



Original

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática

Carolina Fernández^a, David Jiménez^{a,*}, Javier De Miguel^b, David Martí^c, Gema Díaz^d y Antonio Sueiro^a

^a Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de agosto de 2008

Aceptado el 22 de octubre de 2008

On-line el 25 de abril de 2009

Palabras clave:

Tromboembolia de pulmón

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC)

Pronóstico

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico de tromboembolia de pulmón (TEP) es a menudo complicado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, algunos estudios indican que la EPOC empeora el pronóstico de los pacientes con TEP.

Pacientes y métodos: Se incluyó prospectivamente en el estudio a todos los pacientes ambulatorios diagnosticados de TEP aguda sintomática en un hospital universitario terciario. Se compararon las características clínicas, el intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico y el pronóstico en función de la presencia o ausencia de EPOC. El criterio de evaluación principal fue la muerte por todas las causas a los 3 meses.

Resultados: Se incluyó a 882 pacientes con diagnóstico confirmado de TEP aguda sintomática. La prevalencia de EPOC fue de un 8% (intervalo confianza [IC] del 95%, 6–9%). En los pacientes con EPOC, fueron significativamente más frecuentes un retraso diagnóstico de la TEP superior a 3 días y una probabilidad clínica baja según una escala clínica estandarizada. Se produjo el fallecimiento de 128 pacientes (14%; IC del 95%, 12–17%) en los primeros 3 meses de seguimiento. Los antecedentes de cáncer y de inmovilización médica, las cifras de presión arterial sistólica menores de 100 mmHg y la saturación de oxígeno inferior al 90% se asociaron de forma significativa a la mortalidad por todas las causas. El antecedente de EPOC se asoció de forma significativa a la mortalidad por TEP en el análisis de regresión logística (riesgo relativo = 2,2; IC del 95%, 1,0–5,1).

Conclusiones: Los pacientes con EPOC y TEP presentan con más frecuencia una probabilidad clínica baja y un mayor retraso en el diagnóstico de la TEP que los pacientes sin EPOC. La EPOC se asocia de manera significativa a mortalidad por TEP en los 3 meses posteriores al diagnóstico.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism

ABSTRACT

Keywords:

Pulmonary embolism

Chronic obstructive pulmonary disease

(COPD)

Prognosis

Background: The diagnosis of pulmonary embolism (PE) is often complicated by the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Some studies have suggested that patients with PE and concomitant COPD have a worse prognosis than patients without COPD.

Patients and methods: Outpatients diagnosed with acute symptomatic PE at a university tertiary care hospital were prospectively included in the study. Clinical characteristics, time between onset of symptoms and diagnosis, and outcome were analyzed according to presence or absence of COPD. The primary endpoint was all-cause deaths at 3 months.

Results: Of 882 patients with a confirmed diagnosis of acute symptomatic PE, 8% (95% confidence interval [CI], 6–9%) had COPD. Patients with COPD were significantly more likely to have a delay in diagnosis of more than 3 days and to have a low pretest probability of pulmonary embolism according to a standardized clinical score. The total number of deaths during 3 months of follow-up was 128 (14%; 95% CI, 12–17%). Factors significantly associated with mortality from all causes were a history of cancer or immobilization, systolic blood pressure less than 100 mm Hg, and arterial oxyhemoglobin saturation less than 90%. COPD was significantly associated with PE-related death in the logistic regression analysis (relative risk, 2.2; 95% CI, 1.0–5.1).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: djc_69_98@yahoo.com (D. Jiménez).

Conclusions: Patients with COPD and PE more often have a lower pretest probability and a longer delay in diagnosis of PE. COPD is significantly associated with PE-related death in the 3 months following diagnosis. © 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es uno de los procesos patológicos de mayor prevalencia en el mundo occidental^{1,2}. Afecta al 9% de las personas con más de 40 años y a un 20% de las mayores de 65 años³. En España supone la cuarta causa de muerte y aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE⁴). Además de la propia EPOC, otros factores de riesgo para la ETEV, como el cáncer, la insuficiencia cardíaca congestiva y la inmovilización, aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda o de tromboembolia de pulmón (TEP) en este grupo de pacientes⁵. En los afectados de EPOC que desarrollan un evento trombótico sintomático, los síntomas y signos de la enfermedad respiratoria crónica pueden solaparse con los de la TEP, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico⁶.

En un estudio con 15.531 pacientes dados de alta con el diagnóstico de TEP en Pensilvania, la enfermedad pulmonar crónica multiplicó por 3 la mortalidad por todas las causas durante los 30 días posteriores al diagnóstico⁷. Más aún, la TEP se ha identificado como variable predictora independiente de mortalidad y rehospitalización en los pacientes con EPOC⁸.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar: a) la repercusión de la EPOC en el diagnóstico de una serie consecutiva de pacientes con TEP aguda sintomática, y b) el significado pronóstico de la EPOC en estos pacientes.

Pacientes y métodos

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo de cohorte, que se llevó a cabo en un hospital terciario universitario entre enero de 2003 y diciembre de 2007. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Pacientes y criterios de selección

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes ambulatorios diagnosticados de forma consecutiva de TEP aguda sintomática en el Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Los únicos criterios de exclusión fueron la participación en otro estudio o la imposibilidad para el seguimiento del paciente. La presencia de TEP se confirmó por métodos objetivos. El diagnóstico mediante angiotomografía computarizada se realizó demostrando un defecto intraluminal parcial rodeado de contraste o una oclusión completa de una arteria pulmonar en 2 cortes consecutivos de tomografía computarizada⁹. El diagnóstico se efectuó por gammagrafía de ventilación/perfusión en los casos de alta probabilidad, definidos según criterios PIOPED¹⁰ (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 trombosis venosa profunda¹¹.

Intervenciones

Durante un mínimo de 5 días se administró a los pacientes tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), a dosis

ajustadas al peso, cada 12 h. Se inició la administración de antagonistas de la vitamina K junto con la HBPM entre el primer y el tercer días de tratamiento, y esta última se retiró cuando el cociente internacional normalizado era estable y superior a 2,0. El seguimiento del cociente internacional normalizado se realizó de acuerdo con las prácticas locales del centro.

Se administró tratamiento fibrinolítico a los pacientes con shock cardiogénico, definido como presión arterial sistólica menor de 100 mmHg asociada a signos clínicos de hipoperfusión tisular. La inserción de un filtro de vena cava inferior se indicó en los pacientes con contraindicación para el tratamiento anticoagulante.

Definiciones

Se clasificó a los pacientes como afectados de EPOC si presentaban síntomas respiratorios crónicos y la espirometría detectaba de forma constante obstrucción crónica al flujo aéreo (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada < 0,7)¹². En caso contrario, se les clasificó como pacientes sin EPOC. Se definió la inmovilización como aquella que había durado 4 días o más debido a una enfermedad médica aguda en el mes anterior al diagnóstico de la TEP. El antecedente de cáncer se consideró en los pacientes con una neoplasia activa o tratada en el año previo al diagnóstico de TEP. La hemorragia reciente fue aquella clínicamente significativa que se produjo en el mes anterior al diagnóstico de TEP.

La probabilidad clínica de TEP se determinó a priori en todos los pacientes utilizando la escala modificada de Wells¹³.

Episodios analizados

Se definió como parámetro de valoración principal la mortalidad por todas las causas durante los 3 meses posteriores al diagnóstico. El parámetro secundario fue la mortalidad por TEP durante el mismo período de tiempo. La asignación de la causa de la muerte se realizó por consenso entre 2 investigadores (D.J. y D.M.), sin información sobre las características clínicas de los pacientes.

Análisis estadístico

Las variables continuas, que se expresan como media \pm desviación estándar, se compararon con el test de la t de Student para datos emparejados y no emparejados. Las variables categóricas, que se representan como porcentajes, se compararon con la prueba de la χ^2 o con el test exacto de Fisher en caso necesario. Las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin EPOC se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariable. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar el tiempo sin fallecimiento por TEP en el período de seguimiento, y con el test de rangos logarítmicos se compararon las curvas de los grupos de pacientes con y sin EPOC. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 14.0.

Resultados

Entre enero de 2003 y diciembre de 2007 se diagnosticó a 937 pacientes de TEP aguda sintomática en el Servicio de Urgencias del

Hospital Ramón y Cajal. Se excluyó a 36 (4%) por participar en otros estudios sobre ETEV y 19 se perdieron en el seguimiento (2%). Así pues, la población final fue de 882 pacientes (94%) con diagnóstico de TEP aguda sintomática.

En los 3 primeros meses de seguimiento fallecieron 128 pacientes (14%; intervalo confianza del 95%, 12-17%), 47 de ellos por TEP. Las otras causas de defunción fueron: cáncer (n = 37), infección (n = 18), hemorragia (n = 6), causa desconocida (n = 5), EPOC (n = 4), insuficiencia cardíaca (n = 3) y otros (n = 8).

A 67 pacientes se les había diagnosticado de EPOC previamente a la TEP (8%; intervalo de confianza del 95%, 6-9%). Las características de los pacientes con y sin EPOC se comparan en la tabla 1. Los pacientes con EPOC fueron con mayor frecuencia varones y significativamente mayores que aquéllos sin EPOC; tenían antecedentes de inmovilización con más frecuencia. La insuficiencia cardíaca congestiva y el antecedente de hemorragia

en el mes anterior al diagnóstico de TEP fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con EPOC, mientras que el cáncer fue menos frecuente (aunque sin alcanzar la significación estadística). En el momento del diagnóstico, los pacientes con EPOC presentaban disnea e insuficiencia respiratoria más frecuentemente que los pacientes sin EPOC. Sin embargo, el síncope y el dolor torácico fueron menos frecuentes. Los pacientes con EPOC presentaron con más frecuencia una probabilidad clínica baja (según la escala de Wells) y mayor retraso diagnóstico que los pacientes sin EPOC. No hubo diferencias en la inserción de un filtro de vena cava o en la necesidad de tratamiento trombolítico entre los 2 grupos.

Las variables que en el análisis bivariable se asociaron con la mortalidad por todas las causas en los 3 meses posteriores al diagnóstico se describen en la tabla 2. Tras ajustar por las variables clínicas predictoras en el análisis bivariable, los antecedentes de cáncer y de inmovilización médica, la hipotensión arterial y la saturación de oxígeno menor del 90% se asociaron de forma significativa a la mortalidad por todas las causas. De igual forma, las variables asociadas con la mortalidad por TEP a los 3 meses se muestran en la tabla 3. En este caso, el antecedente de EPOC se asoció de forma significativa a la mortalidad por TEP en el análisis de regresión logística.

Al final del período de seguimiento la supervivencia sin fallecimiento por TEP en el grupo de pacientes sin EPOC fue del 95%, frente al 88% en el grupo con EPOC (rangos logarítmicos, $p = 0,02$; fig. 1).

Discusión

En este trabajo hemos analizado el significado pronóstico de la EPOC en una serie consecutiva de pacientes con diagnóstico objetivo de TEP aguda sintomática. Del estudio se derivan 2 hallazgos fundamentales: a) la sospecha de TEP es menor y el retraso diagnóstico mayor en los pacientes con EPOC, y b) los pacientes con diagnóstico de EPOC que desarrollan una TEP tienen más riesgo que los pacientes sin EPOC de fallecer por la propia TEP en los 3 meses posteriores al diagnóstico.

En nuestra serie el 8% de los 882 pacientes estudiados presentaba EPOC confirmada de forma objetiva. Este resultado es similar al de otras series de la literatura médica en las que la prevalencia oscila entre el 8 y el 9%¹⁴⁻¹⁷. En el estudio de Aujesky et al⁷, la prevalencia de enfermedad pulmonar crónica fue de un 18%. Mientras que en dicha serie se consideraban todos los

Tabla 1
Características basales de los 882 pacientes

	EPOC (n = 67)	Sin EPOC (n = 815)	p
Características clínicas			
Edad > 65 años	59 (88%)	535 (66%)	<0,001
Sexo: varón	59 (88%)	336 (41%)	<0,001
Factores de riesgo para ETEV			
Cáncer	10 (15%)	205 (25%)	0,06
Cirugía	4 (6%)	85 (10%)	0,243
Inmovilización ≥ 4 días	21 (31%)	144 (18%)	0,006
ETEV previa	10 (15%)	84 (10%)	0,24
Hemorragia reciente ^a	6 (9%)	36 (4%)	0,094
Comorbilidad			
Insuficiencia cardíaca	8 (12%)	52 (6%)	0,082
Presentación clínica			
Retraso diagnóstico > 3 días	39 (58%)	356 (44%)	0,022
Probabilidad clínica baja ^b	42 (63%)	152 (19%)	<0,001
Síncope	3 (4%)	123 (15%)	0,017
Disnea	61 (91%)	575 (71%)	<0,001
Dolor torácico	22 (33%)	372 (46%)	0,042
SaO ₂ < 90%	37 (55%)	190 (23%)	<0,001
FC > 100 lat/min	16 (24%)	194 (24%)	0,961
Tratamiento			
Inserción de filtro VCI	0 (0%)	16 (2%)	0,246
Trombólisis	1 (1%)	19 (2%)	0,655

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FC: frecuencia cardíaca; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; VCI: vena cava inferior.

^a En el mes previo.

^b Escala de Wells modificada¹³.

Tabla 2
Predictores pronósticos de muerte por todas las causas a 3 meses

	Muerte (n = 128)	Vivos (n = 754)	Univariable		Multivariable	
			RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Características clínicas						
Edad > 65 años	93 (73%)	501 (66%)	1,3 (0,9-2,0)	0,17	-	-
Sexo: varón	67 (52%)	328 (43%)	1,4 (1,0-2,1)	0,06	1,3 (0,9-1,9)	0,18
Factores de riesgo para ETEV						
Cáncer	65 (51%)	150 (20%)	4,1 (2,8-6,1)	<0,001	4,6 (3,0-6,9)	<0,001
Inmovilización ≥ 4 días	35 (27%)	130 (17%)	1,8 (1,2-2,8)	0,007	2,4 (1,5-3,8)	<0,001
Comorbilidad						
EPOC	10 (8%)	57 (8%)	1,0 (0,5-2,1)	0,92	-	-
Insuficiencia cardíaca	13 (10%)	47 (6%)	1,7 (0,9-3,2)	0,10	-	-
Presentación clínica						
Disnea	100 (78%)	536 (71%)	1,4 (0,9-2,3)	0,92	-	-
Dolor torácico	48 (37%)	346 (46%)	0,7 (0,5-1,0)	0,07	0,9 (0,6-1,3)	0,50
SaO ₂ < 90%	65 (51%)	296 (39%)	1,6 (1,1-2,3)	0,01	1,5 (1,0-2,2)	0,05
FC > 110 lat/min	32 (25%)	145 (19%)	1,4 (0,9-2,2)	0,13	-	-
PAS < 100 mmHg	20 (16%)	59 (8%)	2,2 (1,3-3,8)	0,004	1,9 (1,0-3,3)	0,04

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FC: frecuencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica; RR: razón de riesgo; SaO₂: saturación arterial de oxígeno.

Tabla 3
Predictores pronósticos de muerte por tromboembolia de pulmón a 3 meses

	Muerte (n = 51)	Vivos (n = 830)	Univariable		Multivariable	
			RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Características clínicas						
Edad > 65 años	40	554	1,8 (0,9-3,6)	0,08	-	
Sexo: varón	22	373	0,9 (0,5-1,6)	0,81	-	
Factores de riesgo para ETEV						
Cáncer	20	195	2,1 (1,2-3,8)	0,01	2,7 (1,4-5,1)	0,002
Inmovilización ≥ 4 días	22	143	3,6 (2,0-6,5)	<0,001	3,8 (2,0-7,2)	<0,001
Comorbilidad						
EPOC	8	59	2,4 (1,1-5,4)	0,02	2,2 (1,0-5,1)	0,05
Insuficiencia cardíaca	5	55	1,5 (0,6-4,0)	0,38	-	
Presentación clínica						
Disnea	40	596	1,4 (0,7-2,8)	0,30	-	
Dolor torácico	18	376	0,6 (0,4-1,2)	0,16	-	
SaO ₂ < 90%	31	330	2,3 (1,3-4,2)	0,003	1,9 (1,1-3,5)	0,03
FC > 110 lat/min	15	162	1,7 (0,9-3,2)	0,09	-	
PAS < 100 mmHg	13	66	4,0 (2,0-7,8)	<0,001	3,3 (1,6-6,8)	0,001

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FC: frecuencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica; RR: razón de riesgo; SaO₂: saturación arterial de oxígeno.

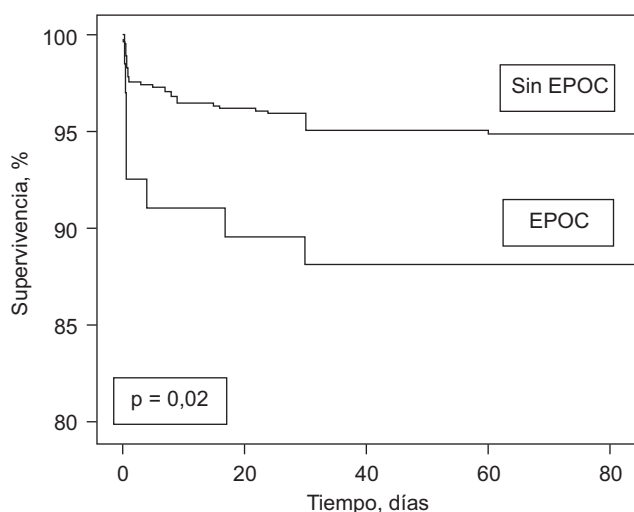


Figura 1. Curvas de supervivencia en función de la presencia o ausencia de EPOC.

trastornos respiratorios crónicos, en nuestro registro se requiere una confirmación funcional de la EPOC, lo que explica la diferencia en la prevalencia observada.

Los pacientes con antecedentes de EPOC presentaron con más frecuencia que los pacientes sin EPOC una probabilidad clínica baja de TEP cuando se utilizó una escala clínica estandarizada¹³. Este hallazgo ya se había descrito en una serie de 4.444 pacientes incluidos de forma consecutiva en el registro RIETE¹⁸. En los pacientes con EPOC y TEP, la disnea puede atribuirse erróneamente a la enfermedad respiratoria crónica. Además, la disnea y los signos de insuficiencia cardíaca derecha no son infrecuentes en los pacientes con EPOC¹⁹. En nuestra serie, a los pacientes con EPOC se les diagnosticó con más retraso que a los pacientes sin EPOC. Aunque un estudio reciente no ha logrado demostrar ningún valor pronóstico en el retraso diagnóstico de la TEP²⁰, las guías del American College of Chest Physicians recomiendan el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad tromboembólica²¹.

La mortalidad por todas las causas no fue diferente en el grupo de pacientes con EPOC, pero la mortalidad por TEP fue significativamente mayor después de ajustar por posibles variables de confusión. La embolia de pulmón masiva es el resultado de

la interacción entre la carga trombótica y la reserva cardiopulmonar del paciente²². Nuestros resultados confirman que los pacientes con EPOC toleran peor el evento trombótico, posiblemente debido a una reserva cardiopulmonar limitada.

A la vista de estos resultados, creemos que las implicaciones prácticas de nuestro estudio son importantes. En primer lugar, la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP aguda sintomática permite identificar a aquellos de bajo riesgo de muerte por todas las causas (en quienes se puede considerar el alta precoz o el tratamiento ambulatorio)²³, así como a pacientes de alto riesgo de muerte por TEP (que requieren vigilancia más estrecha y en quienes podría considerarse el tratamiento trombolítico)²⁴. En este sentido, el antecedente de EPOC en pacientes con TEP aguda sintomática permite identificar a un subgrupo con peor pronóstico en el que deberían valorarse alternativas al tratamiento anticoagulante convencional. En segundo lugar, las medidas de prevención de la ETEV cobran especial importancia en los afectados de con EPOC. Un estudio ha evaluado la eficacia de la HBPM (bemiparina) como forma de tromboprolifaxis primaria en estos pacientes²⁵, pero los resultados no han sido concluyentes²⁶. Se requieren nuevos estudios con un diseño riguroso que evalúen el impacto de la tromboprolifaxis en este escenario.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, se trata de un registro de pacientes con diagnóstico de TEP. Por lo tanto, es posible que no se hayan controlado algunas variables que pueden influir en los resultados. En segundo lugar, no podemos evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante (en cuanto a dosis y calidad de la anticoagulación) en la evolución de los pacientes. En tercer lugar, no hemos podido analizar si existe una relación entre la gravedad de la EPOC (determinada por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y el pronóstico de los pacientes con TEP aguda sintomática.

En conclusión, el diagnóstico de TEP pasa con frecuencia inadvertido en los pacientes con EPOC. La mortalidad por TEP es significativamente mayor en los afectados de EPOC, por lo que resulta imprescindible optimizar la tromboprolifaxis en este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes

- of Health. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.
2. López AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397–412.
 3. Sobradillo V, Miratvilles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159–66.
 4. Shetty R, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:35–40.
 5. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099–107.
 6. Lesser BA, Leeper Jr KV, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1992;102:12–7.
 7. 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.
 8. Carson JL, Terrin ML, Duff A, Kelley MA. Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest*. 1996;110:1212–9.
 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.
 10. PLOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PLOPED). *JAMA*. 1990;263:2753–9.
 11. 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.
 12. Global strategy for diagnosis, management and prevention for COPD-Update 2007. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
 13. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416–20.
 14. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2001;135:88–97.
 15. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiér AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*. 2004;116:291–9.
 16. Perrier A, Roy PM, Sánchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiér AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760–8.
 17. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2006;144:157–64.
 18. Monreal M, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Narainé VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med*. 2006;119:851–8.
 19. Álvarez Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:269–78.
 20. Jiménez D, Sueiro A, Díaz G, Escobar C, García-Rull S, Picher J, et al. Prognostic significance of delays in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2007;121:153–8.
 21. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:401S–28S.
 22. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877–905.
 23. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jiménez D, Laserna E, et al. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:617–22.
 24. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. 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). *Eur Heart J*. 2008;29:2276–315.
 25. Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansótegui-Barrera E, Menéndez-Villanueva R, Ballesta A, Touza R, et al. ¿Puede reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC la profilaxis domiciliar de la enfermedad tromboembólica venosa? *Arch Bronconeumol*. 2006;42:130–4.
 26. Rocha E, Jiménez D. Can home prophylaxis for venous thromboembolism reduce mortality rates in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Arch Bronconeumol*. 2007;43:523–4.