillos de seguimiento intrahospitalario de los pacientes egresados, fueron enviados al centro coordinador en el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Universidad Javeriana en Bogotá (DECB-UJ). Allí se revisaron y se programaron las fechas para seguimiento a los 6 y 12 meses posegreso. Los datos fueron digitados y analizados en el centro de manejo de datos en la Fundación Cardioinfantil. Mensualmente el centro coordinador informó a los centros participantes la programación de controles. Una vez realizado el control, la información se digitó en la base de datos de cada centro y el cuadernillo se envió al centro coordinador DECB-UJ. Datos faltantes fueron corroborados con los centros del estudio, y obtenidos en lo posible. El análisis de los datos fue cegado respecto al hospital e información del participante. Esta información (i.e. identificadores del hospital y del sujeto en la base de datos) se mantiene bajo seguridad en el centro coordinador (DECB-UJ).

Análisis estadístico

Se hicieron análisis descriptivos para la población total y estratificada por centro, que incluían las medidas usuales de tendencia central (promedios y medianas), y de dispersión de los datos (desviaciones estándar, rangos), así como porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Los análisis estadísticos realizados evaluaron la desviación de la hipótesis nula de no diferencias en factores pronósticos ya conocidos, con respecto al estado vital del paciente al alta hospitalaria.

Las distribuciones del X cuadrado y el test exacto de Fisher, se utilizaron debido a la naturaleza dicotómica de la mayoría de las variables potencialmente pronósticas y a los desenlaces dicotómicos que se evaluaron (sí/no). Se usó también la prueba no paramétrica de Wilcoxon (para muestras independientes no distribuidas normalmente). El riesgo relativo (RR) fue la medida de asociación utilizada, y se calcularon intervalos de confianza del 95% para el RR. Se rechazó la hipótesis nula de no diferencias entre grupos (en riesgo de muerte al egreso hospitalario) a un nivel de significación de 5%. No se hicieron consideraciones por múltiples pruebas de hipótesis. Dado que sólo unas cuantas variables se encontraron significativas, y ante la baja probabilidad de asociación entre variables, no se realizaron ajustes mediante análisis estadísticos multivariados. La supervivencia a 12 meses fue analizada con la ayuda del método de Kaplan y Meier, y el intervalo de confianza fue estimado paramétricamente como sugerido por Peto et al (11). Como base de datos se utilizó ACCESS 2003, y para el análisis general de los datos y el análisis de la función de supervivencia, STATA V8.0.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de cada sujeto incluido. El protocolo general del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones Clínicas de la Fundación

Cardioinfantil en Bogotá, y por los respectivos comités de revisión en cada institución participante.

Resultados

Los pacientes fueron reclutados en ocho centros de las cuatro principales ciudades colombianas, entre septiembre de 2003 y septiembre de 2004, el seguimiento se realizó hasta noviembre de 2005. Se identificaron 634 candidatos y se incluyeron en la cohorte 251 sujetos entre los diferentes centros, la mayoría mujeres (66%), las cuales además tenían mayor edad (Tabla 1). La mayor parte de los diagnósticos se hicieron mediante gamagrafía de ventilación/perfusión (48%) y angiotomografía (37%); sólo se utilizó la angiografía pulmonar convencional en cinco casos (2%).

Los factores de riesgo potenciales más frecuentemente encontrados fueron la edad mayor de 40 años, el reposo prolongado, el antecedente quirúrgico, y el hallazgo de trombosis venosa profunda (Tabla 2). Con respecto a trombo profilaxis, 22% venían recibiendo un método aceptado farmacológico. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres en estos factores, con la excepción del tabaquismo en hombres (RR: 2.5; IC95%: 1,28-7,52, P=0.006). Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron la disnea y el aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria (Tabla 3).

Con respecto a los esquemas de tratamiento de anticoagulación inicial, la heparina se utilizó en 96% de los sujetos, y se empezó concomitantemente warfarina sódica en 67%. De las heparinas, la más utilizada fue la heparina de bajo peso molecular (55%), y la heparina no fraccionada por vía intravenosa (37%). A 8% de los sujetos se les indicó trombólisis (la mayoría con estreptoquinasa), a cuatro sujetos se les colocó filtro de vena cava, y embolectomía quirúrgica se realizó en uno.

La mortalidad hospitalaria fue de 14,8%, y las únicas variables asociadas con este evento fueron la fractura de cadera y el hallazgo de hipotensión al ingreso hospitalario (Tabla 4).

Tabla 1. Registro multicéntrico de embolia pulmonar en Colombia. Distribución de la edad por centro y por sexo.

Centro	Sospecha clínica N	Población estudiada N (%)	Edad (años) Promedio (mediana)	
			Hombre	Mujer
1	116	48	57 (60)	65 (66)
2	147	46	52 (46)	56 (61)
3	102	30	45 (47)	66 (71)
4	39	29	68 (74)	61 (62)
5	58	24	63 (67)	56 (56)
6	97	46	60 (62)	61 (68)
7	17	9	67 (67)	69 (72)
8	58	19	58 (55)	69 (71)
Total	634	251 (39,6)	59 (61)	62 (67)

Tabla 2. Registro multicéntrico de embolia pulmonar en Colombia. Distribución de la prevalencia de factores asociados con EP según sexo.

Factor Asociado con EP	Hombres		Mujeres		Total n=251	
	Si	%	Si	%	Si	%
Edad mayor de 40 años	64	80.0	139	89.1	203	86.0
Historia previa de TVP/TEP	15	18.8	19	12.2	34	14.4
Presencia actual de trombosis venosa profunda	27	33.8	48	30.8	75	31.8
Fractura de cadera/miembros inferiores en los últimos 90 días	13	16.3	16	10.3	29	12.3
Historia de cirugía abdominal /pélvica en los últimos 30 días	9	11.3	23	14.7	32	13.6
Historia de neoplasia /cáncer	8	10.0	15	9.6	23	9.7
Reposo absoluto en cama en las 72 horas previas	40	50.0	71	45.5	111	47.0
Presencia actual de COR pulmonale	21	26.3	35	22.4	56	23.7
Historia de tabaquismo en el último año	17	21.3	12	7.7	29	12.3
Insuficiencia cardíaca congestiva diagnosticada en el último año	10	12.5	17	10.9	27	11.4
Ataque cerebrovascular, en el último año	4	5.0	4	2.6	8	3.4
Estado de gravidez o puerperio			12		12	7.7
Terapia de reemplazo hormonal con estrógenos en el último año			1	0.6	1	0.6
Uso de anticonceptivos orales en el último año			11	7.1	11	7.1

Tabla 3. Registro multicéntrico de embolia pulmonar en Colombia. Distribución de hallazgos clínicos en la población de estudio.

Hallazgos clínicos	Total n=250	
	Si	%
Dolor torácico	135	54.0
Taquicardia sinusal (FC mayor de 100 latidos por minuto)	150	60.0
Síncope	35	14.0
Disnea	227	90.8
Taquipnea	181	72.4
Temperatura axilar mayor de 37°C	35	14.0
Tos	96	38.4
Hipotensión arterial (PA sistólica menor de 90 mmHg)	35	14.0
Cianosis	50	20.0
Hemoptisis- expectoración hemoptoica	17	6.8

A los 12 meses, tuvimos 35 pérdidas al seguimiento, y la supervivencia fue de 85% (IC95%: 79-90%, Figura 1).

Discusión

Los resultados de esta cohorte son consistentes con una carga de enfermedad asociada con la embolia pulmonar de igual o mayor magnitud que en países con altos ingresos (PAI). No encontramos estudios similares (longitudinales), ni concurrentes ni históricos, provenientes de países latinoamericanos, por lo que este estudio podría ser generalizable a otros países en la región que compartan

Tabla 4. Registro multicéntrico de embolia pulmonar en Colombia. Riesgo de muerte al egreso, según factores.

Factores	Población		
	RR	IC 95%	Valor P
Hombres	0.72	0,37 – 1,41	0.33
> 40 años	1.48	0,61 – 3,60	0.37
Fx Cadera	2.55	1,34 – 4,83	0.01
Qx Abdominal/pélvica	1.06	0,45 – 2,53	0.88
Historia neoplasia	1.54	0,67 – 3,57	0.49
Historia ICC	1.29	0,55 – 3,03	0.56
Gravidez/Puerperio	1.69	0,6 – 4,73	0.40
Disfunción VD en ECO	1.42	0,49 – 4,07	0.50
Hipotensión arterial	2.57	1,4 – 4,73	0.003
Síncope	0.76	0,20 – 2,38	0.580
Hemoptisis	2.11	0,95 – 4,76	0.080

perfiles de riesgo y patrones de atención en salud similares a Colombia.

Antes de discutir las implicaciones de este estudio, se deben discutir las limitaciones del mismo. Primero, si la muestra recogida en estos ocho centros son generalizables a otras instituciones de atención de tercer nivel en Colombia. A pesar de que esta no fue una muestra al azar de instituciones, no creemos que haya existido sesgo de distorsión de la muestra (12), debido a la recolección consecutiva de todos los casos de EP durante el tiempo del estudio y al cuidado que se tuvo en la conformación de la cohorte; de igual manera, los

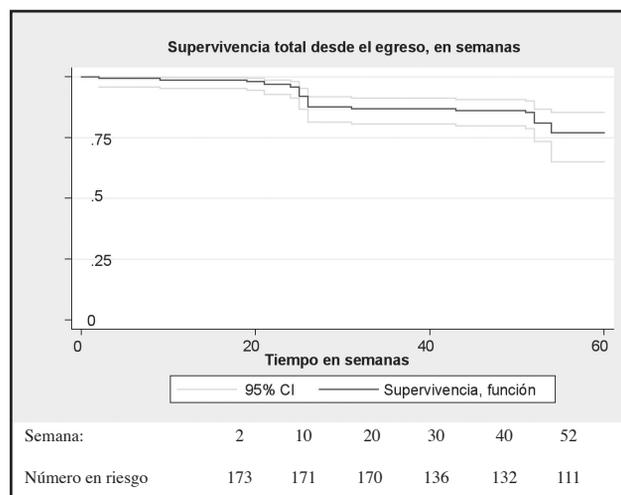


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier.

centros escogidos no son centros de referencia especializados ni mantienen rutinariamente filtros de referencia que hagan que la población atendida sea poco generalizable. Segundo, si las pérdidas al seguimiento se pudiesen haber asociado también con sesgo de distorsión de la muestra. Esto es más posible y es una limitación del estudio, debido a que a las 20 y a las 52 semanas sólo estaba disponible para evaluación 82% y 63% de la cohorte respectivamente. Aunque no es muy probable que los sujetos perdidos al seguimiento hayan tenido mayor o menor probabilidad de muerte que aquellos que permanecieron contactados (debido a que no difirieron significativamente en variables pronósticas conocidas), no podemos asegurarlo completamente.

El perfil de los pacientes que presentaron EP en el registro colombiano es similar al de pacientes en otros registros en PAI (13-16), especialmente de aquellos incluidos en los registros de RIETE e ICOPER (13,14); la edad de presentación, el discreto predominio en mujeres, los factores de riesgo más frecuentes (cáncer, insuficiencia cardiaca, trombosis venosa profunda, inmovilidad), los síntomas y signos más frecuentes de presentación (disnea, taquicardia, taquipnea), son similares con lo encontrado en estos registros. Los esquemas de tratamiento predominantemente con heparinas (especialmente de bajo peso molecular) y anticoagulantes orales, y mucho menor rol para trombólisis y filtro de vena cava, son también consistentes con los hallazgos de la práctica clínica usual en los registros RIETE e ICOPER.

En cuanto a factores pronósticos, nuestro estudio encontró que la hipotensión se asoció con aumento en la probabilidad de muerte intrahospitalaria, hallazgo previamente documentado (8, 9, 13). Es novedoso el hallazgo en nuestro estudio de la asociación entre fractura de cadera y muerte en pacientes con EP, comparado con el resto de la cohorte. Los pacientes con fractura y cirugía de cadera están en riesgo elevado de muerte, independiente del desarrollo de EP (17), de tal manera que este hallazgo no es sorprendente. Nuestro estudio no mostró que la disfunción ventricular derecha

medida por ecocardiograma, o el *cor pulmonale*, se asocian con mayor mortalidad hospitalaria, como sí lo han mostrado otros estudios (18, 19). Aunque esta asociación tampoco se ha documentado en otro estudio (20), el hallazgo en nuestro estudio probablemente corresponde más a bajo tamaño de la muestra, debido a que sólo se le realizó ecocardiograma a 50% de los sujetos, y porque el estimativo puntual encontró incremento en el riesgo (RR: 1.49), pero no estadísticamente significativo (IC95% 0.40 – 5.89, $P > 0.10$).

Nuestro estudio mostró frecuencia de tromboprofilaxis previa a la EP de 22%, consistente con ICOPER y RIETE, que encontraron cifras de 33 y 28% respectivamente (13,14). Se podría asumir razonablemente que esto significa niveles de profilaxis tromboembólica inadecuados en pacientes de alto riesgo (1, 21-23). Otra conclusión razonable es que a pesar de utilizar métodos aceptados de profilaxis farmacológica, existe falla terapéutica en un número importante de casos; el estudio de Patel et al (24) en una cohorte de pacientes de cuidado intensivo con tromboembolismo venoso, mostró que 66% de los pacientes recibían profilaxis en el momento del diagnóstico.

Con respecto al riesgo de muerte, nuestro estudio muestra mortalidad hospitalaria cercana a 15%, y de aquellos supervivientes hasta el alta, una mortalidad adicional a 12 meses de 15% aproximadamente. Infortunadamente, es difícil evaluar diferencias en muertes entre instituciones sin ajustar por las mezclas de caso y la severidad de enfermedad (25), de tal manera que se ha documentado mortalidad hospitalaria menor (4, 14), similar a otros estudios en PAI (26), y mucho menor que cuando el evento se presenta en pacientes críticos (24). Nuestros datos de supervivencia a 12 meses posterior al alta hospitalaria muestran mejores hallazgos que la documentada en el estudio de Kniffin et al en Norteamérica (27); pero nuevamente, los estudios no son estrictamente comparables dada la diferencia en el tiempo calendario, y que aquella fue una cohorte únicamente de pacientes mayores de 65 años.

En conclusión, este estudio en Colombia muestra que pacientes con embolia pulmonar que requieren hospitalización tienen perfil similar de factores de riesgo, presentación, tratamiento, factores pronósticos, y supervivencia, similares a lo descrito en sus contrapartes de países desarrollados. El hallazgo de mayor riesgo de muerte en pacientes con fractura de cadera, es consistente con la recomendación de utilizar estrategias de profilaxis altamente eficaces en cirugía ortopédica mayor.

Agradecimientos

A Glaxo Smith Kline por la financiación incondicional de este protocolo. A todos los coordinadores y recolectores de información en los centros participantes, sin los cuales este estudio no hubiese sido posible. A Héctor Restrepo por su trabajo con la elaboración y manejo de la base de datos.

Referencias

1. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; **128**: 2576-80.

2. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, Wrabec K., et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; **119**: 818-23.
3. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 2000; **39**: 1038-43.
4. Ibrahim SA, Stone RA, Obrosky DS, Sartorius J, Fine MJ, Aujesky D. Racial differences in 30-day mortality for pulmonary embolism. *Am J Public Health* 2006; **96**: 2161-4.
5. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 2151-6.
6. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; **96**: 478-82.
7. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, 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.
8. Lee S, Jeong H, In K, Yoo S, Kim S, Kim J, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Korea. *Int J Cardiol* 2006; **108**: 84-8.
9. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 169-75.
10. Pérez A, Dennis RJ, Rondón MA, Metcalfe MA, Rowan KM. A Colombian survey found intensive care mortality ratios were better in private vs. public hospitals. *J Clin Epidemiol* 2006; **59**: 94-101.
11. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1977; **35**: 1-39.
12. Kleimbaum DG, Morgenstern H, Kupper LL. Selection bias in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1981; **113**: 452-63.
13. 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.
14. Arcelus JL, Caprini JA, Monreal M, Suárez C, González-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4,011 patients. *J Vasc Surg* 2003; **38**: 916-22.
15. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Gresser K, Rauber K, 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.
16. Meneveau N, Ming LP, Séronde MF, Mersin N, Schiele F, Caulfield F, et al. In-hospital and long term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1447-54.
17. Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama CM. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 2006-14.
18. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1777-81.
19. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J (Engl)* 2003; **116**: 503-9.
20. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; **26**: 2166-72.
21. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 259-62.
22. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwardhan NA. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 591-5.
23. Dennis RJ, Niño de A MN, Salazar MS. Encuesta nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria. *Acta Med Colomb* 1996; **21**: 55-63.
24. Patel R, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Mehta G, Rocker GM, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2005; **20**: 341-7.
25. 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.
26. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Nakanishi N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 2001; **24**: 132-8.
27. 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.