

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA
BASADA EN APLICACIÓN DE CRITERIOS CLÍNICOS,
NÍVELES DE DÍMERO-D Y ANGIOTOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA TORÁCICA PARA DESCARTAR
EMBOLIA PULMONAR EN UN SERVICIO DE
URGENCIAS.**

TESIS DOCTORAL

**JAVIER GALIPIENZO GARCÍA
ALCALÁ DE HENARES, 2009**

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA
BASADA EN APLICACIÓN DE CRITERIOS CLÍNICOS,
NÍVELES DE DÍMERO-D Y ANGIO TOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA TORÁCICA PARA DESCARTAR
EMBOLIA PULMONAR EN UN SERVICIO DE
URGENCIAS.**

JAVIER GALIPIENZO GARCÍA

DIRECTORES:

DR. JAIME GARCÍA DE TENA

DR. JULIO FLORES SEGOVIA

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jaime García de Tena por su confianza y guía imprescindible para la realización de esta Tesis. Por ser mi maestro tanto en la medicina como en la investigación. Por enseñarme que la medicina no solo consiste en ver pacientes, por ilusionarme con cada proyecto en el que participamos juntos. Por ser un modelo a seguir en esta profesión y por su apoyo incondicional en los malos momentos. Por ser compañero y sin embargo amigo.

Al Dr. Julio Flores Segovia por sus amplios conocimientos y rigurosidad. Por ser la referencia de nuestro hospital en este apasionante tema, por sus sabios consejos en aras de un trabajo bien hecho.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, en especial a las Dras. María José Molina, Ana Gallur y Sara Rodríguez quienes colaboraron en la recogida de muestras y sin las que este trabajo nunca hubiera terminado y al Dr. Gregorio Jiménez Díaz por su talante y saber estar, y por demostrarme que una sonrisa es fundamental en cada guardia.

A todos los residentes del hospital por colaborar en lo posible en este trabajo y por motivarme en estos últimos meses, en especial a la Dra. Mercedes Serrador por su ayuda incondicional y su entusiasmo diario.

Al Dr. Ignacio Arribas, por mantener viva la ilusión de la investigación en este hospital. Por su disposición, por su ayuda y comprensión y por hacer fácil lo difícil.

A la Dra. Concepción Álvarez, por su ayuda en la valoración radiológica, por aportar su experiencia en este tema y por su colaboración incondicional durante todo el proyecto.

A Carmen, Nieves y Belén, las magníficas técnicas del laboratorio de coagulación, por su ayuda, por sus consejos y por hacerme sentir como si fuera parte del equipo. Y por defenderme cuando surgieron las adversidades. Gracias chicas.

A mis padres, porque sin ellos nunca habría llegado hasta aquí, por los valores que me han transmitido y que son la base de mis actos. Por confiar en mí y disfrutar con mis logros. Por ayudarme incondicionalmente en los malos momentos. Vuestro esfuerzo... mi recompensa.

A mis hermanos, por ser mis amigos, por soportarme en épocas malas y por su apoyo infinito.

A Beatriz, por ser mi compañera de viaje, por sus consejos, por su comprensión, por su ayuda en los malos momentos, por ser una gran neuróloga a la que admiro cada día. Por su sonrisa.

... y a mi abuela Miguela, que tuvo a bien sufrir una embolia pulmonar la semana previa a terminar esta tesis.

A mis padres y a Beatriz

Fuerza y honor...

ABREVIATURAS

AAC: anticuerpos anticardiolipina

AAF: anticuerpos antifosfolípido

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado

ATIII: antitrombina III

cc: centímetros cúbicos

CID: coagulación intravascular diseminada

CPP: cociente de probabilidad positivo

CPN: cociente de probabilidad negativo

DE: desviación típica

ECG: electrocardiograma

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EP: embolia pulmonar

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

I: yodo

INR: relación normalizada internacional

IV: intravenosa

ICD: insuficiencia cardiaca derecha

IMC: índice de masa corporal

Kg: kilogramo

lpm: latidos por minuto

mGy: miligray

ml: ml

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercurio

ng: nanogramos

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

pO₂: presión arterial de oxígeno

PDF: productos de degradación del fibrinógeno

RMN: resonancia magnética nuclear

rpm: respiraciones por minuto

sc: subcutáneo

TAT: tiempo de obtención del resultado

TC: tomografía computarizada

TVP: trombosis venosa profunda

UCI: unidad de cuidados intensivos

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

Objective: To assess the clinical effectiveness of a simplified algorithm using the Wells clinical decision rule, D-dimer testing, and computed tomography (CT) in patients with suspected pulmonary embolism.

Methods: Patients with clinically suspected PE from the emergency department from May 2007 through December 2008 were included. Clinical probability was assessed using the Wells clinical decision rule. As the ELISA D-dimer test was not available at the time of enrollment, all patients with suspected PE underwent CT. Anticoagulants were withheld from patients in whom PE was excluded and were followed up for 3 months. After enrollment was completed a VIDAS D-dimer assay was used to measure D-dimer concentration in frozen samples. Then the rate of patients with unlikely pulmonary embolism according to a clinical decision rule and a normal D-dimer test (< 500 ng/ml) was assessed.

Results: The prevalence of PE in the entire population was 23,6%. The combination of a low or intermediate probability using the original Wells clinical decision rule and normal D-dimer level occurred in 26,9%, and in 23,6% when the combination of a low probability applying the dichotomized Wells score was used, thus making CT unnecessary. During the follow-up period, no thromboembolic events were recorded and there were no deaths related to venous thromboembolic disease (3-month thromboembolic risk 0% [95% CI, 0%-8%]).

Conclusions: A diagnostic management strategy using a simple clinical decision rule, D-dimer testing, and CT is effective in the evaluation and management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. Its use is associated with low risk for subsequent fatal and nonfatal VTE.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Definición	2
2. Aspectos históricos	3
3. Epidemiología	5
4. Fisiopatología	12
5. Diagnóstico	15
5.1. Síndromes clínicos	16
5.2. Síntomas y signos	16
5.3. Pruebas diagnósticas	17
5.4. Estrategia diagnóstica integrada	27
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	47
1. Hipótesis	48
2. Objetivos	49
2.1. Objetivos principales	49
2.2. Objetivos secundarios	50

MATERIAL Y MÉTODOS	51
1. Tipo de estudio	52
2. Pacientes	52
3. Probabilidad clínica pre-prueba y determinación de dímero D	54
4. Evaluación radiológica	56
5. Análisis estadístico	61
5.1. Estudio de distribución de las variables	61
5.2. Estadística descriptiva de las variables de estudio	61
5.3. Estudio de eficacia de la prueba diagnóstica	62
5.4. Estudio de asociación entre variables cuantitativas	62
5.5. Estudio de asociación entre variables cualitativas	62
5.6. Precisión de las mediciones	64
6. Estrategia de búsqueda bibliográfica	64
RESULTADOS	65
• Estudio preliminar de validez clínica de la TC torácica multidetectora	66

• Estudio de validación de una estrategia diagnóstica basada en probabilidad clínica, valores de dímero D y angioTC torácica en el diagnóstico de EP	70
1. Características generales	70
1.1. Sexo y edad	70
1.2. Diagnóstico de EP	70
2. Comparación de características en pacientes con y sin EP	73
2.1. Edad, sexo y factores de riesgo	73
2.2. Síntomas y signos	75
2.3. Parámetros gasométricos	75
2.4. Parámetros electrocardiográficos	76
2.5. Parámetros radiológicos	77
3. Probabilidad clínica de EP	78
4. TC torácica multidetectora	80
5. Dímero D	84
5.1. Validez diagnóstica del dímero D en función de la clasificación de Wells empleada	84
5.1.1. Escala de Wells	84

5.1.2. Escala modificada de Wells	86
5.2. Curva ROC para dímero D	87
5.3. Precisión de la prueba	87
5.4. Distribución de los casos en función de los valores de dímero D y de la probabilidad clínica de Wells	88
5.5. Valor diagnóstico ajustado del dímero D	90
5.5.1. Análisis univariado	91
5.5.2. Análisis estratificado	92
5.5.3. Análisis multivariado	93
6. Resultados de la estrategia diagnóstica	94
6.1. Estrategia diagnóstica integrada en función de la clasificación de Wells utilizada	94
6.2. Determinación de niveles de dímero D en pacientes con probabilidad clínica alta de EP	99
6.3. Validez de la estrategia diagnóstica en distintos subgrupos	99
6.3.1. Edad	99
6.3.2. Cáncer	101
6.4. Aproximación a un modelo de coste eficacia	101

DISCUSIÓN	103
1. Características de la población de estudio	105
2. Probabilidad clínica de EP	110
3. Dímero D	111
4. Tomografía computarizada torácica multicorte	114
5. Estrategia diagnóstica integral	117
CONCLUSIONES	125
APÉNDICES	128
BIBLIOGRAFÍA	143

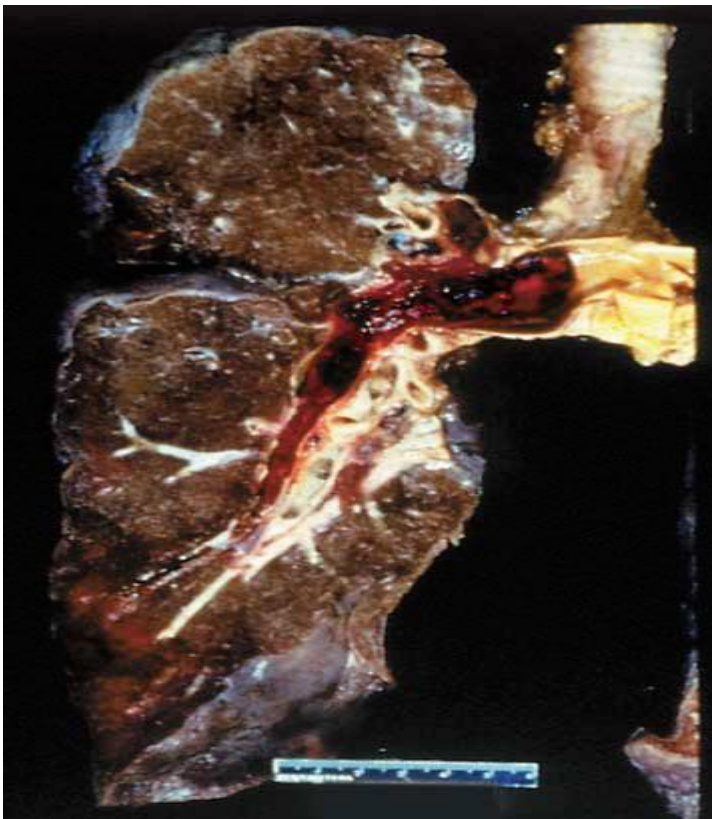
INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN

La embolia pulmonar (EP) consiste en el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido desde alguna parte del territorio venoso. Aunque el origen del émbolo puede ser una trombosis venosa de localización diversa (extremidades superiores, venas prostáticas, uterinas, renales o cavidades cardíacas derechas), en la mayoría de los casos (90-95%) se trata de una trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores, a menudo asintomática. La EP no puede entenderse como una enfermedad independiente de la TVP, sino como una complicación de la misma. Por esta razón, actualmente se prefiere emplear el término enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) para resaltar que se trata de manifestaciones de la misma enfermedad.¹

La EP no trombótica es otra entidad a tener en cuenta y que puede pasar inadvertida. Entre las posibles causas se incluye la embolia grasa después de un traumatismo contuso, o fracturas de huesos largos, el embolismo tumoral, o el gaseoso. Los adictos a drogas endovenosas pueden inyectarse una amplia gama de sustancias como pelo, talco o algodón que pueden embolizar al sistema arterial pulmonar. La embolia de líquido amniótico se produce cuando la membrana fetal tiene pérdidas o se rasga en el borde placentario.¹**Error!**
Marcador no definido.

Figura 1. Biopsia de pulmón derecho donde se aprecia una embolia pulmonar situada en la arteria pulmonar principal derecha. La embolia se extiende a la arteria lobar superior derecha, la arteria interlobar y a algunas ramas segmentarias de la arteria lobar inferior.



2. ASPECTOS HISTÓRICOS

La primera referencia histórica de ETEV se remonta a 1271. Raúl de Normandía, un joven de 20 años desarrolla de forma brusca un edema en su

pierna izquierda sin ningún síntoma en su miembro contralateral. El joven se encomendó a todos los santos y el cuadro se resolvió en los siguientes meses.²

El concepto de que la sangre podía trombosarse en el sistema venoso fue documentado por primera vez por Ambroise Paré en 1576.³ Richard Wiseman, un renombrado cirujano de Carlos II, describió algunas manifestaciones clínicas de trombosis venosa que se producían fundamentalmente en mujeres embarazadas.⁴ Describió además dos factores importantes en la génesis de esta enfermedad: el concepto de éstasis sanguíneo y de hipercoagulabilidad. Doscientos años después, en 1840 Rudolf Virchow describió su famosa triada de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE), consistente en: traumatismo local sobre la pared vascular, hipercoagulabilidad, y estasis venoso.⁵ Virchow fue además el primero en descubrir que la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar podían formar parte de un mismo proceso.⁵ Estas teorías no se tuvieron en cuenta tras la publicación de su trabajo y no se han encontrado en múltiples revisiones de la literatura, libros o artículos que mencionen sus teorías hasta 1950, es decir, cien años después de la publicación de las mismas.⁶

En 1890 se describió la TVP como complicación postoperatoria, y las medidas preventivas se dirigieron principalmente contra los factores de la coagulación hasta que en 1930 comenzó a utilizarse la heparina en el tratamiento de esta enfermedad.⁷ En 1940 el cirujano suizo K. Lenggenhager fue el primero en recomendar heparina a dosis bajas como profilaxis de TVP en pacientes

hospitalizados. Sin embargo sus resultados no fueron reconocidos, probablemente al publicarse solo en alemán, hasta 1970 tras un importante estudio de Kakkarin.⁷ En 1965 aparece el concepto de trombofilia primaria, al descubrirse el déficit de antitrombina III como posible causa de enfermedad tromboembólica venosa.⁸ En las dos últimas décadas del siglo XX se han ido descubriendo otras posibles factores responsables de trombofilia primaria como la resistencia a la proteína C reactiva, el factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina, así como los déficit de proteína C y proteína S.⁷ También en los años 80 la introducción de las medidas de compresión (que permiten reducir el estasis venoso) y de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la profilaxis y tratamiento de la TVP, permitió reducir los estados de hipercoagulabilidad post-cirugía y durante las gestaciones de riesgo, disminuyendo la tasa de eventos tromboembólicos venoso en estos pacientes.⁷

3. EPIDEMIOLOGÍA

La ETEV, que comprende la TVP y la EP, tiene una incidencia anual aproximada de 1/1000 en la población adulta,⁹ siendo esta incidencia mayor en hombres que en mujeres. Dos tercios de los episodios se manifiestan como TVP, y el otro tercio como EP con o sin TVP. La trombosis empeora la calidad de vida del paciente, especialmente si se desarrolla síndrome postrombótico. La mortalidad es del 6% el primer mes en pacientes con TVP y del 10% en los que desarrollan EP.¹⁰

La incidencia de TVP se relaciona con la edad, con una tasa de 1/10.000 al año en personas menores de 40 años y de 5-6/1000 en mayores de 80 años.

Las causas del incremento del riesgo de trombosis con la edad no son conocidas, pero guardan relación con la presencia de otras enfermedades que predisponen a ésta, con las alteraciones de la coagulación propias de la edad o a la combinación de ambas.¹⁰

Existen además diferencias en la incidencia de la ETEV en los distintos grupos étnicos, con tasas mayores en los norteamericanos, asiáticos, australianos e hispanos que en la población de raza caucásica.¹¹ Estas diferencias étnicas en la incidencia de trombosis están en relación con la alta prevalencia de alteraciones como el factor V Leiden o de la mutación 20210A de la protrombina en población no caucásica. Aunque el factor V de Leiden es raro en afro-americanos, éstos tienen un alto riesgo de trombosis. El hecho de que los afro-americanos tengan una prevalencia similar a la población blanca en cuanto a historia familiar de trombosis, sugiere que la genética juega un papel importante en el riesgo de trombosis en la población de raza negra. En la actualidad está demostrado que esta población tiene niveles más altos de factores de la coagulación como el factor VIII, el factor von Willebrand y dimero-D, que la población de raza blanca.¹²

La ETEV, como se muestra en la **tabla 1**, se debe a una combinación de factores endógenos, ambientales y genéticos.¹³ Algunos de estos factores

pueden ser modificables, mientras que otros como la edad o la predisposición genética no lo son.

Tabla 1. Factores de riesgo de ETEV

<u>PRIMARIOS</u>		
Déficit de antitrombina III	Hiperhomocisteinemia	
Déficit de proteína C	Anticuerpos anticardiolipina	
Factor V Leiden	Anticoagulante lúpico	
Disfibrinogenemia congénita	Exceso de factor inhibidor plasminógeno	
Trombomodulina	Déficit de factor XII	
Déficit de plasminógeno	Mutación 20210A de la protrombina	
Displasminogenemia	Déficit de proteína S	
<u>SECUNDARIOS</u>		
Traumatismo severo/fractura	Edad avanzada	Trombocitosis
Ictus con paresia MMII	Catéteres venosos centrales	Sd Nefrótico
ETEV previa	Cardiopatía	Prótesis
Inmovilización prolongada (>3días)	Tabaquismo	Policitemia,
Cirugía mayor, ortopédica o traumatológica	Viajes de larga distancia	Sepsis, shock
Neoplasia tratada en los 6 meses previos	Obesidad	
Macroglobulinemia	Anticonceptivos orales	
Embarazo y puerperio	Enfermedad inflamatoria intestinal.	

- FACTORES MODIFICABLES

- Obesidad:

Es un factor de riesgo de trombosis importante, y es dos veces mayor en hombres que en mujeres. Se define como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 Kg/m².¹⁴ El riesgo aumenta con la obesidad mórbida (IMC > 40 Kg/m²) y se desconocen los mecanismos que median en este proceso, aunque el empeoramiento del retorno venoso y otros parámetros bioquímicos como el incremento de los procesos inflamatorios y de la coagulación podrían desempeñar un papel importante. Si a todo esto añadimos factores ambientales como procesos hormonales (anticonceptivos orales, menopausia) el riesgo aumenta proporcionalmente. Esta asociación trombosis- obesidad es muy importante, debido a la alta tasa de obesidad que existe en la población actual.¹⁴

- Homocisteína

Los niveles elevados de homocisteína se han considerado como un factor de riesgo a considerar. Un suplemento de vitamina B podría solucionar este problema. Son necesarios más estudios para confirmar esta asociación.¹⁵

- FACTORES DE RIESGO TEMPORALES

- Hospitalización

Los pacientes hospitalizados tienen múltiples factores de riesgo para ETEV como la inmovilización, cáncer, infección o cirugía. Un 20% de los pacientes hospitalizados en el área médica y un 40% de los hospitalizados en los servicios de cirugía desarrollan ETEV. Un 10% de las muertes hospitalarias son debidas a EP, siendo en ocasiones la sospecha posterior a la muerte, lo que pone de manifiesto la importancia de la profilaxis.¹⁵

- Cirugía/Trauma

El riesgo de trombosis en las cirugías depende del tipo de intervención, siendo las cirugías de cadera y rodilla las que tienen mayor incidencia de ETEV.¹⁶ Debe usarse también una adecuada profilaxis en todos estos procesos teniendo en cuenta el tipo de intervención y las características de cada paciente.¹⁷

- Inmovilización

La inmovilización incrementa el riesgo de trombosis, presumiblemente debido al estasis sanguíneo en el sistema venoso. Por inmovilización se entiende el encamamiento (por un periodo superior a 4 días), la inmovilización traumatológica (escayola/férula) de miembros inferiores o la paresia debida a procesos neurológicos (ictus). Sin embargo otras formas menores de inmovilización como cirugías menores o procesos de menos de 4 días de evolución también deben tenerse en cuenta.¹⁸

- Cáncer

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo importante de trombosis debido a una combinación de factores. Muchos tumores pueden activar la cascada de la coagulación y otros pueden comprimir determinadas venas produciendo estasis venosa. Además estos pacientes están expuestos a periodos de hospitalización, cirugías o quimioterapia, que aumentan el riesgo. La alta incidencia de trombosis en este tipo de pacientes pone de relieve la necesidad de realizar una adecuada profilaxis antitrombótica. El beneficio de la anticoagulación a largo plazo en pacientes con cáncer requiere estudios controlados todavía no disponibles, especialmente en aquellos con un riesgo de sangrado importante.¹⁷

- Viajes

Recientemente se ha descrito un incremento de la incidencia de ETEV en pacientes que realizan determinados viajes de larga duración.¹⁵ Los viajes en avión, tren, autobús e incluso en coche de más de 4 horas de duración incrementan el riesgo, que puede persistir hasta varias semanas después. La tasa absoluta de EP grave después de un viaje en avión de más de 3000 millas es de 1,5 por millón.¹⁰

- FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

- Factores genéticos

Desde hace más de 20 años se han conocido variantes genéticas consideradas como factores de riesgo de ETEV (alteraciones de la coagulación, trombofilias o síndromes de hipercoagulabilidad).

Las trombofilias pueden dividirse en trastornos por pérdida o por aumento de la función del sistema de la coagulación. Los primeros incluyen déficit de factores de la coagulación, antitrombina, proteína C y proteína S. Son menos comunes que los segundos, pero tienen mayor riesgo de trombosis. Los trastornos por hipercoagulabilidad incluyen el factor V Leiden, la mutación de la protrombina 20210A y la elevación de factores procoagulantes como el factor VIII, el factor von Willebrand y los factores V, VII, IX y XI. La relación entre las alteraciones genéticas y la elevación de los factores VIII, IX y XI con la ETEV no es del todo conocida.¹⁵

El aumento de los niveles de dímero-D se considera también un importante factor de riesgo, aunque se desconoce si podría usarse como prevención de un primer episodio de ETEV en pacientes sanos.¹⁹

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) se asocian a infecciones, tumores, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y fármacos, no encontrándose en ocasiones patología subyacente. Incluyen el denominado anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina y cuando cursan con

trombosis arteriales o sistémicas, abortos de repetición, infarto agudo de miocardio o trombocitopenia se denomina síndrome antifosfolípido.¹⁹

- OTROS FACTORES DE RIESGO

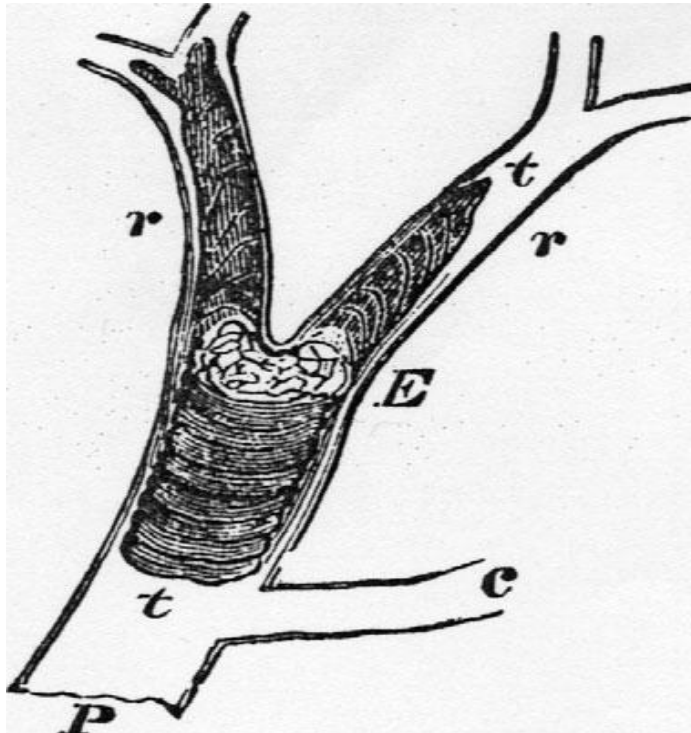
Se han estudiado otros posibles factores de riesgo como el sedentarismo, factores dietéticos, con menor incidencia en pacientes que consumen abundante fruta, verdura y pescado, la arteriosclerosis y factores estacionales, con mayor incidencia de esta enfermedad en los meses de invierno. Son necesarios más estudios para confirmar todos estos potenciales factores de riesgo.¹⁵

4. Fisiopatología

Como explicamos previamente, el origen de la embolia pulmonar suele ser el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores y de la pelvis. El trombo puede desprenderse en un momento determinado y embolizar en las arterias pulmonares, produciendo alteraciones hemodinámicas y en el intercambio gaseoso.¹

Figura 2. Embolia en la arteria pulmonar. *Grabado de Virchow*

R.L.K. *Cellular Pathology* 1863 ed. 2.



Una vez en el pulmón, el trombo puede enclavarse en la bifurcación de las arterias principales, pudiendo producir compromiso hemodinámico, en ramas lobares, o en ramas segmentarias distales, causando en este caso mayor dolor torácico de características pleuríticas debido a la afectación de la pleura parietal.²⁰

Las alteraciones hemodinámicas dependen del grado de embolia, del estado cardiopulmonar previo del paciente y de los mecanismos de adaptación-compensación del mismo.²¹ La EP aguda produce además vasoconstricción importante de las arterias pulmonares, y por lo tanto hipoxemia, con el

consiguiente aumento de las resistencias vasculares pulmonares y del ventrículo derecho (VD), lo que puede desencadenar dilatación e hipocinesia del mismo, insuficiencia tricuspídea y en último término insuficiencia cardiaca derecha (ICD). A medida que se eleva la resistencia vascular pulmonar, aumenta la tensión en la pared del VD, lo que acentúa todavía más la dilatación y disfunción del mismo. En consecuencia el tabique interventricular se abomba para comprimir el ventrículo izquierdo (VI), en un principio normal. El incremento de presión del VD también comprime la arteria coronaria derecha y puede desencadenar una isquemia miocárdica e infarto del VD. El llenado insuficiente del VI, a su vez, determina un descenso del gasto ventricular izquierdo y de la presión arterial sistémica, con la consiguiente isquemia miocárdica secundaria a una menor perfusión coronaria. Finalmente, puede producirse un colapso circulatorio y la muerte.²²

Se produce además una importante alteración en el intercambio gaseoso debido al aumento del espacio muerto alveolar a partir de la obstrucción vascular y a la hipoxemia secundaria a la hipoventilación alveolar del pulmón no obstruido. Además se puede producir un cortocircuito de derecha a izquierda y alteraciones en la transferencia del monóxido de carbono a causa de la pérdida de la superficie del intercambio gaseoso. También se produce una hiperventilación alveolar por la estimulación refleja de los receptores lo que contribuye a la hipocapnia y a la alcalosis respiratoria. La presencia de hipercapnia sugiere EP masiva, debido al aumento del espacio muerto anatómico y a la disminución de la ventilación. Otros fenómenos que también pueden aparecer son el aumento de las resistencias en la vía respiratoria por

broncospasmo y la disminución de la distensibilidad pulmonar por edema pulmonar, hemorragia pulmonar o pérdida de la sustancia tensoactiva.²²

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la EP en su fase aguda es difícil de realizar en muchas ocasiones, debido a que los signos y síntomas habituales de esta enfermedad no están presentes en muchos casos y a que este proceso puede aparecer en personas sanas sin antecedentes previos de enfermedad cardiopulmonar.

También hay que tener en cuenta que con el incremento de la edad, la EP puede confundirse con otros procesos como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca o las infecciones respiratorias. El diagnóstico de embolia pulmonar aguda es particularmente difícil cuando aparece junto con otro proceso concomitante como los anteriormente descritos, fundamentalmente neumonías e insuficiencia cardiaca. Debido a esto, hay que pensar en esta patología cuando el paciente no responde al tratamiento inicial de la enfermedad sospechada.²³

La estrategia para llegar a un diagnóstico integrado se basaría en una buena historia clínica, una exploración física adecuada y unas determinadas pruebas complementarias. Los sistemas de puntuación clínica semicuantitativa como el sistema de puntuación diagnóstica de Wells,²⁴ o la escala de Ginebra,²⁵ están empezando a reemplazar a las estimaciones habituales de probabilidades clínicas.

5.1. **Síndromes clínicos**

Los pacientes con EP masiva presentan hipotensión arterial y la embolia suele ser anatómicamente extensa, mientras que los pacientes con EP moderada o grave presentan en el ecocardiograma una hipocinesia ventricular derecha manteniendo una presión arterial sistémica normal. Aquellos con EP pequeña o moderada tienen por su parte una función cardíaca y presión arterial normales. La presencia de un infarto pulmonar suele indicar una EP pequeña, pero que cursa con intenso dolor al afectar a la parte más distal, cerca de las terminaciones pleurales sensitivas. Sin embargo, una EP central puede ocurrir de manera concomitante con un infarto pulmonar periférico.¹

5.2. **Síntomas y signos**

La disnea es el síntoma más frecuente de la embolia pulmonar, siendo la taquipnea el signo más habitual.¹ Mientras la disnea, el síncope, la hipotensión o la cianosis indican una EP masiva, el dolor pleurítico, la tos o la hemoptisis suelen indicar una embolia pequeña situada distalmente cerca de la pleura.

Los signos más comunes son la taquipnea, taquicardia, fiebre, cianosis, signos de TVP, estertores crepitantes, 4º ruido cardíaco y la acentuación del componente pulmonar del 2º ruido.²⁶

En pacientes con embolia pulmonar masiva, estos hallazgos se pueden acompañar de insuficiencia cardiaca derecha aguda, encontrando ingurgitación yugular, galope por tercer ruido e inestabilidad hemodinámica.²⁷

Desgraciadamente, y dado que los síndromes coronarios agudos son tan comunes, puede pasar inadvertida la posibilidad de una EP potencialmente fatal y los pacientes son dados de alta del hospital después de excluir el infarto agudo de miocardio con determinaciones seriadas de enzimas cardiacas y electrocardiogramas normales.¹

5.3. Pruebas diagnósticas:

- **Pruebas analíticas**

A todo paciente con sospecha de EP se le debe valorar con las pruebas analíticas rutinarias (hemograma, bioquímica básica y coagulación).

La gasometría arterial basal (GAB), aunque se sigue utilizando en todos los servicios de urgencia como prueba diagnóstica, y en contra de todas las enseñanzas clásicas, ha perdido utilidad para orientar el diagnóstico de EP tras los resultados de los últimos trabajos. Así se demostró al analizar los datos del Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED), donde se concluyó que la GAB y el gradiente alveolo-arterial de O₂ tienen poca utilidad diagnóstica en los pacientes con sospecha de embolia pulmonar,²⁸ por lo que una GAB normal no descarta este proceso.²⁹

La concentración de **dímero D**, medido mediante la prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) está elevada (> 500 ng/ml) en más del 90% de los pacientes con EP, lo que refleja la rotura de la fibrina por la plasmina e indica una trombolisis endógena (aunque clínicamente ineficaz).

Los productos de degradación de la fibrina (PDF), fragmentos solubles de composición muy heterogénea, son el resultado de dos fenómenos simultáneos:³⁰

- La formación del coágulo de fibrina estabilizado tras la acción de la trombina y del factor XIIIa.
- La fibrinólisis del coágulo de fibrina por la plasmina en fragmentos solubles que se liberan al torrente sanguíneo. Los productos terminales de la lisis del coágulo son los dímeros D.

Entre los marcadores de los fenómenos de coagulación/fibrinólisis, los dímeros D son los únicos que revelan fiablemente la presencia de fibrina. Los niveles elevados de dímero D indican un exceso de fibrinólisis, después de una activación de la coagulación. Esta prueba ha reemplazado en la mayoría de los casos a la determinación de los productos de degradación de la fibrina. Su detección ha sido posible realizarla directamente en plasma gracias a la obtención de anticuerpos monoclonales que reconocen los epítomos no expuestos en el fibrinógeno o sus productos de degradación.³¹

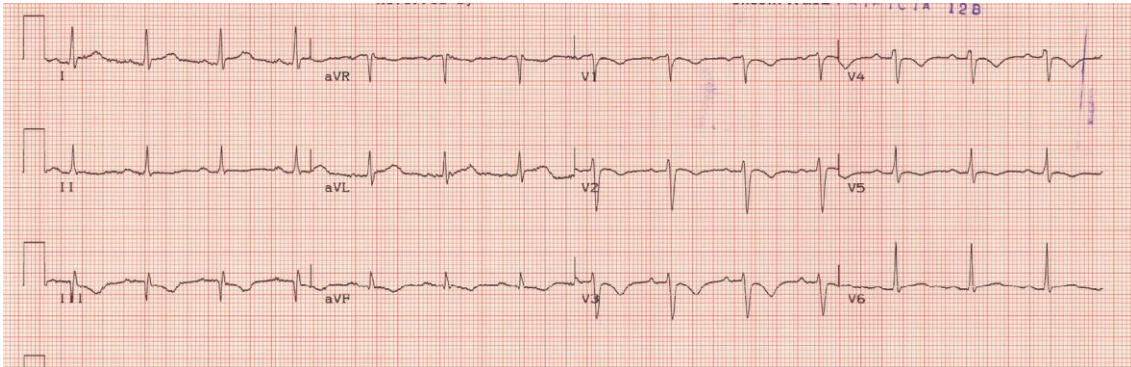
Debido a sus prestaciones, las determinaciones de dímero D por técnicas ELISA presentan un interés sobretodo y particularmente en el diagnóstico de exclusión de la enfermedad tromboembólica venosa.^{32,33} Su utilidad clínica en este tipo de diagnóstico se fundamenta por la reducción significativa del número de pruebas invasivas necesarias, y, por una sensible disminución del coste total de la investigación.³⁴

Una concentración de dímero D inferior a un umbral determinado por estudios clínicos rigurosos, asociado a una prueba de probabilidad clínica, permite excluir la presencia de una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar en pacientes no hospitalizados con alguna de estas sospechas.^{35,36}

- **Electrocardiograma**

Las anomalías básicas incluyen taquicardia sinusal; fibrilación o flutter auricular de nueva presentación y las alteraciones clásicas consistentes en aparición de una onda S en la derivación I, una onda Q en la derivación III y una T invertida también en la derivación III. El eje del QRS suele ser superior a 90 grados y la inversión de la onda T de V₁ a V₄, quizás el cambio más común pero menos conocido, refleja una sobrecarga ventricular derecha. Sin embargo el electrocardiograma suele ser completamente normal en gente joven y sana.^{1,27}

Figura 3. El electrocardiograma muestra un patrón S_I, Q_{III}, T_{III}, así como inversión de la onda T en III, aVF, y de V1 a V4 típico de sobrecarga ventricular derecha.



- **Técnicas de imagen no invasivas :**

- **Radiografía de tórax**

Una radiografía de tórax normal o casi normal en un paciente con disnea puede sugerir una EP.³⁷ Las anomalías más frecuentes son el derrame pleural, la elevación del hemidiafragma la presencia de atelectasias y/o infiltrados parenquimatosos, la oligoemia focal (signo de Westermark), una densidad periférica en forma de cuña encima del diafragma (joroba de Hampton), o una arteria pulmonar descendente de mayor tamaño (signo de Palla).³⁸

Figura 4. Radiografía de tórax en la que se aprecia engrosamiento del hilio derecho y a nivel de la base pulmonar derecha la famosa joroba de Hampton en un paciente con EP.



- **Ecografía venosa**

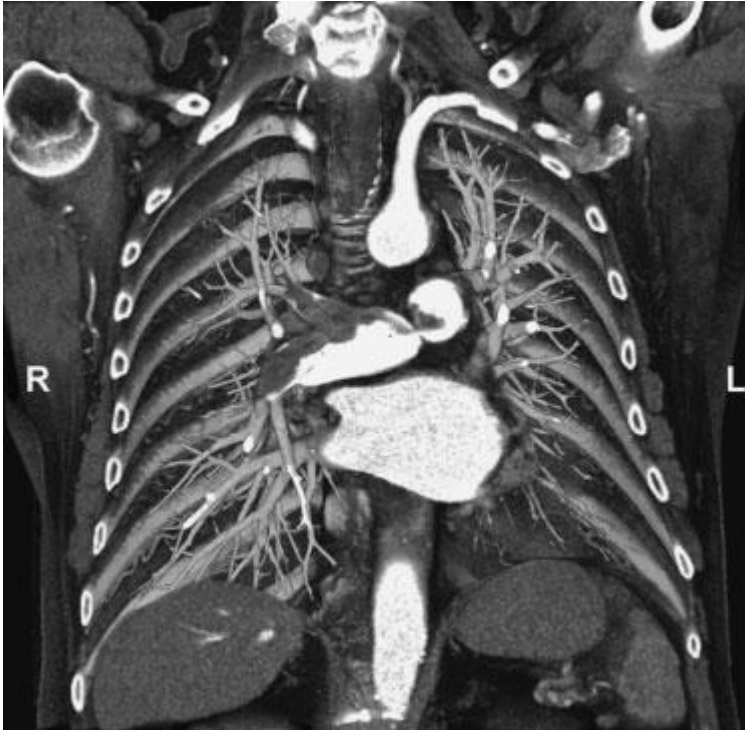
La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con sospecha de EP. La ecografía del sistema venoso profundo se basa en la pérdida de la compresibilidad venosa como criterio primario para establecer este diagnóstico. Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes que sufren una EP, no presentan signos ecográficos de TVP porque el coágulo ha embolizado de antemano al pulmón o se encuentra en las venas pélvicas, en las que la ecografía no tiene apenas rentabilidad diagnóstica. Por este motivo, un eco-Doppler de miembros

inferiores normal no permite excluir el diagnóstico de EP sobre todo si la sospecha clínica es elevada.²⁷

- **Tomografía computarizada de tórax**

La TC está siendo cada vez más usada como principal prueba de imagen en pacientes con sospecha de EP.³⁹ La tomografía computarizada (TC) de tórax con contraste intravenoso está desbancando a la gammagrafía pulmonar como principal método de imagen para el diagnóstico de EP. La TC de tórax permite diagnosticar con eficacia la embolia pulmonar central de gran tamaño. Los aparatos de TC más modernos permiten efectuar cortes múltiples de 1 mm de espesor del tórax durante una sola contención del aliento de 12 a 15 segundos, y permiten identificar trombos de localización periférica en ramas de quinto orden. Las TC helicoidales de un solo corte tienen un 90 % de especificidad, pero solo un 70 % de sensibilidad en el diagnóstico de embolia pulmonar.⁴⁰ La aparición de las TC multicorte de última generación ha permitido la excelente visualización de la arterias pulmonares subsegmentarias.⁴¹ Este desarrollo ha permitido la posibilidad de llegar al diagnóstico de embolia pulmonar, sin utilizar otras pruebas diagnósticas clásicas, como la ecografía venosa de miembros inferiores, y otras cruentas como la arteriografía pulmonar.^{42,43} Éstas y otras pruebas diagnósticas incrementan el riesgo de complicaciones e incrementan el coste sanitario.⁴⁴

Figura 5. EP aguda que afecta a las arterias pulmonares principales derecha e izquierda



- **Gammagrafía pulmonar**

Hasta hace poco tiempo la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión era la técnica más utilizada y su validez venía avalada por 2 estudios prospectivos de nivel 1.^{45,46} Detecta la ausencia de perfusión distal que la EP ha podido provocar, aunque la ausencia de perfusión puede tener también otros orígenes, como la vasoconstricción refleja o la destrucción de tabiques en áreas de enfisema. Ello explica la inespecificidad de la técnica y justifica que en su día se perfeccionara la interpretación de los resultados según unos patrones de anomalía más o menos específicos de EP.⁴⁷ En el estudio PIOPED^{iError!}

Marcador no definido. se diseñó un patrón de “alta probabilidad” que demostró tener una especificidad muy alta, pero solamente se observaba en menos de la mitad de los casos de EP y, por otra parte, en casi 3 de cada 4 casos sospechados la gammagrafía no fue diagnóstica. Los patrones de probabilidad de la gammagrafía se combinaron con la probabilidad clínica para asegurar los valores predictivos y únicamente resultó válida para el diagnóstico la gammagrafía de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta.

Se inyectan por vía intravenosa pequeños agregados de albúmina marcados por un radionucleotido emisor gamma, que quedan atrapados en el lecho capilar pulmonar. Un defecto en la gammagrafía de perfusión indica flujo de sangre ausente o reducido, debido posiblemente a una EP. La gammagrafía de ventilación, obtenida con gases radiomarcados inhalados como xenón o criptón, mejora la especificidad de la gammagrafía de perfusión. Una gammagrafía de ventilación alterada indica un pulmón anómalo no ventilado, y proporciona una explicación posible de los defectos de perfusión distintos de la EP aguda. Se define como gammagrafía con alta probabilidad de EP la que tiene más de dos defectos segmentarios de perfusión en presencia de ventilación normal.

El diagnóstico de EP es muy improbable en los pacientes con gammagrafías normales o casi normales pero, en cambio, la seguridad es de alrededor del 90 % en los pacientes con gammagrafías de alta probabilidad. Por desgracia menos de la mitad de los pacientes con EP confirmados radiológicamente

tienen una gammagrafía de alta probabilidad. Es importante destacar que hasta el 40 % de los pacientes con sospecha clínica elevada de EP y gammagrafía de baja probabilidad tienen EP en la angiografía.⁴⁶

En la actualidad y tras la aparición del estudio PIOPED II, es una prueba cada vez menos usada en nuestro medio a expensas de las nuevas generaciones de TC multicorte.⁴⁷ Fundamentalmente se utiliza en hospitales que no disponen de esta última prueba y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal.

- **Resonancia magnética (RM):**

En la RM con contraste se emplea gadolinio, que a diferencia del contraste yodado de la TC no es nefrotóxico. Además el riesgo de que ocurra una reacción alérgica al gadolinio es muy bajo, y no se utiliza radiación ionizante en este estudio. Los resultados de esta prueba son similares a los obtenidos con la TC de tórax de primera generación. En estudios de series limitadas la sensibilidad y especificidad fueron elevadas.⁴⁹ Además la RM permite valorar la función del ventrículo derecho, muy importante en esta patología. Se utiliza como prueba alternativa a la angio-TC en pacientes con antecedentes de efectos adversos a los contrastes o con insuficiencia renal. Además, esta técnica puede utilizarse para visualizar áreas venosas de difícil acceso por otras técnicas no invasivas, como la pelvis o la vena cava inferior en pacientes con EP en los que se sospecha TVP en esas localizaciones.

- **Ecocardiografía**

Más de la mitad de los pacientes con EP tendrán ecocardiogramas normales. Sin embargo esta prueba de imagen ayuda a seleccionar los pacientes graves que serían subsidiarios de tratamientos más intensivos, y permite realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades cuyo tratamiento es completamente distinto, como el infarto agudo de miocardio, disección aórtica, taponamiento cardiaco y EP con insuficiencia cardiaca congestiva. En esta última podemos encontrar el signo de McConnel, que consiste en la hipocinesia de la pared libre del ventrículo derecho con movilidad normal de la porción apical de este ventrículo. La disfunción ventricular derecha debido a EP ayuda a estratificar el riesgo, valorar el pronóstico y planear el tratamiento óptimo.⁵⁰

- **Técnicas de imagen invasivas :**

- **Arteriografía pulmonar**

La arteriografía pulmonar selectiva es el examen más específico del que se dispone para establecer el diagnóstico definitivo de EP y puede detectar émbolos de tan solo 1 a 2 mm. El diagnóstico definitivo de EP depende de la visualización de un defecto de llenado intraluminal en más de una proyección. Los signos secundarios de EP son la oclusión brusca (corte) de los vasos; la oligoemia o avascularidad segmentarias; una fase arterial prolongada con llenado lento; o vasos tortuosos con estrechamiento periférico. Se ha considerado hasta ahora la prueba “gold standard” en el diagnóstico del EP, aunque en la actualidad la TC de tórax está reemplazando a la arteriografía al

tener valores predictivos negativos similares y ser menos invasiva.⁵¹ En la era actual de la TC de tórax con contraste intravenoso, la arteriografía pulmonar se reserva para pacientes con estudios de TC inadecuados desde el punto de vista técnico, casos de estudios realizados con equipos viejos que no permitieron identificar las arterias de cuarto y quinto orden y pacientes que se someterán a intervenciones como embolectomía con catéter o trombolisis dirigida por un dispositivo de esta clase.⁴⁷

- **Flebografía con contraste :**

La ecografía venosa ha reemplazado virtualmente a la flebografía con contraste, que es costosa e incómoda, y que en ocasiones, se acompaña de alergia al contraste o flebitis. La flebografía de contraste es la prueba de referencia para el diagnóstico de la TVP en extremidades inferiores y superiores.⁵² En la actualidad, la flebografía está indicada, cuando se sospecha EP, como último recurso si no se ha llegado a un diagnóstico concluyente con pruebas de imagen para la EP y la posible TVP causante. También se realiza previamente a la implantación de un filtro en la vena cava inferior.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA INTEGRADA:

Actualmente se reconoce que una estrategia diagnóstica basada en la aplicación de criterios clínicos, niveles de dímero D plasmáticos y angio TAC torácica puede excluir con bastante fiabilidad la presencia de embolia de pulmón.⁵³

La valoración de la probabilidad clínica previa a otras pruebas complementarias, con clasificación según el riesgo clínico, es un paso inicial esencial en el abordaje diagnóstico actual de los pacientes con sospecha de EP.⁵⁴ Esta probabilidad pre-prueba se puede valorar empíricamente o utilizando sistemas de puntuación basados en una escala de decisión clínica. Las características, seguridad, validación y reproducibilidad de los distintos modelos se recogen en distintos estudios.⁵⁵ Los modelos que han sido más validados prospectivamente son la escala de Wells^{24;Error! Marcador no definido.} y la de Ginebra^{25;Error! Marcador no definido.} **(tabla 2).**

Tabla 2. Escalas de probabilidad clínica en la embolia pulmonar (EP)

Escala de Wells	Puntos
Sospecha de EP como primera posibilidad diagnóstica	3
Signos de TVP	3
EP o TVP previas	1,5
FC > 100 lat/min	1,5
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5
Cáncer tratado en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1
<i>Probabilidad clínica</i>	
Baja	<2
Intermedia	2-6
Alta	>6
Improbable	≤4
Probable	>4

Escala de Ginebra	Puntos
Cirugía reciente	3
EP o TVP previas	2
PaO ₂ (mmHg)	
< 48,7	4
48,7-59,9	3
60-71,2	2
71,3-82,4	1
PaCO ₂ (mmHg)	
< 36	2
36-38,9	1
Edad (años)	
≥80	2
60-79	1
FC > 100 lat/min	1
Atelectasias	1
Elevación del hemidiafragma	1
Probabilidad clínica	
Baja	0-4
Intermedia	5-8
Alta	≥9

La escala de Wells consiste en 7 variables ponderadas, es reproducible y se ha validado tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados. Esta escala gradúa la probabilidad clínica en baja, moderada y alta, aunque algunos análisis retrospectivos sugieren que la utilidad clínica de la escala de Wells podría verse aumentada usando dos, en lugar de tres, categorías de probabilidad clínica. De esta forma se clasifican los pacientes según se considere probabilidad clínica alta de EP o probabilidad baja.²⁴ El hecho de incluir una variable subjetiva como la valoración clínica de que la EP sea la primera posibilidad diagnóstica y que esté fuertemente puntuada ha generado controversia. En la actualidad es la escala de más fácil aplicación, así como la más extendida.²¹

La escala de Ginebra, por su parte, contiene 7 variables objetivas, también es reproducible y ha sido validada en el área de urgencias. Aunque es aplicable en la práctica clínica diaria, tiene el inconveniente de conferir un peso importante a la gasometría arterial, que muchas veces está artefactada por diversas razones y que como se demostró en el estudio PIOPED carece de utilidad diagnóstica en los pacientes con sospecha de embolia pulmonar.²⁸ Al comparar ambas escalas no se han observado diferencias significativas.⁵⁶

Existen otros modelos, entre los que cabe citar el de Kline et al.,⁵⁷ que no gradúa la probabilidad clínica sino que discrimina entre tener o no tener alto riesgo de EP y que se encuentra pendiente de validación prospectiva. El modelo de Miniati et al.⁵⁸ contiene 15 variables ponderadas a través de un

complejo sistema de cálculo, que gradúan la probabilidad clínica en baja, moderada, moderadamente alta y muy alta y, al igual que la anterior, está pendiente de validación.

En nuestro trabajo emplearemos la escala de Wells al ser la más validada y la más sencilla para este tipo de estudios.^{59,60}

El **dímero D** se ha convertido en los últimos tiempos en una prueba fundamental en el diagnóstico de EP mejorando la eficacia y rentabilidad de las estrategias no invasivas cuando se combina con la probabilidad clínica pre-prueba.⁶¹

La fibrina, el principal componente de un trombo, se forma por la activación del sistema de coagulación, mientras que la activación del sistema fibrinolítico conduce a la disolución del coagulo de fibrina. Los productos resultantes de la degradación de la fibrina constituyen un grupo heterogéneo de moléculas que se caracterizan por la presencia de múltiples dominios D reticulados (dímero D). El dímero D es un biomarcador directo de la fibrinólisis (generación de plasmina) y un marcador indirecto de la coagulación (generación de trombina). La vida media del dímero D es de aproximadamente ocho horas y se puede medir en plasma mediante inmunoensayos basados en anticuerpos monoclonales reactivos contra epítomos del dímero D.⁶² Los niveles de dímero D se encuentran elevados en muchos estados en los que el sistema de coagulación está activado, como cirugías, traumatismos, infecciones,

inflamación, embarazo, coagulación intravascular diseminada (CID) y trombosis.⁶¹

Debido a la activación simultánea de la fibrinólisis, los niveles de dímero D se elevan en presencia de grandes trombos que obstruyen la circulación en pacientes sintomáticos con ETEV. No obstante, la activación de la coagulación y la posterior fibrinólisis también se produce en varios trastornos sin que se produzca un trombo que obstruya completamente la luz vascular. En consecuencia, el dímero D no es un marcador específico de ETEV, ya que sus niveles también pueden aumentar en otras situaciones como el cáncer o una cirugía reciente. Asimismo, también se encuentran en niveles elevados en ancianos y durante el embarazo.⁶¹

Por lo tanto, un resultado positivo en la prueba del dímero D por sí solo no confirma la presencia de ETEV. No obstante, cuando se realiza una prueba de alta sensibilidad, se observan niveles elevados de dímero D en casi todos los pacientes con ETEV aguda. Por esta razón, resulta muy poco probable que un paciente con niveles normales de dímero D en plasma (es decir, por debajo de un valor de corte previamente definido) presente TVP o EP. Por consiguiente, la utilidad de esta prueba reside en su capacidad para excluir de un modo seguro la presencia de ETEV debido a su elevado valor predictivo negativo (VPN).⁶³

En este sentido, se ha demostrado en estudios prospectivos que la prueba de dímero D, combinada con la valoración de la probabilidad clínica, permite la exclusión rápida y segura de EP en el 20-40% de los pacientes ambulatorios con sospecha de presentar este trastorno.^{24,64,65}

Todo esto supone dos ventajas importantes para el sistema de atención sanitaria. Por una parte permite un ahorro de costes para el hospital, puesto que evita la realización de procedimientos de imagen y tratamientos innecesarios, además de reducir la duración de la estancia hospitalaria o la necesidad de transferencia a otro centro. Por otro lado, mejora la comodidad del paciente, evitando el riesgo asociado a los procedimientos invasivos, así como las complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento con anticoagulantes.

Dado que el dímero D no es un parámetro analítico estándar y los resultados dependen del ensayo que se emplee, es necesario que los facultativos conozcan el rendimiento diagnóstico de la prueba que se utilice en su centro.⁶⁶

Los ensayos de dímero D normalmente se correlacionan, pero los resultados no son necesariamente idénticos a causa de las diferencias en la reactividad de los anticuerpos, la sensibilidad analítica, el material calibrador y las unidades de medida.⁶⁷ Esto significa que cada prueba de dímero D posee su propio intervalo normal típico y valores de corte y requiere su propia validación antes de que se pueda introducir en la práctica clínica para la exclusión de ETEV.⁶⁶

La selección del ensayo de dímero D más adecuado para la exclusión de ETEV implica una valoración de los criterios de funcionamiento analítico, operativo y clínico. La selección y validación del ensayo de dímero D más adecuado es un proceso de 3 pasos: ⁶⁸

1. Cualificación técnica y operativa de la prueba

Para la medición de los niveles de plasma de dímero D se pueden distinguir 3 métodos de detección principales: ELISA, aglutinación con partículas de látex y aglutinación de sangre total.⁶² En función del método, el resultado es cualitativo, semicuantitativo o cuantitativo. Los métodos pueden ser manuales o automáticos y difieren en el tiempo de obtención del resultado (TAT). Recientemente se han desarrollado técnicas inmunoturbidimétricas (STA Liatest D-Di, IL test D-Dimer, MDA D-dimer, Turbiquant, y otras), que permiten una estimación cuantitativa y que representan la segunda generación de las técnicas de aglutinación de látex. Los métodos de inmunofiltración e inmunoturbidimétricos combinan las ventajas de las propiedades del ELISA con la velocidad en la obtención de resultados de las de aglutinación.⁶⁹

Para el tratamiento de los pacientes ambulatorios con sospecha de EP en urgencias se da preferencia a los sistemas cuantitativos independientes del observador con un TAT corto y el menor coeficiente de variación (CV) en el punto de corte. Un ELISA cuantitativo y automático rápido cumple estos requisitos.

2. Selección del punto de corte óptimo; estudio de precisión frente al método de referencia.

El nivel de dímero D discriminante óptimo para la exclusión de EP (punto de corte) tiene que ser determinado mediante un estudio observacional, prospectivo y ciego en la población diana (es decir, pacientes ambulatorios con sospecha de EP). La presencia o ausencia de EP se confirma con los métodos de referencia aceptados como el eco-Doppler o la TC multicorte. El punto de corte óptimo y la sensibilidad correspondiente (verdaderos positivos) y especificidad (verdaderos negativos) se determinan mediante métodos estadísticos estándar. La sensibilidad determina la seguridad del ensayo de dímero D para la exclusión de EP, y debe ser cercana al 100% para minimizar el número de falsos negativos (es decir, garantizar un VPN elevado). No obstante el VPN no solo depende de la sensibilidad del ensayo, sino también de la prevalencia de la enfermedad: cuanta más alta es la prevalencia de EP previa a la prueba, menor es el VPN. En consecuencia, incluso un ensayo de dímero D altamente sensible puede no descartar de un modo seguro EP en pacientes con una probabilidad clínica elevada.⁷⁰ Por tanto, el dímero D no debe utilizarse de una forma indiscriminada para la exclusión de EP y necesita combinarse con la valoración de la probabilidad clínica pre-prueba.⁷¹ La especificidad determina la utilidad clínica del ensayo, es decir la proporción de pacientes en una población con sospecha que está por debajo del punto de corte y potencialmente puede excluirse, siempre que la probabilidad pre-prueba sea baja o moderada. En pacientes ambulatorios, la especificidad de los ensayos de dímero D altamente sensibles normalmente es de alrededor del

40% (es decir, un 60% de falsos positivos). Esto significa que en una población de pacientes ambulatorios típica, con una prevalencia de ETEV del 20%, alrededor de 1/3 de ellos se pueden excluir con un ensayo de alta sensibilidad.⁷² Dado que la especificidad es muy inferior en ancianos, mujeres embarazadas, pacientes con cáncer y pacientes hospitalizados, el dímero D posee una utilidad limitada para la exclusión de EP en estas poblaciones.⁷³

3. Estudio prospectivo de tratamiento clínico (estudio de resultados)

Una vez que se ha seleccionado la prueba de dímero D en función de sus méritos técnicos y operativos y criterios de precisión, su utilidad real para la exclusión de EP en términos de seguridad (índice de episodios trombóticos en el seguimiento) y eficacia (disminución de la necesidad de pruebas de imagen) debe demostrarse en la práctica asistencial. Esto requiere un estudio prospectivo de resultados clínicos en el que se suspendan las pruebas diagnósticas de imagen y el tratamiento anticoagulante en pacientes con sospecha de EP que tengan una probabilidad pre-prueba baja o moderada y un resultado normal en el ensayo del dímero D.⁷² En pacientes excluidos se requiere un seguimiento sistemático de 3 meses para permitir la detección de episodios trombóticos retrasados y establecer el verdadero rendimiento diagnóstico de la prueba. El procedimiento de exclusión se considera seguro si el límite superior del intervalo de confianza del 95% del índice de episodios a 3 meses no supera el 3%.⁷⁴

La exclusión de EP será, pues, segura con un resultado negativo en la prueba de dímero D. No obstante, existe un número de restricciones que deben tenerse en cuenta. Primero, el nivel de corte recomendado que se utiliza para interpretar si el resultado es negativo debe haber sido validado de forma adecuada.^{66,73} En segundo lugar, el dímero D sólo se ha validado para la exclusión de EP en pacientes ambulatorios con sospecha de sufrir dicha afección.⁷² En pacientes hospitalizados, la precisión diagnóstica del dímero D para EP es cuestionable⁷⁵ y el rendimiento diagnóstico (proporción por debajo del punto de corte) será demasiado bajo.⁷⁶ Por último, para evitar falsos negativos, es de vital importancia interpretar cualquier resultado negativo en el contexto clínico del paciente. Esto requiere la observación adecuada de los siguientes factores relacionados con el paciente:⁷⁷

- Probabilidad clínica previa a la prueba

El dímero D no se puede utilizar como prueba única para la exclusión de EP y debe combinarse con una valoración clínica pre-prueba.^{71,72} En función de la sensibilidad del ensayo de dímero D, la exclusión debe restringirse a pacientes con una probabilidad pre-prueba baja, o se puede extender a aquellos con probabilidad moderada. El dímero D no se considera útil en pacientes con probabilidad pre-prueba elevada.⁷⁰

- Duración de los síntomas

La edad del coágulo es relevante a la hora de interpretar los resultados de la prueba, ya que el dímero D disminuye con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.⁷⁸ El efecto de la duración de los síntomas todavía no se ha

investigado sistemáticamente y, por tanto, no se pueden dar recomendaciones exactas sobre cuando el dímero D ya no es fiable para la exclusión. Se han notificado sensibilidades menores (falsos negativos) cuando el dímero D se midió de 4 a 15 días después del inicio de los síntomas.^{79,80}

- Uso previo de anticoagulantes

Dado que no siempre se puede realizar de inmediato la prueba del dímero D y otras pruebas objetivas, los pacientes con sospecha de EP a menudo reciben una dosis inicial de heparina. Esta práctica puede dar resultados falsos negativos porque el dímero D disminuye en aproximadamente un 25% en las 24 horas siguientes a la inyección de heparina.⁸¹ Por tanto, el resultado del dímero D obtenido de sangre extraída después de iniciar el tratamiento con heparina, deberá interpretarse con precaución. Los niveles de dímero D también disminuyen con los antagonistas de la vitamina K.⁸²

La importancia de la sensibilidad del dímero D con respecto a la localización del coágulo ha sido tema de controversia. El dímero D posee una sensibilidad inferior para los coágulos más pequeños en la TVP distal⁸³ y EP subsegmentaria.⁸⁴ Sin embargo, pasar por alto coágulos distales pequeños se considera de poca importancia debido a la incertidumbre en cuanto a la significación clínica y a la ausencia de datos sobre el beneficio del tratamiento.⁸⁵

Por otra parte, el dímero D no es específico de EP y puede presentar niveles elevados en otras muchas circunstancias como en pacientes con edad avanzada, embarazo, cáncer, enfermedad arterial (arteriopatía periférica, enfermedad de la arterias coronarias, ictus), coagulación intravascular diseminada (CID), hepatopatía, infección e inflamación. Por tanto, un resultado positivo en la prueba del dímero D no se puede utilizar para diagnosticar EP y son necesarias pruebas de imagen objetivas adicionales para confirmar la presencia de un trombo.

La implicación de esta conducta diagnóstica es que la especificidad del dímero D para EP (es decir, la proporción de resultados negativos en pacientes sin EP) no alcanza el 100%. La especificidad de dímero D para EP depende del método utilizado y muestra una relación inversa con la sensibilidad. La especificidad varía del 40-50% para los ensayos cuantitativos de alta sensibilidad hasta aproximadamente un 70% en los cualitativos y semicuantitativos de baja sensibilidad.⁸⁶ La especificidad es pues un determinante de la utilidad clínica del dímero D para la exclusión de EP.⁷⁶

En ocasiones surgen dudas sobre la utilización del dímero D para la exclusión de EP en subgrupos de pacientes ambulatorios con estados tales como el embarazo, cáncer, ETEV previa o ancianos.

- Embarazo

El embarazo normal causa un incremento progresivo de los niveles de dímero D circulantes, que llegan al máximo en el momento del parto y disminuyen de

forma gradual en las 4 semanas posteriores.⁸⁷ Los valores de dímero D aumentan cada trimestre, de modo que solo el 50% y el 25% de las mujeres se encuentran por debajo del punto de corte habitual en el 1º y 2º trimestre respectivamente. El dímero D no es útil para descartar EP en el tercer trimestre y el periodo inmediato posterior al parto. Dada la utilidad limitada y la carencia de estudios de validación adecuados, el ensayo del dímero D no forma parte de las recomendaciones recientemente publicadas sobre las pruebas diagnósticas en mujeres embarazadas con sospecha clínica de EP,⁸⁸ aunque se están empezando a utilizar en algunas guías.⁸⁹ Se necesitan más estudios, algunos ya en proceso⁹⁰ para poder aplicar la misma estrategia diagnóstica en pacientes embarazadas.

- Cáncer

El cáncer es una causa habitual de ETEV y se ha demostrado que se produce en el 10-14% de los pacientes ambulatorios en los que se sospecha.⁹¹ En estos estudios la prevalencia de ETEV en los subgrupos con cáncer fue , de media, 1,5 veces mayor en comparación con los pacientes sin cáncer. La combinación de dímero D y la valoración de la probabilidad clínica pre-prueba parece ser segura para descartar EP⁹¹ en pacientes ambulatorios con cáncer y sospecha de presentar dicha afección.

- ETEV previa

Los pacientes con un primer episodio de ETEV poseen un mayor riesgo de sufrir otro.⁹² En estudios realizados en pacientes ambulatorios con sospecha de

EP se observaron episodios previos en el 14%⁹¹ y el 20%⁹³ de la cohorte total. Los niveles de dímero D siguen elevados en muchos pacientes después de la finalización del ciclo de anticoagulantes estándar para un primer episodio de ETEV. Esto puede limitar la utilidad clínica del dímero D para la exclusión de EP recurrente. El análisis por subgrupos de estudios prospectivos de resultados con un número elevado de pacientes con sospecha de EP ha demostrado que un resultado negativo en la prueba del dímero D permite la exclusión segura de un episodio recurrente, aunque con un índice de exclusión 2 veces menor.^{91,93}

- Pacientes ancianos (>70 años)

Tanto los niveles de dímero D como la prevalencia de ETEV se incrementan con la edad, lo que puede afectar a la utilidad clínica de la prueba del dímero D en ancianos.⁹⁴ El análisis por subgrupos de estudio en pacientes ambulatorios ha mostrado que la combinación de la probabilidad clínica pre-prueba y la prueba del dímero D permite la exclusión segura en ancianos, aunque con una eficacia mucho menor.^{94,95}

A pesar de los datos prometedores obtenidos en estudios observacionales prospectivos,^{96,97} todavía no puede utilizarse el dímero D para guiar la duración de la anticoagulación.⁹⁸ La duración óptima de la anticoagulación es incierta, en particular en pacientes con un primer episodio de EP idiopática. El riesgo de recurrencia es mayor en los primeros 6-12 meses, pero disminuye gradualmente después. El beneficio de una duración prolongada de la

anticoagulación puede contrarrestarse por un incremento de hemorragias. Por tanto, es importante encontrar a los pacientes en los que se pueda utilizar una anticoagulación prolongada en función de indicadores predictivos de un mayor riesgo. El dímero D está emergiendo como un prometedor factor predictor del riesgo de recurrencia de EP, de un modo más notable para identificar pacientes con riesgo bajo.^{96,97} No obstante se necesitan estudios adicionales antes de que se pueda introducir en la práctica clínica para estimar la duración de la anticoagulación. Entre los parámetros clínicos se incluyen el momento de la medición (durante la anticoagulación o después de la retirada de la misma),⁹⁹ el punto de corte óptimo¹⁰⁰ y el efecto de otros predictores de riesgo tales como el sexo.¹⁰¹ Se están realizando estudios para abordar estos aspectos y definir una norma de predicción del riesgo óptima para seleccionar pacientes de riesgo bajo a los que se pueda retirar la anticoagulación tras el ciclo estándar de 6 meses.

Por otra parte, la **tomografía computarizada de tórax (TC)**, como ya dijimos anteriormente, se está usando cada vez más como técnica de imagen de referencia en pacientes con sospecha de EP.¹⁰² La aparición de una nueva generación de TC multidetectoras ha permitido la mejor visualización de arterias segmentarias y subsegmentarias pulmonares que eran peor valoradas por las TC de un solo detector.^{41,42}

Figura 6. El TC muestra EP bilateral en ambas arterias pulmonares



Este desarrollo ha permitido la posibilidad de llegar al diagnóstico de embolia pulmonar de una forma segura, desbancando a otras técnicas diagnósticas clásicas, como la gammagrafía de ventilación-perfusión, la ecografía venosa de miembros inferiores, y otras cruentas como la angiografía pulmonar.⁴²

En un estudio realizado por Quiroz et al. se realizó una revisión sistemática para calcular la validez de la TC helicoidal en la sospecha de enfermedad tromboembólica venosa. La razón de probabilidad negativa para ETEV después de una TC negativa fue del 0,07 (IC 95%, 0,05-0,11), y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 99,1% (IC 95%, 98,7-99,5%). La razón de probabilidad negativa de ETEV después de la TC de un solo corte fue de 0.08 (IC 95%, 0,05-0,13), y después de una TC multicorte 0,15 (IC 95%, 0.05-0,43). No se observaron riesgos dependientes de la variedad de TC utilizada. La

conclusión de este estudio, que ha servido de referencias para los siguientes fue que la validez clínica de la TC helicoidal en la sospecha de ETEV es similar a la descrita con la angiografía pulmonar convencional.¹⁰³ El estudio PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) es un estudio prospectivo multicéntrico sobre la validez de la TC multicorte sólo y combinado venografía por tomografía computarizada para el diagnóstico de EP. Se incluyeron 824 pacientes a los que se realizó TC multicorte ante la sospecha de EP. La sensibilidad de la TC fue del 83%, y la especificidad del 96%. El VPP fue del 96 % con alta o baja probabilidad clínica, del 92% en pacientes con probabilidad clínica intermedia, y no fue diagnóstico cuando no se estableció una probabilidad clínica de padecer EP. La venografía por tomografía computarizada fue inconcluyente en 87 de 824 pacientes, por la pobre calidad de imagen. La sensibilidad fue del 90%, y la especificidad del 95%. La sensibilidad de la venografía por TC es más alta que con la TC normal, pero las especificidades son similares. El valor predictivo de ambas pruebas es alto en función de la probabilidad clínica.⁴⁷ Muchos otros estudios han valorado la validez clínica de la TC en la evaluación de pacientes con sospecha de EP.¹⁰⁴ Nuestro grupo en varios estudios previos y en el actual, ha tratado también de demostrar esta validez clínica, realizando un estudio prospectivo sobre una serie de pacientes con sospecha clínica de EP atendidos en la urgencia de nuestro hospital, a los que tras un resultado negativo de la TC se les retiró la anticoagulación, realizando un seguimiento a 3 meses de dichos pacientes y obteniendo resultados similares a los anteriores, concluyendo en todos ellos que la estrategia de suspender la anticoagulación

en pacientes con sospecha de EP, con un resultado negativo de la TC parece ser segura en nuestro medio.^{105,106}

En los pacientes que no padecen EP, las imágenes del parénquima pulmonar permiten además establecer diagnósticos alternativos no encontrados en las radiografías de tórax que explican los signos y síntomas de presentación, como neumonías, tumores, enfisemas, patología aórtica u otros procesos.^{107,108} En este sentido nuestro grupo también ha realizado dentro de este estudio un análisis de los distintos diagnósticos alternativos obtenidos a través de la TC helicoidal, cuyos resultados se expondrán más adelante.

La TC tóraca multidetectora se ha convertido pues en la actualidad en la técnica de imagen de referencia en pacientes en los que se sospecha EP en nuestro medio.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Una estrategia diagnóstica basada en la aplicación de criterios clínicos, niveles de dímero D plasmático y angio TC torácica puede excluir con seguridad la presencia de embolia de pulmón en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias de nuestro centro.

La aplicación de criterios clínicos junto con la determinación de los niveles plasmáticos de dímero D podría identificar un subgrupo de pacientes con baja probabilidad de embolia de pulmón obviando la necesidad de realizar una angio TC torácica.

OBJETIVOS

1. Objetivos principales:

1.1. Determinar el valor diagnóstico del dímero D cuantitativo rápido solo y en combinación con la probabilidad clínica para la exclusión de embolia pulmonar en nuestro medio.

1.2. Validar un protocolo diagnóstico de embolia pulmonar en el Servicio de Urgencias aplicando probabilidad clínica (según Wells), dímero D y angioTC torácica, que optimizará el abordaje diagnóstico de esta patología para el personal facultativo.

1.3. Se realizará un modelo de aproximación de coste-eficacia de una estrategia diagnóstica que incluya probabilidad clínica (según los criterios de Wells), dímero D por ELISA y angio TC torácica, comparada con la estrategia diagnóstica que actualmente existe en nuestro centro basada en la impresión clínica y angio TC torácica.

2. Objetivos secundarios

2.1. Determinar el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos venosos o muerte relacionada con éstos, a los 3 meses de la valoración inicial, en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias por sospecha de embolia pulmonar, en los que se descarte este diagnóstico aplicando una estrategia basada en criterios clínicos y angio TC torácica negativa, siendo dados de alta sin tratamiento anticoagulante.

2.2. Realizar un análisis de los distintos diagnósticos alternativos obtenidos a través de la TC helicoidal en pacientes en los que se ha descartado EP.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y analítico para evaluar un algoritmo diagnóstico consistente en la aplicación de unos criterios de probabilidad clínica, la medición del dímero D en plasma y la realización de una angio TC tórax en pacientes que acuden a urgencias con sospecha de EP. Se realizó un seguimiento a 3 meses de los pacientes en los que se descartó dicha patología.

2. PACIENTES

El tamaño muestral se calculó en base al objetivo principal del estudio. Basados en los datos reportados en varias citas bibliográficas, para una sensibilidad del 90%, una diferencia máxima con la sensibilidad en población del 5% (0.05) y un intervalo de confianza del 95% se precisaron 241 sujetos.

Se incluyeron 241 pacientes que acudieron a urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias con sospecha clínica de EP entre mayo del 2007 y diciembre del 2008, calculándose la prevalencia de EP en nuestra serie.

Se consideró el diagnóstico de EP si ésta se detectaba en la TC realizada en urgencias o si se detectaba durante los tres meses de seguimiento por cualquier método de imagen o autopsia según los casos.

Se determinó la presencia de EP en el servicio de urgencias y durante los tres meses posteriores a la inclusión de los pacientes en el estudio. El seguimiento se realizó telefónicamente, así como revisando las historias clínicas en caso de ingreso hospitalario o atención en urgencias. A los pacientes dados de alta se le instruyó a acudir a urgencias en caso de aparición de determinados signos y síntomas. En caso de muerte, la información se obtuvo de la revisión de la historia clínica o en su caso del resultado de la autopsia.

Los criterios de exclusión fueron el tratamiento con dosis terapéuticas de anticoagulantes orales o heparina de bajo peso molecular, embarazo, imposibilidad de posterior seguimiento del paciente, edad menor de 18 años, alergia a contraste intravenoso, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), razones logísticas (problemas técnicos con el TC, pacientes demasiado enfermos para realizar el TC), o inestabilidad hemodinámica.

El estudio clínico fue aprobado por el comité de ensayos clínicos y estuvo financiado por la Fundación de Investigación de nuestro hospital (Referencia FIB-PI/1010061/J. Flores Segovia). Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes. En el apéndice 1 y 2 se muestran el consentimiento informado del paciente y la hoja de recogida de datos.

3. PROBABILIDAD CLÍNICA PRE-PRUEBA Y DETERMINACIÓN DE DÍMERO D

Los pacientes con sospecha clínica de EP fueron evaluados por un médico de urgencias siendo clasificados en función de la probabilidad clínica de padecer EP, según la escala de Wells, en pacientes de baja (< 2 puntos), moderada (2-6 puntos) o alta probabilidad (> 6 puntos). También se calculó la escala modificada de Wells que divide a los pacientes según la probabilidad alta (>4) o baja (≤ 4) de padecer EP.

Durante la realización del estudio nuestro centro disponía de un dímero D de aglutinación por látex, que como ya dijimos previamente tiene una sensibilidad baja, y que no permite descartar con seguridad EP en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada. Se procedió pues a congelar una muestra de plasma para su posterior análisis mediante el VIDAS D-dimer Exclusion (Biomérieux, Marcy L'Étoile, France). La muestra de sangre se recogió por venopunción limpia, respetando la relación entre los volúmenes de anticoagulante y la sangre extraída. Posteriormente se separó lo más rápidamente posible el plasma por centrifugación durante 15 minutos a 3000 revoluciones por minuto (rpm) y se decantó en un tubo de Eppendorf. Se procedió a congelar las muestras a -80°C hasta su posterior análisis. Para ello se descongeló la muestra a 37°C de forma rápida para su valoración inmediata tras la descongelación. El principio de valoración de esta prueba asocia al método inmunoenzimático tipo *sandwich* en 2 etapas, una detección final por fluorescencia (ELFA). Posee un cono (SPR®) de un solo uso que sirve a la vez de fase sólida, con un anticuerpo monoclonal anti-FbDP adsorbido en su

superficie, y de sistema de pipeteo. El resto de los reactivos de la reacción inmunológica están listos para el uso y previamente repartidos en el cartucho. Todas las etapas de la prueba se realizan automáticamente por el sistema. Están constituidas por una sucesión de ciclos de aspiración/expulsión del medio de reacción.

En una primera etapa, la muestra es tomada y después transferida al pocillo que contiene un anticuerpo monoclonal anti-FbDP marcado con fosfatasa alcalina. La mezcla muestra/conjugado es aspirada y expulsada varias veces del cono con el fin de aumentar la velocidad de reacción. Esta operación permite al antígeno unirse por una parte a las inmunoglobulinas fijadas en el cono y por otra, al conjugado formando así un *sandwich*.

Durante una segunda etapa, se realiza una saturación de los sitios del antígeno que permanecen libres por aspiración y expulsión del conjugado contenido en el quinto pocillo del cartucho. Las etapas de lavado eliminan los compuestos no unidos.

Se efectúan a continuación y sucesivamente dos etapas de revelado. En cada etapa, el substrato (4-Metil-umbeliferil fosfato) es aspirado y después expulsado del cono; el enzima del conjugado cataliza la reacción de hidrólisis de este substrato en un producto (4-Metil-umbeliferona) cuya fluorescencia emitida es medida a 450 nm. El valor de la señal de fluorescencia es proporcional a la concentración del antígeno presente en la muestra.

Al finalizar la determinación, los resultados son calculados automáticamente por el sistema respecto a dos curvas de calibración memorizadas correspondientes a dos etapas de revelado. Una señal umbral genera la elección de la curva de calibración a utilizar para cada muestra. Después se imprimen los resultados.

Una concentración de dímero D menor de 500 ng/ml fue definida como normal (negativo).⁶¹

4. EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Dada la no disponibilidad del dímero D ELISA en nuestro centro en el momento de la inclusión en el estudio, todos los pacientes con sospecha de EP fueron sometidos a una TC torácica. En la **figura 7** se observa el algoritmo diagnóstico inicial utilizado en este estudio.

La tomografía computarizada fue realizada usando un sistema de TC de 16 multidetectores (TCMC 16 detectores LightSpeed Plus GE MS). Los parámetros de la TC fueron pitch 1,375, con 1,25mm de intervalo de reconstrucción y 120Kv/220 mAs y un tiempo de rotación de 0,5 segundos. Asimismo, la bomba de inyección de contraste utilizada fue una bomba Medrad modelo Stellant con inyección bifásica de contraste y suero. Se inyectaron 130 ml de contraste yodado de baja osmolaridad diluidos en 20 ml de suero salino fisiológico a 4 ml/sg.

Se realizó un estudio de todo el tórax, en inspiración máxima mantenida, desde bases hasta vértices pulmonares con un retraso de 25-27 segundos desde el inicio de la inyección del contraste. Las imágenes se adquirieron en 9-13 segundos de apnea. Una vez completado el estudio se envió a la estación de trabajo Advantage Windows versión 4.1, donde fueron evaluadas por radiólogos generales, para la realización del correspondiente informe.

El estudio óptimo presenta un buen relleno de contraste de todas las arterias pulmonares. El radiólogo informa de todos los signos directos de EP (defectos de repleción total o parcial en arterias pulmonares principales, lobares, segmentarias o subsegmentarias), los signos indirectos de EP (oligoemia del segmento afectado, hemorragia o infarto pulmonar, atelectasias, derrame pleural, signos de sobrecarga de cavidades cardiacas derechas) y otros hallazgos radiológicos. Todos los estudios e informes radiológicos son almacenados en un archivo digital (PACS). En casos de estudios dudosos o con dificultades técnicas el estudio fue valorado por un segundo radiólogo especialista en TC torácica. En caso de discrepancia se recurriría a un diagnóstico por consenso.

Por otra parte, en los pacientes en los que la TC fue negativa se estudiaron posibles diagnósticos alternativos en función de los hallazgos encontrados tras la realización de esta prueba en huesos, partes blandas, pleura, mediastino, sistema cardiovascular y parénquima pulmonar. Los distintos diagnósticos alternativos encontrados se dividieron en siete grupos: neumonía, insuficiencia cardiaca, EPOC, neoplasia pulmonar, derrame pleural, derrame pericárdico y

otros. El diagnóstico radiológico de neumonía se estableció en función de la aparición de consolidaciones u opacidades parenquimatosas, engrosamientos intersticiales con o sin atelectasias o adenopatías hiliares o mediastínicas. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se basó en la determinación de cardiomegalia, redistribución vascular, edema alveolar o derrame pleural sugestivo de insuficiencia cardíaca. El de EPOC se basó en un aumento de la opacidad pulmonar, reducción del número y del calibre de los vasos pulmonares y en la aparición de cambios fibrosos parenquimatosos (enfisema). La neoplasia pulmonar fue considerada ante el hallazgo de tumores pulmonares, metástasis parenquimatosas o adenopatías de tamaño significativo en pacientes con tumor primario conocido. Los diagnósticos de derrame pleural y pericárdico se establecieron tras el hallazgo de líquido a nivel del espacio pleural y pericárdico respectivamente.

El eco Doppler usado en nuestro centro es un modelo Toshiba Medical System SSA-660^a, con sonda lineal PLT-704AT de 7,5 mHz. Los tres componentes principales de la exploración venosa son las imágenes con escala de grises y el estudio Doppler duplex y Doppler color.

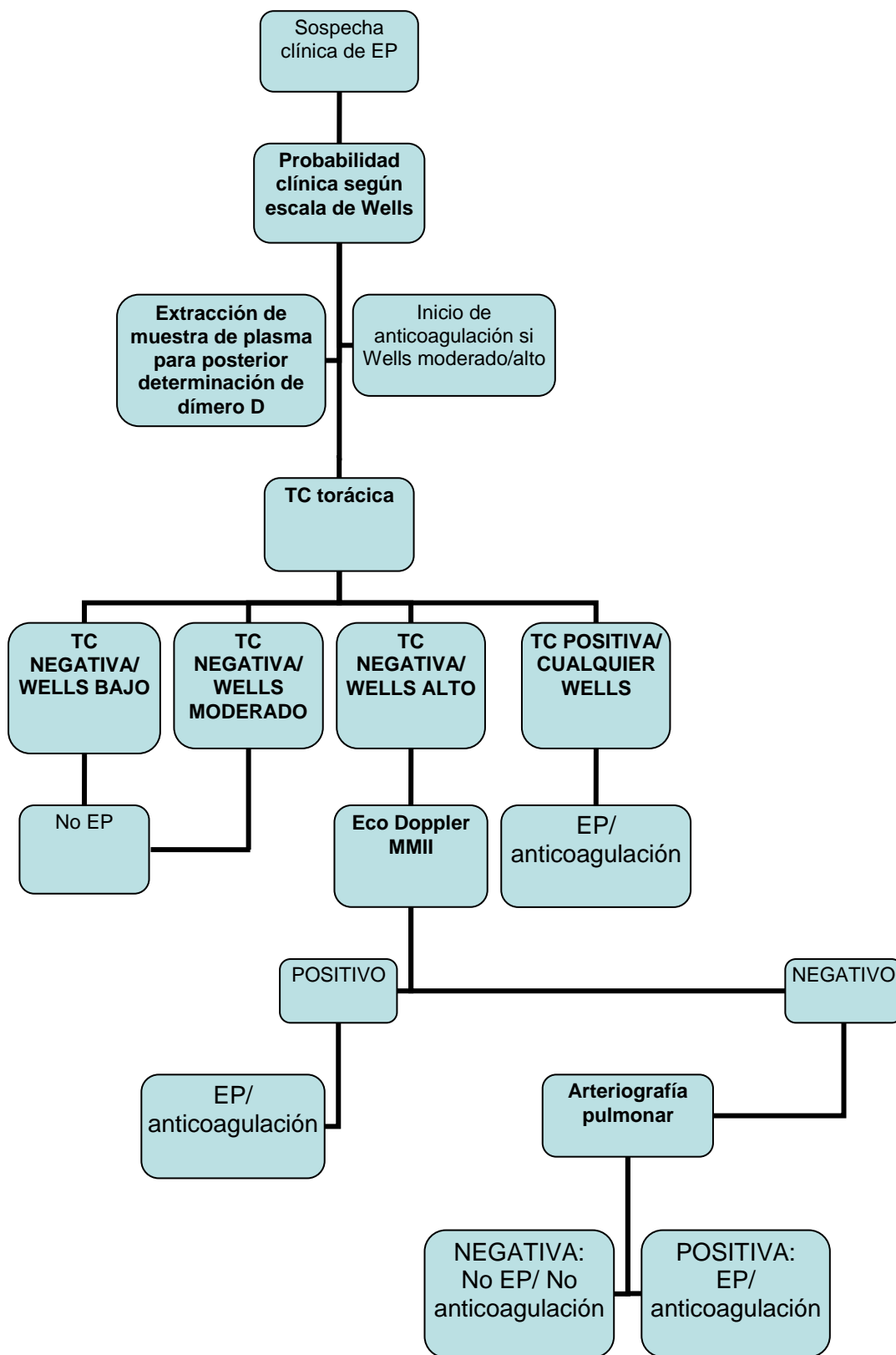
Para demostrar la permeabilidad del sistema venoso profundo se realizan distintas maniobras: 1. Compresión. Las venas normales se colapsan completamente. 2. Prueba de aumento. Se identifica el flujo venoso con Doppler color y pulsado mientras se comprime manualmente la extremidad, distalmente al punto de exploración. El aumento de flujo durante la compresión distal confirma la permeabilidad del segmento comprendido entre la mano del

ecografista y el transductor. 3. Maniobra de Valsalva. En inspiración profunda cesa el flujo venoso. Además de confirmar la competencia valvular, esta técnica sirve para verificar la permeabilidad del sistema venoso profundo en la pelvis y el abdomen.

La exploración del sistema venoso profundo de MMII incluye la vena femoral común, la unión safenofemoral, las venas femorales superficial y profunda y la vena poplítea hasta el tronco tibioperoneo.

Los pacientes diagnosticados de EP recibieron la dosis correspondiente de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o de heparina sódica, seguido de antagonistas de la vitamina K, siguiendo el protocolo local. En pacientes sin EP, se suspendió el tratamiento anticoagulante si éste se había iniciado.

Figura 7. Algoritmo diagnóstico inicial utilizado en este estudio.



5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1. Estudio de distribución de las variables

Para determinar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal o no se realizó la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, siendo la hipótesis nula que la variable sigue una distribución gaussiana. Por tanto, cuando las variables alcanzaban un grado de significación inferior a 0,05 se rechazaba la hipótesis nula de distribución normal y en consecuencia utilizamos pruebas “no paramétricas” para su análisis estadístico. El resto de las variables con distribución normal se analizaron mediante test estadísticos “paramétricos”.

5.2. Estadística descriptiva de las variables de estudio

- Los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar.
- Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se expresan en mediana con sus rangos intercuartílicos.
- Las variables cualitativas se expresan en términos de porcentaje.

5.3. Estudio de eficacia de la prueba diagnóstica

- Eficacia de todas las variables como pruebas diagnósticas mediante sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo negativo (VPN).
- La incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los 3 meses que duró el seguimiento de los pacientes.
- El área bajo la curva fue analizado mediante el método trapezoidal -no paramétrico-. Un área bajo la curva igual o próximo a 1 indica que el test es capaz de discriminar perfectamente entre sujetos enfermos y sujetos sanos, mientras que un área bajo la curva de 0,5 indica que el test no tiene capacidad discriminadora.

5.4. Estudio de asociación entre variables cuantitativas

Para evaluar la asociación entre las variables edad y valores de dímero D se utilizó el coeficiente de correlación de *Spearman*.

5.5. Estudio de asociación entre variables cualitativas

- Se ha evaluado la asociación entre cada variable del estudio y la variable de resultado EP. Se ha considerado como variable principal el dímero D. Para este estudio esta variable está codificada como dicotómica.

- A continuación se ha buscado mediante análisis estratificado la presencia de interacción producida por otras variables, mediante la prueba de heterogeneidad de *Breslow-Day*, siendo la hipótesis nula que no hay interacción. Seguidamente, y en ausencia de interacción, se ha buscado la presencia de confusión, para lo cual se ha comparado la Odds Ratio “cruda” (OR_C) con la Odds Ratio de *Mantel-Haenszel* (OR_{MH}), considerándose presencia de confusión cuando ambas OR diferían en más de un 10%.
- Seguidamente se ha realizado el análisis multivariado de regresión logística para buscar la OR de la variable principal del estudio ajustada por las otras variables que hayan causado interacción o confusión sobre el efecto de la variable principal. La introducción de las variables se ha realizado de forma manual. En un primer modelo se incluyeron todas las variables que cumplían los criterios enunciados, constituyendo el modelo completo o “máximo”. Se utilizó el test de *Wald* como criterio de decisión de mantenimiento o retirada de una variable del modelo. A partir de éste, se ha ido retirando una a una cada variable que no resultaba significativa en el test de *Wald*, hasta llegar al modelo final, que es el que mejor ajusta. Se analizó la capacidad discriminativa del modelo mediante el área bajo la curva, así como su calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

5.6. **Precisión de las mediciones**

Se aportarán los intervalos de confianza (IC) del 95% de las estimaciones, siempre que sea posible. Para el cálculo de estos intervalos se ha empleado el método de Miettinen.

6. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una estrategia de búsqueda bibliográfica sistemática para identificar estudios relevantes utilizando la base de datos Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>. La búsqueda se limitó a humanos, no haciendo restricciones en cuanto al lenguaje, año o tipo de publicación.

Además nos pusimos en contacto con el servicio de documentación de bioMérieux (Marcy l'Étoile, France) proporcionándonos las referencias de artículos y revisiones utilizadas en sus estudios.

Se buscaron los artículos más relevantes que satisficieran alguno de los siguientes criterios: 1. Pacientes consecutivos con sospecha de EP; 2. Estrategia diagnóstica basada en probabilidad clínica, dímero D y angioTC torácica; 3. Retirada de anticoagulación y no realización de otros test diagnósticos tras excluir EP mediante probabilidad clínica y dímero D; 4. Seguimiento a tres meses de pacientes en los que se descartó EP.

RESULTADOS

ESTUDIO PRELIMINAR DE VALIDEZ CLÍNICA DE LA TC TORÁCICA MULTIDETECTORA

En un estudio prospectivo previo realizado por nuestro grupo unos meses antes de iniciar este proyecto se determinó la seguridad de retirar la anticoagulación en pacientes con sospecha de EP, tras obtener un resultado negativo en la TC torácica.

En dicho estudio preliminar se estudiaron 386 pacientes consecutivos que acudieron a urgencias de nuestro centro con sospecha de EP. Los pacientes con probabilidad clínica baja o moderada según la escala de Wells y TC torácica multicorte negativa se incluyeron en el estudio. Se excluyeron los pacientes anticoagulados por otros motivos distintos a EP. Se calculó el porcentaje de pacientes con ETEV o muerte relacionada con dicha enfermedad a los tres meses de seguimiento tras la realización de la TC.

Se realizó el diagnóstico de EP en 78 pacientes (prevalencia 20,2% [intervalo de confianza (IC) 95% 16,2%-24,2%]). De los 308 pacientes en los que la angioTC torácica fue negativa 66 fueron excluidos por necesitar anticoagulación por motivos distintos a ETEV. Se realizó seguimiento durante tres meses a 242 pacientes cuyas características basales se muestran en la **tabla 3** para determinar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos o muerte relacionada con EP.

Solo un paciente presentó una EP no mortal diez días después de la TC torácica negativa (incidencia 0,41% [IC 95% -0,4-1,22%]), lo que supone un

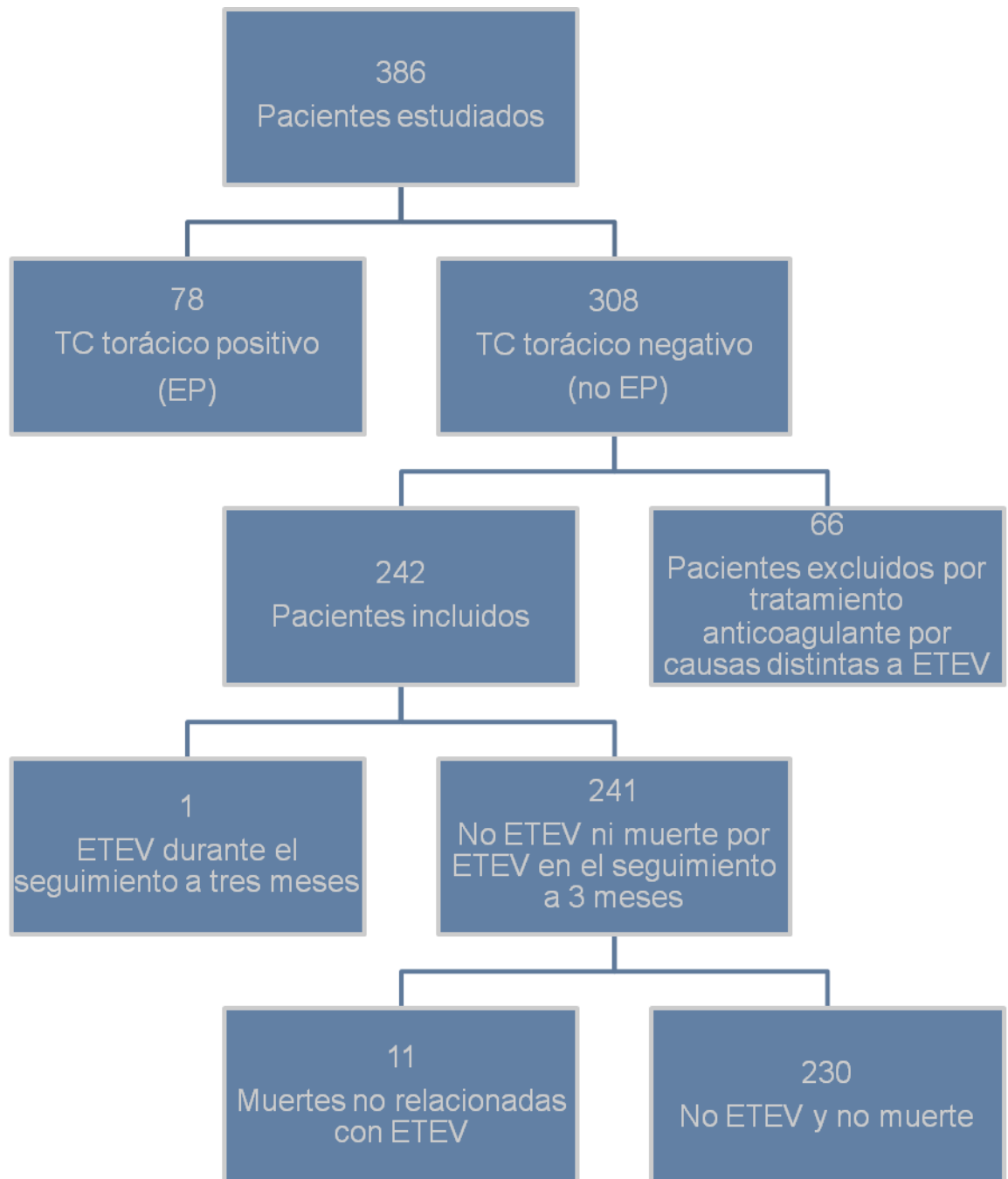
valor predictivo negativo de la TC torácica multicorte de 99,58%. Hubo 11 muertes durante el seguimiento de los pacientes (neumonía, n=5; progresión neoplasia pulmonar, n=2; síndrome constitucional, n=1; infarto agudo de miocardio, n=1; sarcoma uterino, n=1; hipertensión pulmonar severa, n=1) pero ninguna debida a ETEV (**figura 8**).

La conclusión de este estudio fue que según nuestros resultados resulta seguro retirar la anticoagulación en pacientes con sospecha de EP en los que la angioTC torácica es negativa.

Tabla 3. Características demográficas, factores de riesgo, signos y síntomas, probabilidad clínica de EP, datos de laboratorio y hallazgos electrocardiográficos.

Total pacientes	(N = 242)
Características demográficas	
Sexo femenino— n (%)	123 (50,8)
Edad ± DE	63,1 ± 18,1
Factores de riesgo— n (%)	
Antecedentes de ETEV	23 (9,5)
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	21 (8,6)
Cáncer tratado en los 6 meses previos	22 (9,0)
Trombofilia	3 (1,2)
Síntomas — n (%)	
Disnea	176 (72,7)
Dolor torácico pleurítico	116 (47,9)
Dolor torácico opresivo	36 (14,8)
Síncope	13 (5,4)
Signos — n (%)	
Taquipnea (≥ 20 respiraciones/min)	31 (12,8)
Taquicardia (> 100 latidos/min)	50 (20,7)
Fiebre	38 (15,7)
Probabilidad Clínica (Escala de Wells) — n (%)	
Baja (<2)	193 (79,7)
Moderada (2-6)	49 (20,2)
Alta (>6)	0
PaO2 — n (%)	
≥ 80 mm Hg	38 (15,7)
70–79 mm Hg	23 (9,5)
60–69 mm Hg	71 (29,3)
50–59 mm Hg	89 (36,7)
<50 mm Hg	21 (8,6)
PaCO2 — n (%)	
≥ 40 mm Hg	85 (35,1)
36–39 mm Hg	73 (30,1)
<36 mm Hg	84 (34,7)
Hallazgos electrocardiográficos — n (%)	
Taquicardia (> 100 latidos/min)	42 (17,4)
SI-QIII-TIII	10 (4,1)
Bloqueo de rama derecha	27 (11,2)
Alteraciones de la repolarización	19 (7,9)
P “pulmonale”	2 (0,8)
Datos radiológicos-n (%)	
Signos EPOC	10 (4,1)
Derrame pleural	34 (14,0)
Aumento hiliar	27 (11,1)
Infiltrados parenquimatosos	19 (7,8)
Elevación diafragmática	13 (5,3)

Figura 8. Diagrama de flujo del estudio donde se muestran los paciente incluidos en el estudio preliminar, los hallazgos de la TC torácica y los eventos tromboembólicos venosos y muertes durante el seguimiento



ESTUDIO VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA BASADA EN PROBABILIDAD CLÍNICA, VALORES DE DÍMERO D Y ANGIOTC TORÁCICA EN EL DIAGNÓSTICO DE EP

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las características demográficas, factores de riesgo, signos y síntomas, probabilidad clínica de EP, datos de laboratorio, hallazgos electrocardiográficos y radiológicos de los pacientes que acudieron a urgencias con sospecha de EP se muestran en la **tabla 4**.

1.1. Sexo y edad

Se estudiaron 241 pacientes atendidos en el servicio de urgencias con sospecha de EP, de los cuales 122 (50,6%) eran mujeres. La edad media (edad \pm DE) fue de 65,2 \pm 16,2 años.

1.2. Diagnóstico de EP

Se llegó al diagnóstico de EP tras la realización de la TC torácica en 57 pacientes [prevalencia 23,6 % (IC 95% 18,2-29,6)], descartándose en 174 (72,2%).

Hubo 10 pacientes en los que no se pudo realizar inicialmente la TC torácica multicorte por diversas razones. En un paciente (0,4%) la TC se consideró no concluyente debido a la mala realización de la técnica, por lo que ante la

sospecha clínica se decidió iniciar la anticoagulación e ingreso hospitalario. Posteriormente se realizó una arteriografía pulmonar en la que se objetivó EP. En 9 pacientes (3,7%) no se realizó TC: 3 por negarse el paciente a la realización de la prueba, 2 por solicitar alta voluntaria, 3 por insuficiencia renal, decidiéndose iniciar anticoagulación y diferir la prueba y 1 por inestabilidad clínica. En estos 9 pacientes se realizó seguimiento durante el ingreso en su caso y en los siguientes tres meses. En ningún caso se llegó al diagnóstico de EP.

Tabla 4. Características demográficas, factores de riesgo, signos y síntomas, probabilidad clínica de EP, datos de laboratorio hallazgos electrocardiográficos y radiológicos.

Total pacientes	(N = 241)
Características demográficas	
Sexo femenino— n (%)	122 (50,6)
Edad ± Desviación Estándar (DE)	65,2 ± 16,2
Factores de riesgo— n (%)	
Antecedentes de ETEV	31 (12,9)
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	34 (14,1)
Cáncer tratado en los 6 meses previos	37 (15,4)
Trombofilia	1 (0,4)
Síntomas — n (%)	
Disnea	205 (85,1)
Dolor torácico pleurítico	128 (53,1)
Dolor torácico opresivo	27 (11,2)
Síncope	20 (8,3)
Signos — n (%)	
Taquipnea (≥20 respiraciones/min)	45 (18,7)
Taquicardia (>100 latidos/min)	104 (43,2)
Fiebre	27 (11,2)
Probabilidad Clínica (Escala de Wells) — n (%)	
Baja (<2)	122 (50,6)
Moderada (2-6)	111 (46,1)
Alta (>6)	8 (3,3)
Bajo (≤4)	186 (77,1)
Alto (>4)	55 (22,8)
PaO2 — n (%)	
≥80 mm Hg	41 (17,0)
70–79 mm Hg	40 (16,5)
60–69 mm Hg	64 (26,5)
50–59 mm Hg	49 (20,3)
<50 mm Hg	24 (9,9)
PaCO2 — n (%)	
≥40 mm Hg	69 (28,6)
36–39 mm Hg	52 (21,5)
<36 mm Hg	97(40,2)
Hallazgos electrocardiográficos — n (%)	
Taquicardia (>100 latidos/min)	90 (37,3)
SI-QIII-TIII	19 (7,9)
Bloqueo de rama derecha	35 (14,5)
Alteraciones de la repolarización	8 (3,3)
P “pulmonale”	2 (0,8)
Datos radiológicos-n (%)	
Signos EPOC	11 (4,6)
Derrame pleural	33 (13,7)
Aumento hiliar	26 (10,8)
Infiltrados parenquimatosos	21 (8,7)
Elevación diafragmática	12 (5,0)

2. Comparación de características en pacientes con y sin EP

2.1. Edad, sexo y factores de riesgo

En los pacientes con diagnóstico de EP había 35 mujeres (61,4%), frente a 84 (48,3%) en el grupo de pacientes sin EP (**tabla 5**). Cuando se comparó la variable sexo en ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

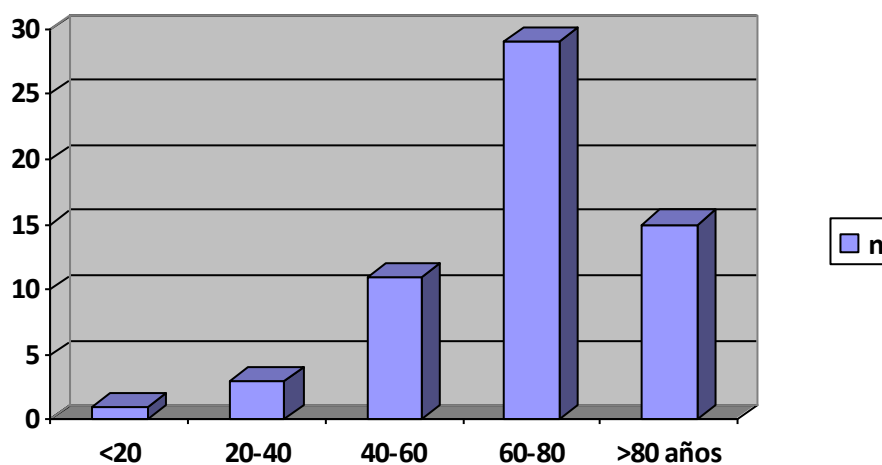
Tabla 5. Características y factores de riesgo en pacientes sin/con diagnóstico de EP

	Pacientes sin EP n=174	Pacientes con EP n=57	p	OR
Características demográficas				
Sexo femenino— n (%)	84 (48,3)	35 (61,4)	0,2	
Edad ± DE	64,2 ± 15,9	68,3 ± 16,6	0,09	
Factores de riesgo— n (%)				
Antecedentes de ETEV	17 (9,8)	12 (21,0)	0,02	2,3 (1,0-5,2)
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	23 (13,2)	10 (17,5)	0,5	
Cáncer tratado en los 6 meses previos	26 (14,9)	11 (19,2)	0,5	
Trombofilia	1 (0,6)	1 (1,7)	0,4	
Tratamiento hormonal	8 (4,5)	1 (1,7)	0,5	

Se empleó la prueba de Chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba de T de student cuando se trataba de variables cuantitativas.

La edad media ± DE de los pacientes con EP fue de 68,3 ± 16,6 años, mientras que en aquellos sin EP fue de 64,2 ± 15,9 sin encontrar diferencias significativas. En la **figura 9** se observa la distribución por edades en pacientes con EP apreciándose una mayor incidencia en el grupo de edad entre 60 y 80 año.

Figura 9. Distribución por edad en pacientes con EP



El factor de riesgo más importante entre los pacientes diagnosticados de EP fue el antecedente de ETEV previa (21,0%), siendo el doble de frecuente con respecto a los pacientes que no presentaban esta patología. Al analizar el resto de los factores de riesgo no se apreciaron diferencias significativas entre ellos. En el 38,9% de los pacientes con EP no se detectó ningún factor de riesgo frente al 56,9% en los pacientes sin EP.

2.2. Síntomas y signos

Los síntomas y signos más frecuentes entre los pacientes diagnosticados de EP fueron la disnea (85,9%) y la taquicardia (36,8%) respectivamente. De igual

manera ocurrió en aquellos sin EP donde la disnea se observó en el 86,2% de los casos y la taquicardia en el 46,0% (**tabla 6**). Cuando se compararon individualmente los síntomas y signos estudiado no se observaron diferencias estadísticamente significativas, salvo en el dolor torácico opresivo (OR = 0,2 [0,04-0,8]), más frecuente en pacientes sin EP

Tabla 6. Síntomas y signos encontrados en pacientes sin/con diagnóstico de EP

	Pacientes sin EP N=174	Pacientes con EP N=57	p	OR
Síntomas — no (%)				
Disnea	150 (86,2)	49 (85,9)	0,34	
Dolor torácico pleurítico	96 (55,2)	28 (49,1)	0,32	
Dolor torácico opresivo	23 (13,2)	2 (3,5)	0,02	0,2 (0,04-0,8)
Síncope	12 (6,9)	8 (14,0)	0,12	
Signos — n (%)				
Taquipnea (≥ 20 respiraciones/min)	31 (17,8)	12 (21,0)	0,5	
Taquicardia (> 100 latidos/min)	80 (46,0)	21 (36,8)	0,1	
Fiebre	18 (10,3)	8 (14,0)	0,5	

2.3. PARÁMETROS GASOMÉTRICOS

En el grupo de pacientes con diagnóstico de EP, sólo un 28% presentaban insuficiencia respiratoria ($pO_2 < 60$ mmHg), mientras que la mayoría de pacientes (56,1%) presentaba una pCO_2 inferior a 36 mmHg. (**tabla 7**). Cuando se compararon ambos grupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con $pCO_2 \geq 40$, siendo el doble de frecuente este valor en los pacientes que finalmente no padecieron EP, y en los sujetos con $pCO_2 < 36$ en los que el doble de los pacientes si la padecieron. No se

encontraron diferencias significativas en el resto de los distintos parámetros e intervalos gasométricos analizados cuando se compararon ambos grupos con los pacientes sin EP.

Tabla 7. Parámetros gasométricos

	Pacientes sin EP N=174	Pacientes con EP N=57	p	OR
PaO2 — no./total no. (%)				
≥80 mm Hg	28 (19,0)	12 (21,0)	0,4	
70–79 mm Hg	25 (14,3)	12 (21,0)	0,6	
60–69 mm Hg	36 (20,6)	17 (29,8)	0,4	
50–59 mm Hg	36 (20,6)	12 (21,0)	0,6	
<50 mm Hg	20 (11,4)	4 (7,0)	0,2	
PaCO2 — no./total no. (%)				
≥40 mm Hg	53 (30,4)	13 (22,8)	0,04	2,2 (1,0-4,9)
36–39 mm Hg	40 (22,9)	12 (21,0)	0,1	
<36 mm Hg	63 (36,2)	32 (56,1)	0,03	1,9 (1,0-3,5)

2.4. PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

El ECG fue normal en el 24,8 % de los pacientes con EP y en el 39,7% de los pacientes sin EP. La alteración electrocardiográfica más frecuente en ambos grupos de pacientes fue la taquicardia con un 40,3% y un 36,8% de frecuencia respectivamente (**tabla 8**). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar las variables

electrocardiográficas estudiadas salvo en el caso del bloqueo de rama derecha cuyo hallazgo fue el doble de frecuente en los pacientes con diagnóstico de EP.

Tabla 8. Parámetros ECG

	Pacientes sin EP N=174	Pacientes con EP N=57	p	OR
Hallazgos electrocardiográficos — no./total no. (%)				
Taquicardia (>100 latidos/min)	64 (36,8)	23 (40,3)	0,9	
SI-QIII-TIII	12 (6,9)	5 (8,7)	0,8	
Bloqueo de rama derecha	21 (12,1)	13 (22,8)	0,03	2,2(1,0-4,6)
Alteraciones de la repolarización	7 (4,0)	1 (1,7)	0,3	
P “pulmonale”	1 (0,6)	1 (1,7)	0,4	

2.5. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS

En el grupo de pacientes con EP las alteraciones observadas en orden de frecuencia fueron la presencia de derrame pleural (19,2%), aumento hiliar (14,0%), infiltrados parenquimatosos (7,0%), elevación diafragmática (7,0%) y signos de EPOC (5,2%). La radiografía de tórax fue normal en el 47,6% de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con el grupo de pacientes sin EP (**tabla 9**).

Tabla 9. Parámetros radiológicos

	Pacientes sin EP N=174	Pacientes con EP N=57	p
Datos radiológicos-no/total no. (%)			
Signos EPOC	8 (4,6)	3 (5,2)	0,8
Derrame pleural	22 (12,6)	11 (19,2)	0,2
Aumento hiliar	17 (9,8)	8 (14,0)	0,2
Infiltrados parenquimatosos	16 (9,2)	4 (7,0)	0,4
Elevación diafragmática	7 (4,0)	4 (7,0)	0,1

3. PROBABILIDAD CLÍNICA DE EMBOLIA PULMONAR

La probabilidad clínica de padecer o no EP se determinó siguiendo, como mencionamos anteriormente, la escala de Wells. También se calculó la escala modificada de Wells, para comprobar el efecto que producía en la validación de la estrategia diagnóstica la aplicación de una u otra escala clínica. En la **tabla 10** se muestra la distribución de los pacientes con EP y sin ella, en función de la clasificación de Wells original y modificada.

Tabla 10. Distribución de los pacientes según la escala de Wells

	Pacientes sin EP N=174	Pacientes con EP N=57	p	OR
Baja (<2)	99 (56,9)	19 (33,3)		
Moderada (2-6)	72 (41,4)	33 (57,8)	0,003	2,5 (1,3 – 4,6)
Alta (>6)	3 (1,7)	5 (8,7)	0,008	6,6 (1,4 – 32)
Bajo (≤4)	145 (83,3)	33 (57,8)		
Alto (>4)	29 (16,7)	24 (42,1)	0,001	3,5(1,8-6,7)

Posteriormente se calculó la prevalencia de EP según la escala de Wells a la que se hubiera asignado al paciente (**Tabla 11**). Según nuestros datos, se observó que la prevalencia de EP en pacientes con probabilidad baja, moderada y alta fue de 16,1%, 31,4% y 62,5%, respectivamente. Al emplear la escala modificada, la prevalencia de EP fue del 18,5% y 45,2% en los pacientes con probabilidad clínica baja y alta respectivamente.

Tabla 11. Prevalencia de EP según la escala de Wells en la que se clasificó al paciente

	EP /n total(%)
Baja (<2)	19/118 (16,1%)
Moderada (2-6)	33/105 (31,4%)
Alta (>6)	5/8 (62,5%)
Bajo (≤4)	33/178 (18,5%)
Alto (>4)	24/53 (45,2%)

4. TC TORÁCICA MULTIDETECTORA

Dada la no disponibilidad del resultado de un dímero D fiable y validado en el momento de la inclusión de los pacientes, se realizó TC torácica multicorte a todos los sujetos atendidos en urgencias con sospecha clínica de EP, según el criterio del facultativo responsable. Como se muestra en la **figura 10**, de los 241 pacientes incluidos se llegó al diagnóstico de EP en 57 casos [prevalencia 23,6% (IC 95%, 18,2-29,6%)]. Como se explicó previamente, no se realizó TC torácica en 10 pacientes por diversas razones.

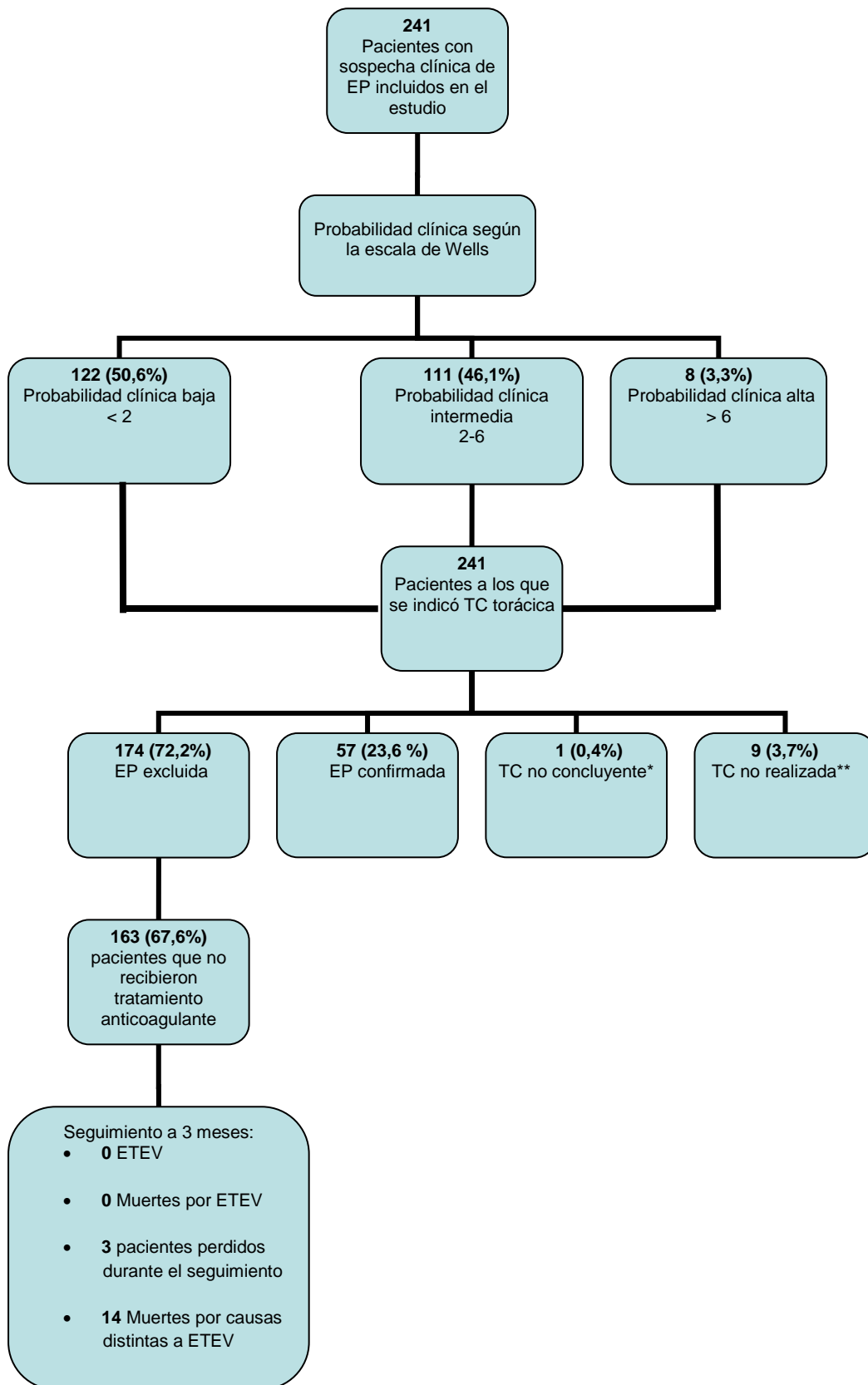
En 174 pacientes (72,2%) se descartó EP tras la realización de la TC. De ellos 11 pacientes se excluyeron del estudio por necesitar anticoagulación por motivos distintos a ETEV. Se realizó seguimiento durante 3 meses a 163 pacientes (67,6%) no objetivándose ningún episodio de ETEV ni muerte por ETEV durante el mismo [VPN = 100%, IC 95%(98,2-100%)]. En tres pacientes no se pudo realizar dicho seguimiento ante la imposibilidad de contactar con ellos, aunque se objetivó que no acudieron al servicio de urgencias ni ingresaron durante ese periodo en nuestro hospital. En el supuesto de que estos tres pacientes perdidos durante el seguimiento hubieran presentado EP el VPN hubiese sido del 98,2%. Hubo 14 muertes durante este periodo, todas por causas distintas a ETEV: 6 pacientes por progresión de su neoplasia pulmonar, 1 por leiomiomasarcoma, 1 por sepsis de origen abdominal, 2 por EPOC reagudizado con insuficiencia respiratoria, 2 por neumonía con sepsis respiratoria, 1 por infarto agudo de miocardio y 1 por progresión de cáncer de mama.

Por otra parte, en 76 (32,9%) de los 231 pacientes en los que se realizó TC se pudo establecer un diagnóstico alternativo en función de los hallazgos radiológicos encontrados en la TC torácica. En este sentido se establecieron siete grupos diagnósticos: neumonía 31 pacientes (13,4%), insuficiencia cardiaca 16 pacientes (6,9%), EPOC 7 pacientes (3,0%), neoplasia pulmonar 12 pacientes (5,1%), derrame pleural 3 pacientes (1,2%), derrame pericárdico 2 pacientes (0,8%) y otros diagnósticos 5 pacientes (2,1%). **(Tabla 12)**

Table 12. Diagnósticos alternativos basados en los hallazgos radiológicos tras la realización del TC torácico

<u>Proceso</u>	<u>n (%)</u>
Neumonía	31 (13,4)
Insuficiencia cardiaca	16 (6,9)
EPOC	7 (3,0)
Neoplasia pulmonar	12 (5,1)
Derrame pleural	3 (1,2)
Derrame pericárdico	2 (0,8)
Otros	5 (2,1)
Hemorragia alveolar	3 (1,2)
Cardiopatía hipertensiva	1 (0,4)
Fibrosis pulmonar	1 (0,4)

Figura 10. Diagrama de flujo diagnóstico



*En un paciente (0,4%) la TC se consideró no concluyente debido a la mala realización de la técnica, por lo que ante la sospecha clínica se decidió iniciar la anticoagulación e ingreso hospitalario. Posteriormente se realizó una arteriografía pulmonar en la que se objetivó EP.

**En 9 pacientes (3,7%) no se realizó TC: 3 por negarse el paciente a la realización de la prueba, 2 por solicitar alta voluntaria, 3 por insuficiencia renal, decidiéndose iniciar anticoagulación y diferir la prueba y 1 por inestabilidad clínica. En estos 9 pacientes se realizó seguimiento durante el ingreso en su caso y en los siguientes tres meses. En ningún caso se llegó al diagnóstico de EP.

5. DÍMERO D

5.1. Validez diagnóstica del dímero D en función de la clasificación de Wells empleada

Se realizó la determinación de dímero D a 234 pacientes puesto que en 7 pacientes no se pudo realizar dicha determinación por problemas en el procesamiento de las muestras.

5.1.1. Escala de Wells

Se detectó 1 falso negativo en la determinación del dímero D en un paciente con probabilidad clínica intermedia según la escala de Wells (puntuación 6) en la que el dímero D fue negativo, demostrándose EP en la TC torácica (**tabla 13**).

Se consideró el diagnóstico de EP si ésta se detectaba en la TC realizada en urgencias o si se detectaba durante los tres meses de seguimiento por cualquier método de imagen o autopsia según los casos.

En la **tabla 13** se refleja la validez diagnóstica del dímero D en este grupo de pacientes.

Tabla 13. Validez diagnóstica del dímero D con Wells bajo o moderado

	EP	No EP	
Dímero D +	52	109	161
Dímero D -	1	64	65
	53	173	226

En la **tabla 14** se muestra la sensibilidad, especificidad, VPN, VPP, cociente de probabilidad negativo (CPN) y cociente de probabilidad positivo (CPP) del dímero D aplicando la escala de Wells original.

Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP, CPN y CPP del dímero D aplicando la clasificación de Wells

	%	IC (95%)
Sensibilidad :	98,1	88,6 - 99,9
Especificidad:	36,9	29,8 - 44,6
VPN:	98,4	90,6 - 99,9
VPP:	32,3	25,2 – 40,1
CPN:	0,05	0,01 – 0,3
CPP:	1,5	1,3 – 1,7

5.1.2. Escala modificada de Wells

Al aplicar la clasificación modificada de Wells que divide a los pacientes en función de la probabilidad alta o baja de tener EP, comprobamos que en este caso no se detectó ningún falso negativo (**tabla 15**).

Tabla 15. Validez diagnóstica del dímero D con Wells bajo

	EP	No EP	
Dímero D +	34	87	121
Dímero D -	0	57	57
	34	144	178

La sensibilidad, especificidad, VPN, VPP, CPN y CPP del dímero D en este grupo se muestran en la **tabla 16**.

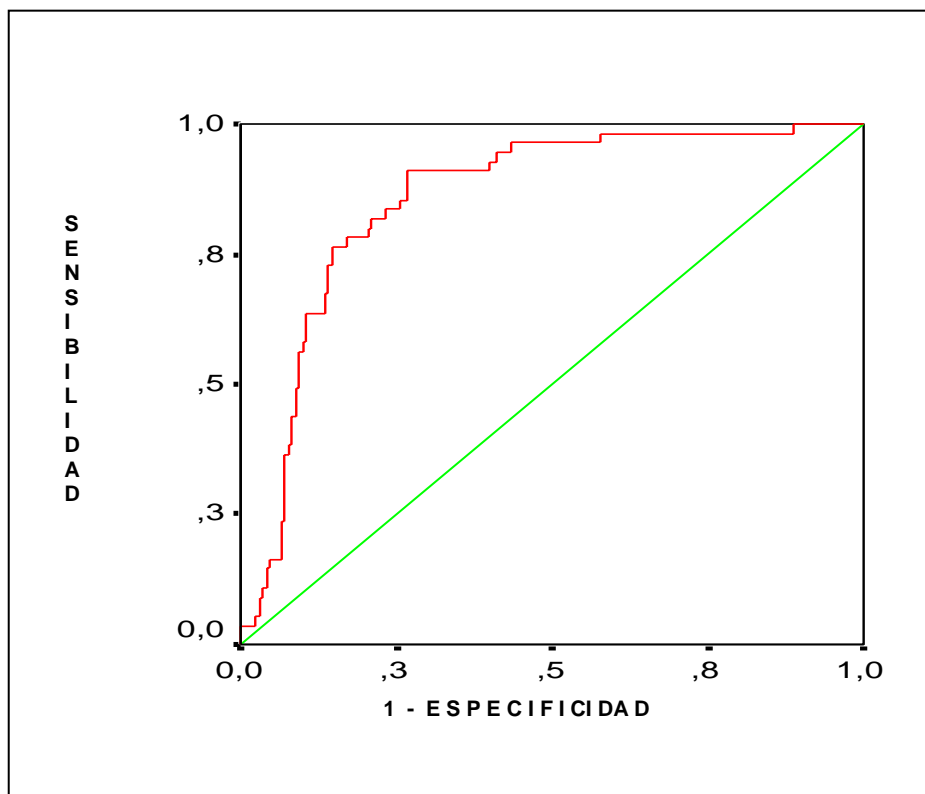
Tabla 16. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP, CPN y CPP del dímero D aplicando la clasificación modificada de Wells

	%	IC (95%)
Sensibilidad :	100	92,0 - 100
Especificidad:	39,5	31,6 – 48,0
VPN:	100	92,0 – 100
VPP:	28,1	20,4 – 37,1
CPN:	0,06	0,02 – 0,3
CPP:	1,6	1,4 – 1,8

5.2. Curva ROC para dímero D

En la **figura 11** se presenta la curva ROC para dímero D en el diagnóstico de EP medida mediante método trapezoidal no paramétrico. El área bajo la curva fue de 0,86 (IC 95% 0,80-0,91%).

Figura 11. Curva ROC para dímero D en el diagnóstico de EP.



5.3. Precisión de la prueba

Por otra parte, para establecer la reproducibilidad de la prueba, se calculó el coeficiente de variación interdía. Para ello se procesaron dos niveles de control de la casa comercial bioMérieux en nueve días diferentes,

obteniéndose dividiendo la desviación estándar por la media y expresándose en %. En la **tabla 17** se muestra el CV interdía de la prueba del dímero D

Tabla 17. Coeficiente de variación interdía

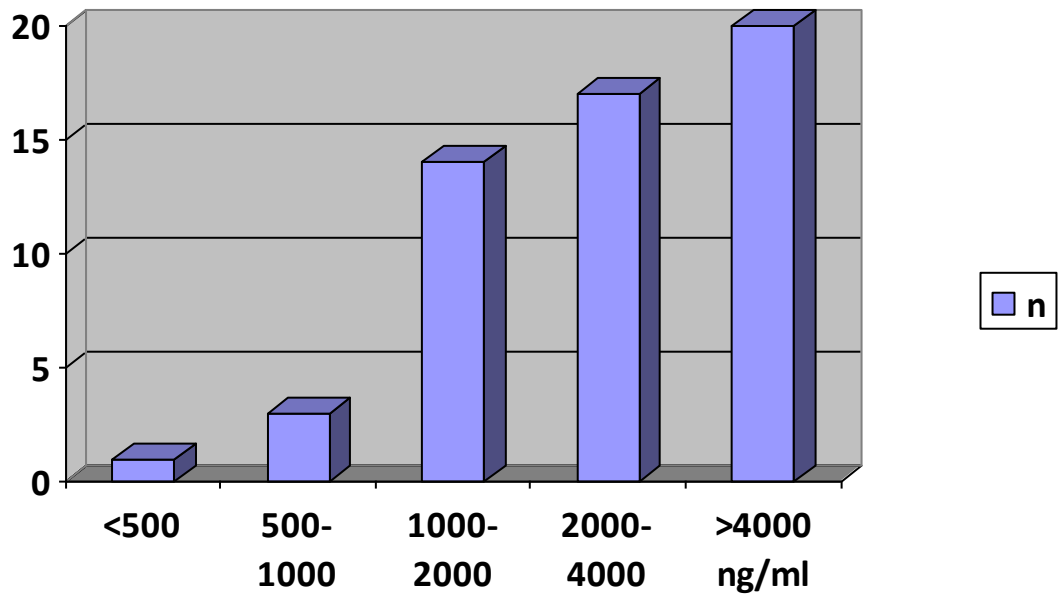
	n	media	DE	cv%
>500 ng/ml	9	4793	192,8	4.0
≤500 ng/ml	8	446,8	37,6	8,9

Además, para comprobar la precisión de la técnica de medición del dímero D, se procesaron siete muestras (tres con valores altos y cuatro con valores bajos) en días distintos. Los resultados mostraron buena reproducibilidad y en ningún caso hubieran modificado la clasificación de los pacientes.

5.4. Distribución de los casos de EP en función de los valores de dímero D y de la probabilidad clínica de Wells

En la **figura 12** se muestra la distribución de los casos de EP según los valores plasmáticos de dímero D, observándose una relación directa entre los niveles plasmáticos de dímero D y la probabilidad de tener EP.

Figura 12. Distribución de casos de EP en función de los niveles de dímero D



En la **tabla 18** se aprecia cómo al analizar los niveles de dímero D en distintos rangos y tras clasificar a los pacientes en función de la escala modificada de Wells, la prevalencia de EP aumenta cuanto mayor es el valor del dímero D en los pacientes con baja probabilidad de EP. Sin embargo en los pacientes de alta probabilidad la tendencia no fue lineal, siendo el rango comprendido entre 2000-4000 ng/ml en el que más prevalente fue esta enfermedad.

Tabla 18. Prevalencia de EP en función de la clasificación modificada de Wells y de los intervalos de dímero D (ng/ml)

	Probabilidad de Wells ≤ 4 n =178 (76,0%)	Probabilidad de Wells > 4 n = 56 (23,9%)
Prevalencia EP, %	33/178 (18,5%)	24/56 (42,8%)
DD < 500	0/57(0%)	2/9 (22,2%)
DD 500-1000	1/36 (2,7%)	2/8 (25%)
DD 1000-2000	10/44 (22,7%)	4/15 (26,6%)
DD 2000-4000	10/20 (50%)	7/10 (70%)
DD > 4000	12/21 (57,1%)	9/14 (64,2%)

5.5. Valor diagnóstico ajustado del dímero D

Se ha evaluado la asociación entre cada variable del estudio y la variable de resultado (EP). Se ha considerado como variable principal el dímero D.

Todas las variables han sido transformadas en variables dicotómicas. La edad aparece recodificada en dos rangos: los valores superiores e inferiores a la mediana. También se recodificaron la pCO₂; valores <36 o ≥36 mmHg, el dímero D; valores ≤ 500 o >500 ng/ml y la probabilidad de Wells modificada; ≤ 4 o >4 puntos.

5.5.1. Análisis univariado

La prueba estadística que nos informa del grado de asociación es la odds ratio (OR) a la que se añade la denominación de “cruda” (OR_c), lo cual nos permitirá posteriormente distinguirla de otras OR ajustadas que posteriormente se irán mencionando.

A continuación (**tabla 19**) se muestran los resultados del análisis univariado en forma de tabla.

Tabla 19. Análisis univariado

variable	OR_c*	IC95%
Dímero D	16,5	3,8-69
Edad	1,78	0,98-3,2
Dolor torácico opresivo	0,2	0,04-0,8
pCO₂<36	2,04	1,1-3,7
BRD	2,2	1,0-4,6
Wells modificado	3,5	1,8-6,7

* OR cruda

Seleccionamos las variables que mostraron significación estadística en el análisis univariado y con ellas realizamos un análisis estratificado en relación al dímero D.

5.5.2. Análisis estratificado

A continuación se ha buscado mediante análisis estratificado (**tabla 20**) la presencia de interacción producida por otras variables, mediante la prueba de heterogeneidad de Breslow-Day, siendo la hipótesis nula que no hay interacción. Seguidamente, y en ausencia de interacción, se ha buscado la presencia de confusión, para lo cual se ha comparado la OR_C con la OR de Mantel-Haenszel (OR_{MH}), considerándose presencia de confusión cuando ambas OR diferían en más de un 10% ($OR_{MH} - OR_C \geq 10\%$), es decir, cuando la OR_{MH} es $< 14,8$ o $> 18,1$.

Tabla 20. Análisis estratificado

Variable	p(Breslow-Day)	OR_{MH}
Edad	0,09	13,8 *
Dolor torácico	0,8	17,8
pCO₂<36	0,6	16,5
BRD	0,3	15,7
Wells modificado	0,04	18,6 *
DD x Wells		#

*La OR de Mantel-Haenszel se desvía más de un 10% de la OR cruda, por lo que se considera que estas variables son confusoras.

Variable que causa interacción al obtenerse significación estadística con la prueba de Breslow-Day.

5.5.3. Análisis multivariado

Como se aprecia en la **tabla 21** solamente las variables dímero D y la probabilidad clínica de Wells modificada muestran una asociación independiente con la variable EP. La calidad del modelo se evaluó mediante la calibración (prueba de Hosmer-Lemeshow $p= 0,12$), así como la capacidad discriminante y ambas pruebas resultaron aceptables (área bajo la curva 0,74 IC95%, 0,6-0,8).

Tabla 21. Análisis multivariado

Variable	Coeficiente β	P(Wald)	OR ajustada	IC 95%
Dímero D	2,77	<0,001	16,08	3,75 - 68,84
Wells modificado	1,19	<0,001	3,3	1,62 – 6,72
Constante	-3,8	<0,001	0,02	

6. RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

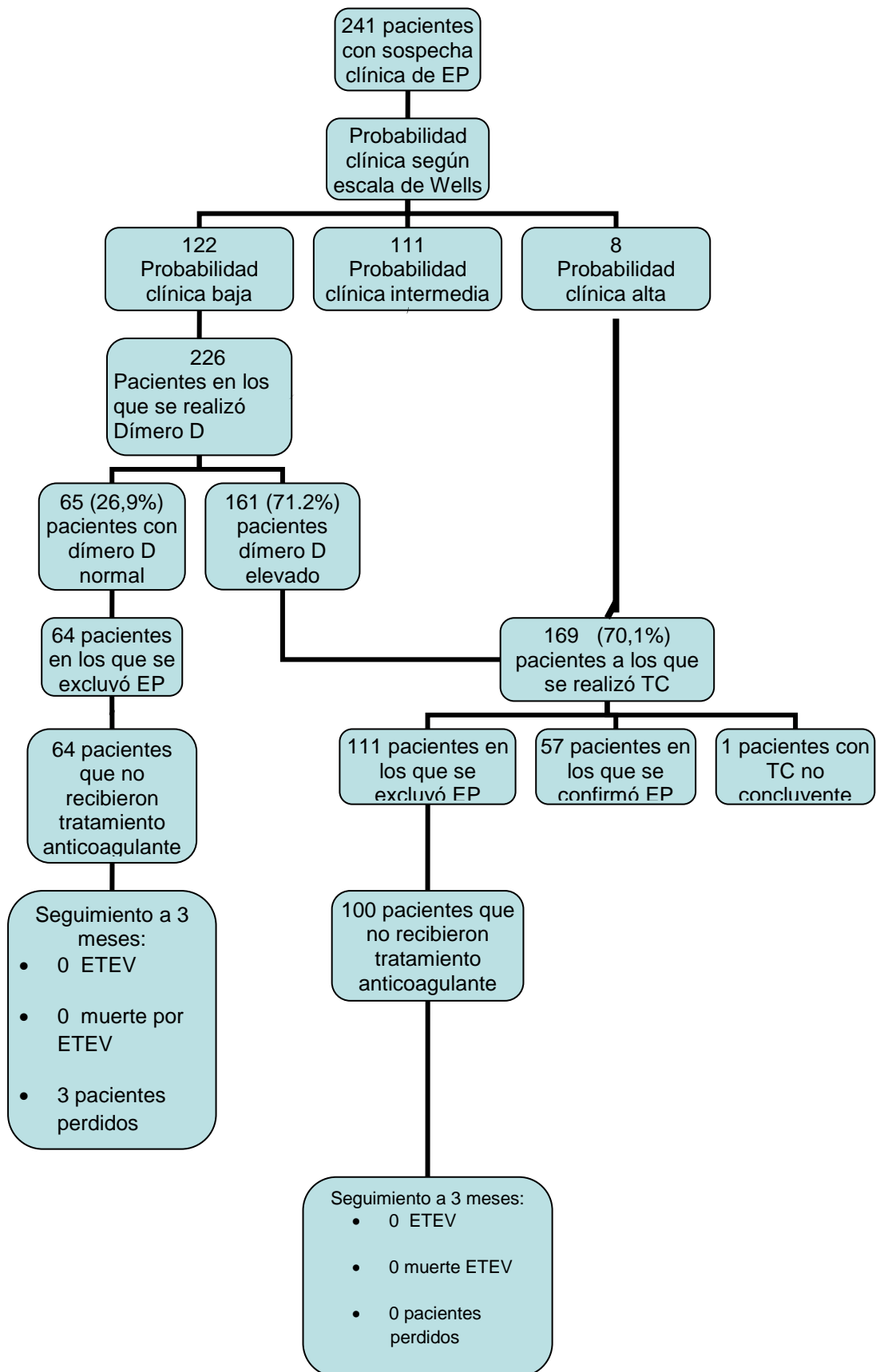
6.1. Estrategia diagnóstica integrada en función de la clasificación de Wells utilizada

De los 241 pacientes que acudieron a urgencias con sospecha de EP, 233 tenían probabilidad baja o intermedia según la escala de Wells mientras que en 8 pacientes la probabilidad fue alta (**figura 13**). De los 233 pacientes con probabilidad baja o intermedia se determinaron los valores de dímero D en 226 casos (debido a problemas técnicos en el procesamiento de las muestras de 7 pacientes). En 65 pacientes (26,9%, IC 95% 21,5-33.1%) el resultado del dímero D fue negativo (< 500 ng/ml). Como se señaló previamente, se detectó 1 falso negativo en la determinación del dímero D. Se trataba de un paciente con probabilidad clínica intermedia según la escala de Wells (puntuación 6) en la que el dímero D fue negativo, demostrándose EP en la TC torácica. En los 64 pacientes restantes se realizó seguimiento a tres meses sin encontrar ningún episodio de ETEV ni muerte por ETEV durante este periodo en ninguno de los casos. Como se mencionó previamente, hubo tres pacientes perdidos durante el seguimiento al no poder contactar con ellos. Sin embargo, se comprobó que no acudieron al servicio de urgencias ni ingresaron durante ese periodo en nuestro hospital.

Por lo tanto, si se hubiera dispuesto del resultado del dímero D para la toma de decisiones en urgencias y se hubiera aplicado la estrategia diagnóstica objeto de validación, en 65 pacientes (26,9%, IC 95% 21,5-33.1%) se hubiera podido obviar la realización de la TC torácica con una fiabilidad del 98,4%. Por

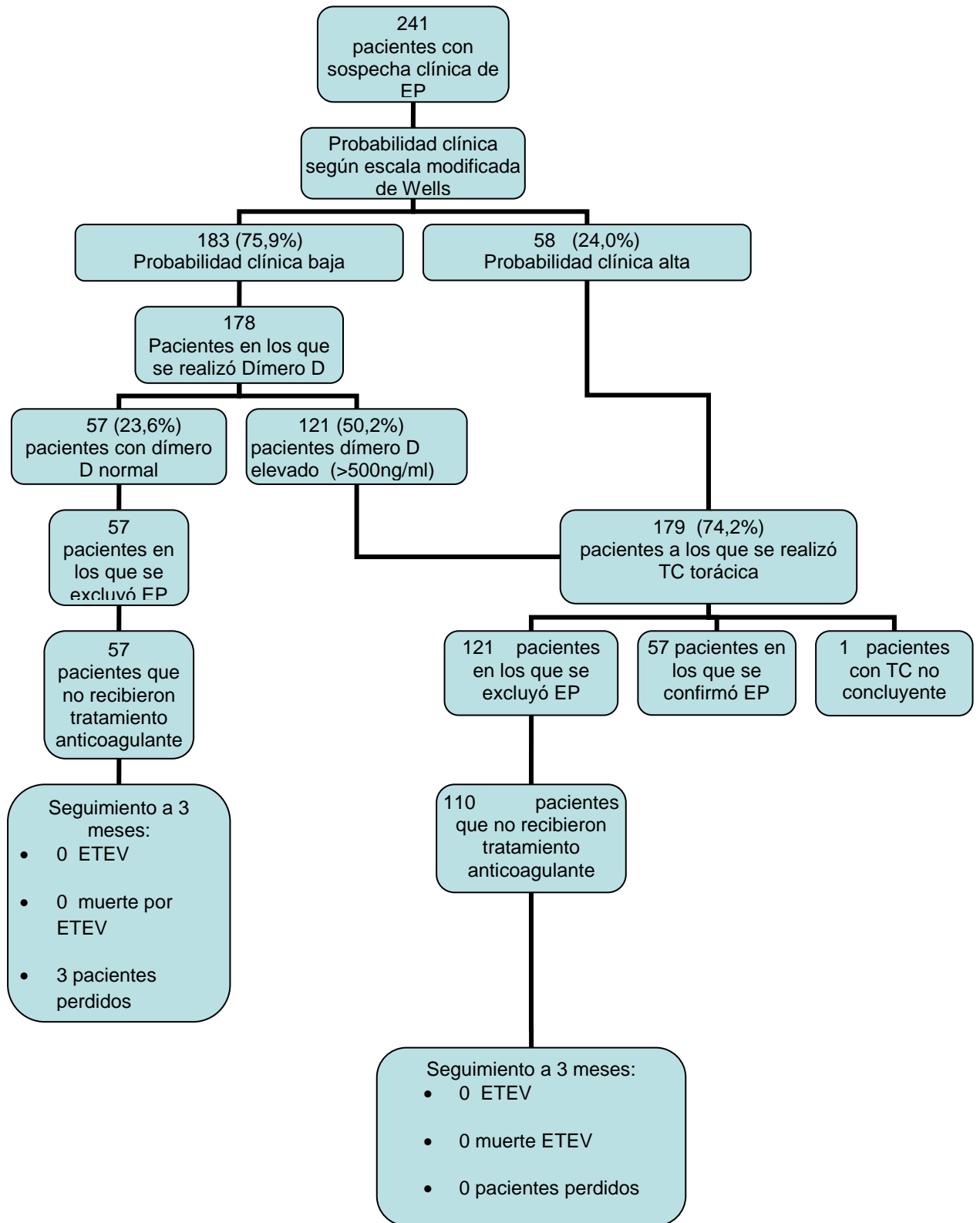
consiguiente, según nuestros resultados el “número necesario de pruebas” (número de pacientes en el que debería medirse el dímero D para descartar una EP) sería 3,7, es decir, se hubiera evitado la realización de la TC torácica en uno de cada 3,7 pacientes.

Figura 13. Diagrama de flujo si se hubiese dispuesto desde el inicio del estudio del dímero D.



Si se hubiera aplicado la escala modificada de Wells, que divide a los pacientes en dos grupos según la probabilidad de EP, de los 241 pacientes incluidos en el estudio 183 (75,9%) tenían baja probabilidad de EP frente a 58 pacientes (24,0%) con alta probabilidad (**figura 14**). Entre los pacientes con baja probabilidad de EP en 57 pacientes (23,6%, IC 95% 18,5-29,6%) el resultado del dímero D fue negativo (< 500 ng/ml), sin detectarse ningún falso negativo, pudiéndose omitir la realización de la TC torácica en estos casos con una seguridad del 100%. Por consiguiente, en este caso el número de pacientes en el que debería medirse el dímero D para descartar una EP sería 4,2, es decir, se hubiera evitado la realización de la TC torácica en uno de cada 4,2 pacientes.

Figura 14. Diagrama de flujo si se hubiese dispuesto desde el inicio del estudio del dímero D tras aplicar la clasificación modificada de Wells



6.2. Determinación de niveles de dímero D en pacientes con probabilidad clínica alta de EP

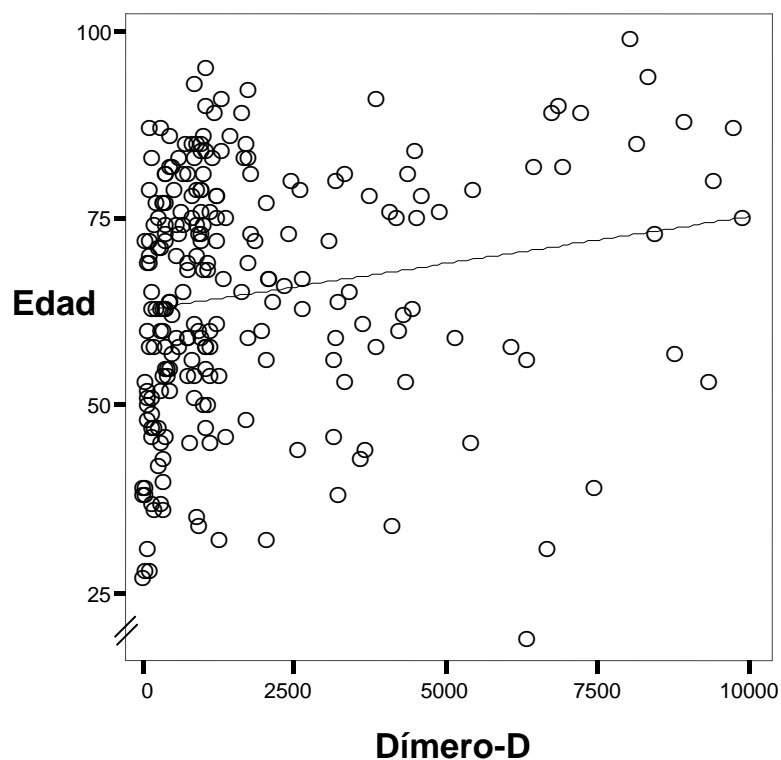
Para poner de manifiesto la importancia de estimar la probabilidad clínica de EP antes de solicitar la prueba del dímero D, determinamos sus valores plasmáticos también en los 8 pacientes que habían sido clasificados como de alta probabilidad de EP según la clasificación original de Wells. Se comprobó que había un paciente (12,5%) con puntuación de 9 según dicha escala cuyo dímero D fue negativo (<500 ng/ml) y que tras la realización de angioTC torácica fue diagnosticado de EP. Cuando se calculó en la escala modificada de Wells hubo 2 pacientes de un total de 58 con probabilidad clínica alta y dímero D negativo que tuvieron EP (3.4%).

6.3. Validez de la estrategia diagnóstica en distintos subgrupos:

6.3.1. Edad:

Como se comentó previamente se ha descrito una mayor prevalencia de niveles plasmáticos elevados de dímero D según la edad de los pacientes. En este sentido hemos calculado la correlación entre la edad de los pacientes incluidos y los niveles plasmáticos de dímero D. En la **figura 15** se muestra la correlación positiva entre estas variables. (rho de Spearman $r = 0,261$; $p < 0,001$)

Figura 15. Prevalencia de niveles plasmáticos elevados de dímero D según la edad de los pacientes



Teniendo en cuenta el efecto de la edad sobre el dímero D, calculamos la validez de la estrategia diagnóstica aplicando la escala de Wells modificada en distintos grupos de edad (**tabla 22**). Así se comprobó que la aplicación de la estrategia diagnóstica en mayores de 65 años, sólo permite evitar la realización de la angio TC en el 14,04% de estos pacientes. Por el contrario 12 pacientes de un total de 21 menores de 40 años (57,1%) presentaron una probabilidad de Wells baja y dímero D negativo y en los que se podría haber omitido la realización de la TC torácica.

Tabla 22. Proporción de pacientes con Wells bajo y dímero D negativo según rango de edades.

	n/total pacientes	% de pacientes
Total	57/241	23,6%
>65 años	17/121	14,04%
40-65 años	28/99	28,2%
< 40 años	12/21	57,1%

6.3.2. Cáncer:

Como se comentó en la introducción la presencia de neoplasias supone un aumento de la probabilidad de obtener un resultado positivo (> 500 ng/ml) en la determinación del dímero D. Nuestros resultados muestran que solo en 3 de un total de 37 pacientes con cáncer (8,1%), se podría haber evitado la realización de angioTC torácica al presentar probabilidad clínica baja según la escala modificada de Wells y dímero D negativo.

6.4. Aproximación a un modelo de coste eficacia

Teniendo en cuenta que, según los datos aportados por la dirección de gestión de nuestro hospital, el coste de una determinación de dímero D es de 5,9 € y el de la realización de una angioTC torácica en urgencias es de 226,8 € se

realizó un modelo aproximado de coste eficacia para ver las diferencias económicas según la aplicación de cada una de las estrategias. Siguiendo la estrategia utilizada hasta el momento actual en la urgencia de nuestro centro, basada en la impresión clínica del facultativo correspondiente y la realización de una angioTC torácica, y por lo tanto sin determinar los niveles plasmáticos de dímero D, el coste final del proceso sería de 54.658,8 € . Como se aprecia en la **tabla 23** si se aplica la estrategia diagnóstica objeto de validación, tanto utilizando la escala original de Wells como la escala modificada, el coste es sustancialmente menor.

Tabla 23. Coste teórico final del proceso en función de la estrategia diagnóstica utilizada

Estrategia diagnóstica	Número de angioTC torácicas	Número de determinaciones de Dímero D	Coste final
Impresión clínica del facultativo y angioTC torácica	241	0	54.658,8 €
Escala original de Wells	169	233	39.703,9 €
Escala modificada de Wells	179	183	41.676,9 €

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos validado la utilidad de una estrategia diagnóstica basada en la combinación de la estimación de la probabilidad clínica, la determinación de los niveles plasmáticos de dímero D y una eventual angiotomografía computarizada torácica aplicada a pacientes valorados en urgencias con sospecha de enfermedad tromboembólica venosa. Esta estrategia ha demostrado ser eficaz en múltiples estudios,^{57,65,109} aunque en la práctica habitual no siempre es empleada.^{110,111} Hoy en día se siguen realizando pruebas de imagen, innecesarias en muchas ocasiones, para excluir el diagnóstico de EP con la consiguiente exposición a radiación, posibles efectos secundarios y reacciones adversas para los pacientes, que además implican un aumento del coste del proceso diagnóstico.¹¹¹ Entre las posibles causas se han señalado el desconocimiento de los avances más recientes, la ausencia de protocolos validados, la complejidad en la determinación de las escalas clínicas, la medicina defensiva, la falta de disponibilidad de un dímero D fiable y validado e incluso la desconfianza de los clínicos a utilizar estrategias empleadas en el contexto de ensayos clínicos en condiciones ideales, alejadas en ocasiones de la realidad asistencial o el “mundo real”.^{110,111} Estas estrategias se basan en las enseñanzas clásicas de establecer hipótesis diagnósticas que parten de la realización de una buena historia clínica orientada, una exploración física exhaustiva y unas pruebas diagnósticas, que incluyen niveles de dímero D en plasma y angioTC torácica, que ayudarán a obtener un diagnóstico fiable.¹¹⁰

En el presente estudio, además de valorar la estrategia diagnóstica conjunta, hemos validado por separado la determinación del dímero D de alta sensibilidad mediante ELISA, y la angioTC de 16 detectores. Es preciso señalar

que la validación de la estrategia diagnóstica se realizó en condiciones asistenciales de un servicio de urgencias. La aplicación de la estrategia objeto de validación en un contexto de “mundo real”, puede evitar alguna de las limitaciones que hemos encontrado en trabajos similares de carácter retrospectivo,¹¹² con inclusión de series no consecutivas de pacientes procedentes de diferentes hospitales^{65,113,114,115} o reclutar en el mismo estudio pacientes atendidos en urgencias e ingresados en centros sanitarios, que como dijimos previamente tienen distinta prevalencia de EP.^{65,116} Además en algunos casos la probabilidad clínica de riesgo tromboembólico fue calculada exclusivamente por especialistas en neumología y la angioTC torácica fue interpretado por radiólogos especializados en TC torácica.^{117,118} Por el contrario, en nuestro estudio la probabilidad clínica fue valorada tanto por facultativos del servicio de urgencias como por médicos en formación y las TC torácicas fueron interpretadas por radiólogos generales, en un hospital de segundo nivel y con población de una sola área sanitaria, lo que, como dijimos anteriormente, nos acerca más al “mundo real”.

1. Características de la población de estudio

Según nuestros datos, la incidencia de EP en la población estudiada fue del 23,6%, similar a lo descrito en muchos de los trabajos previos, donde la incidencia oscila entre 20-35%.^{119,120} La edad media \pm DE de los pacientes con EP fue de 68,3 \pm 16,6 años, sin que se encontraran diferencias significativas al comparar con el grupo de pacientes sin EP. En cuanto a la distribución por sexos, aunque algunos trabajos consideran que la ETEV es más frecuente en

varones,^{9,121} nuestros resultados al igual que otros estudios, muestran un ligero predominio de mujeres.^{22,57,122}

Entre los factores de riesgo de EP, el antecedente de ETEV (21,0%) fue el más frecuente en nuestra serie, lo que concuerda con los datos de la literatura en la que se describe que los pacientes con un episodio previo de ETEV tienen mayor riesgo de sufrir nuevos eventos,⁸⁰ con prevalencias entre el 14-20%.^{54,81} Cuando se comparó este factor de riesgo en los pacientes incluidos, se observó que aquellos con antecedentes de ETEV tenían el doble de probabilidad de tener EP que los pacientes que no tenían dicho antecedente. El cáncer es el segundo factor de riesgo más frecuente, encontrándose este antecedente en el 10-14% de los pacientes con sospecha de EP,^{54,123} similar a lo encontrado en nuestro trabajo. Esto se debe a múltiples motivos, entre los que cabe señalar la exposición a quimioterapia, inmovilización, cirugías previas, o la propia activación de la coagulación de algunas neoplasias.¹⁵ En el 42,6% de los pacientes con EP no se detectó ningún factor de riesgo frente al 56,9% en los pacientes sin EP. No se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar el resto de factores predisponentes analizados.

Varios estudios coinciden en señalar como síntomas más frecuentes en pacientes con EP la presencia de disnea (73-85%) y el dolor torácico pleurítico (27-74%).^{22,122} De nuestro estudio se obtienen conclusiones similares, puesto que los síntomas observados con mayor frecuencia en pacientes con EP fueron la disnea (85,9%) y el dolor torácico pleurítico (49,1%). Sin embargo este dato no parece de utilidad clínica si tenemos en cuenta que su incidencia fue similar

(incluso mayor) en el grupo de pacientes sin EP (86,2% y 55,2% respectivamente). Estos resultados confirman la inespecificidad de la clínica para establecer el diagnóstico de EP y la necesidad de una estrategia integral compuesta no sólo de sospecha clínica sino de pruebas de laboratorio como el dímero D y confirmatorias de imagen como la angioTC.

Los signos clínicos que con mayor frecuencia se asociaron a EP en nuestra serie fueron la taquicardia (36,8%) y la taquipnea (21,0%), similar a lo encontrado en trabajos previos.¹²² Llama la atención que la presencia de fiebre sea mayor en el grupo de pacientes con EP con respecto al que se descarta este diagnóstico, por lo que su presencia no debe hacer que descartemos este proceso.

Cuando comparamos los síntomas y signos estudiados entre los pacientes con y sin EP no encontramos diferencias estadísticamente significativas, salvo en el dolor torácico opresivo (OR = 0,2 [0,04-0,89]), más frecuente en pacientes sin EP lo que podría explicarse porque este dolor resulta más característico en las entidades clínicas incluidas en el diagnóstico diferencial de la EP. A este respecto los diferentes estudios analizados muestran cierta variabilidad, por lo que se puede concluir que no existe ningún síntoma o signo específico de EP, y que es el conjunto de ellos el que sugiere este diagnóstico.²³

Respecto a los parámetros gasométricos no existen diferencias significativas entre ambos grupos, siendo la pO₂ más frecuente la que oscila entre 60-69 mmHg. Lo mismo sucede con la pCO₂, donde el valor más frecuente es < 36

mmHg en ambos grupos. Los estudios más relevantes muestran resultados contradictorios ya que algunos no encuentran diferencias significativas²⁷ y otros sí,¹²² pero incluso estos últimos reconocen que existe un amplio solapamiento de las desviaciones estándar de los dos grupos haciendo difícil el diagnóstico diferencial.¹²² Como se explicó previamente y quedó demostrado en el estudio PIOPED la gasometría arterial y el gradiente alveolo arterial de O₂ presentan un valor limitado para el diagnóstico de EP.²⁸

Aunque no existen datos electrocardiográficos específicos para el diagnóstico de EP, su importancia radica en que puede ayudar en ocasiones a descartar otros procesos como el infarto agudo de miocardio o la pericarditis. En nuestro estudio el ECG fue normal en el 24,8% de los pacientes con sospecha de EP. Las alteraciones más frecuentes fueron la taquicardia (40,3%) y el bloqueo de rama derecha (22,8%). En cuanto al patrón S_IQ_{III}T_{III}, frecuentemente invocado como característico de EP, no sólo hemos encontrado que su frecuencia es baja (8,7%) sino que, además, su prevalencia no difiere significativamente de la encontrada en el grupo de pacientes que no presentaban EP. Los estudios más relevantes señalan como las alteraciones más frecuentes la taquicardia¹²² y las alteraciones de la repolarización.^{27,122} En el estudio realizado por Stein et al.²⁷ el ECG fue normal en el 30% de los casos y se observó que ninguna de las alteraciones electrocardiográficas encontradas fue capaz de diferenciar los pacientes con o sin EP. En nuestro estudio no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar las variables ECG estudiadas, salvo en el caso del bloqueo de rama derecha que fue más frecuente en los pacientes con EP. Este hallazgo electrocardiográfico se ha

relacionado con la sobrecarga del ventrículo derecho que se produce en muchos de los pacientes con esta patología y muestra la importancia de este dato en nuestra serie de pacientes.

En ocasiones se ha señalado que la radiografía de tórax es una exploración complementaria con baja sensibilidad y especificidad, lo que la hace poco útil para el diagnóstico de EP.^{124,125} Sin embargo, la radiografía torácica es un componente esencial en el diagnóstico de EP puesto que permite excluir otros procesos que clínicamente pueden confundirse con esta patología, como neumotórax, pericarditis o neumonía. Aunque clásicamente se ha señalado que la radiografía es normal en la mayoría de los pacientes con EP,¹²¹ nuestros datos coinciden con estudios más recientes en los que se observa la presencia de alguna alteración radiológica en la mayoría de los pacientes.^{27,122} Las alteraciones más frecuentes en nuestro estudio por orden de frecuencia fueron la presencia de derrame pleural (19,2%), aumento hilar (14,0%), infiltrados parenquimatosos (7,0%), elevación diafragmática (7,0%) y signos de EPOC (5,2%). Algunos de estos datos resultan interesantes, como el hecho de que hasta en un 7% de los pacientes incluidos en este estudio y en los que finalmente se confirmó EP, presentaban infiltrado pulmonar, por lo que parece prudente no excluir la posibilidad de EP ante la presencia de dicho hallazgo. La presencia de derrame pleural en un 19% de casos con EP puede reflejar la existencia de afectación pleural primaria en nuestros pacientes o más probablemente la presencia de comorbilidad como insuficiencia cardiaca o neoplasias. En nuestra serie no se encontraron diferencias significativas al comparar la frecuencia de alteraciones radiológicas en ambos grupos.

2. Probabilidad clínica de EP

Para la clasificación inicial de los pacientes se utilizó la escala de Wells al ser la más validada en los servicios de urgencias.²¹ Esta escala también ha sido validada cuando es manejada por médicos en formación,¹²⁶ como ocurre en nuestro centro, ya que permite utilizar un método estandarizado que puede ser usado por cualquier médico. Además ha demostrado que no existen diferencias significativas cuando es usado por médicos residentes que por adjuntos con experiencia en el área de urgencias.¹²⁶ Esta escala gradúa la probabilidad clínica en baja, moderada y alta, aunque algunos análisis retrospectivos sugieren que la utilidad clínica de la escala de Wells podría verse aumentada usando dos, en lugar de tres categorías de probabilidad clínica (escala modificada de Wells). De esta forma se clasifican los pacientes según se considere su probabilidad clínica de EP en alta o baja.²⁴ Cuando se calculó la prevalencia de tener EP según la escala de Wells a la que se hubiera asignado al paciente **(Tabla 9)** se observó que en pacientes con probabilidad baja, moderada y alta la prevalencia de EP fue de 16,1%, 31,4% y 62,5%, respectivamente. Al emplear la escala modificada, la prevalencia de EP fue del 18,5% y 45,2% en los pacientes con probabilidad clínica baja y alta respectivamente. Nuestros datos concuerdan con los de la literatura en la que se señala que independientemente de la escala clínica utilizada la proporción de pacientes con EP se sitúa en torno al 10% en la categoría de baja probabilidad, 30% en los de moderada y 65% en los de alta.¹²⁷ Esto demuestra que cuanto mayor es la probabilidad clínica mayor es la probabilidad de tener

EP, lo que refuerza la importancia de su determinación a todos los pacientes en los que se sospecha esta patología.¹²⁸

3. Dímero D

Cuando analizamos los resultados de los distintos ensayos publicados sobre dímero D, observamos que no son exactamente idénticos. Esto se debe en parte a que existen diferencias en la reactividad de los anticuerpos, en el material calibrador, en la sensibilidad analítica o en las unidades de medida.⁶⁷ Por lo tanto cada prueba de dímero D requiere su propia validación antes de que se pueda introducir en la práctica clínica para la exclusión de ETEV.⁶⁸ En este estudio hemos querido validar en nuestro centro la prueba del dímero D determinado mediante un ELISA rápido en pacientes ambulatorios con sospecha de ETEV.

Las expectativas de la utilidad del dímero D en la ETEV se basan en su alto valor predictivo negativo, por lo que esta prueba podría ser considerada como el primer test objetivo que, unido a la probabilidad clínica, determinará a qué pacientes hay que realizar otras pruebas de imagen para confirmar o descartar la presencia de EP. Se han estudiado diversas técnicas en el diagnóstico de ETEV, siendo la técnica ELISA la que tiene mayor sensibilidad.⁶² Esta técnica, habitualmente larga y costosa, está actualmente disponible mediante un test rápido y cuantitativo en el que se puede obtener los resultados en menos de una hora.¹²⁹ Otros métodos más fáciles de utilizar y menos caros como la

aglutinación por látex son menos sensibles, por lo que en la actualidad no son apenas utilizados.¹³⁰

Al comparar la sensibilidad y el VPN del dímero D para el diagnóstico de EP según la clasificación de Wells utilizada, encontramos que resulta más seguro el empleo de la escala modificada (que divide a los pacientes en probabilidad alta o baja de padecer EP) al obtenerse una sensibilidad y un VPN del 100%. Por el contrario al utilizar la escala original de Wells que divide a los pacientes en probabilidad alta, moderada o baja de padecer EP, se obtuvieron una sensibilidad y un VPN del 98,1% y 98,4%, respectivamente. Nuestros resultados en cuanto a sensibilidad y VPN son acordes con los publicados por otros autores, incluyendo los intervalos de confianza.^{65,129}

Por otra parte, al evaluar la eficacia diagnóstica del dímero D, comprobamos que los datos obtenidos del área bajo la curva (0,86) permiten discriminar fiablemente entre sujetos con y sin EP en nuestro estudio.

Con respecto a la precisión del dímero D empleado para estrategias diagnósticas que descartan ETEV es importante tanto la sensibilidad como el coeficiente de variación del punto de corte.⁶¹ En este sentido, nuestro método resulta fiable puesto que los coeficientes de variación obtenidos demuestran buena reproducibilidad y en ningún caso hubieran modificado la clasificación de los pacientes.

Se ha demostrado repetidamente que niveles de dímero D superiores a 500 ng/ml tienen baja especificidad para el diagnóstico de EP.^{61,62,63} En nuestro estudio, la prevalencia de EP aumentó significativamente con el incremento de los valores de dímero D. Aunque algunos autores han señalado que niveles muy elevados de dímero D apuntan al diagnóstico de EP independientemente de las escalas clínicas,¹³¹ nuestros datos no avalan esta conclusión. Así en nuestra serie los pacientes con niveles de dímero D extremadamente elevados (> 4000 ng/ml) y probabilidad clínica de Wells modificada baja presentaron una prevalencia de EP del 57,1%, mientras que en aquellos con probabilidad clínica alta la prevalencia fue del 64,2%. Teniendo en cuenta que un 42,9% y un 35,8% de pacientes con probabilidad clínica baja y alta respectivamente y valores de dímero D extremadamente altos no presentaron EP, consideramos que en estos casos no debería omitirse la realización de una prueba de imagen como la TC torácica para confirmar o descartar el diagnóstico de EP.

Para calcular el valor diagnóstico ajustado del dímero D, se evaluó la asociación entre cada variable del estudio y la variable resultado (EP). Entre todas las variables utilizadas, el análisis multivariado mostró que solamente la probabilidad clínica de Wells y, sobre todo, el dímero D, se asociaron de forma independiente a la EP.

4. Tomografía computarizada torácica multicorte

En un estudio preliminar, anterior al estudio de validación de la estrategia diagnóstica objeto de nuestro trabajo, hemos comprobado el alto valor predictivo negativo de la angiotomografía computarizada torácica multicorte realizada en pacientes que acuden a urgencias de nuestro hospital con sospecha de ETEV. Este estudio prospectivo mostró un bajo riesgo de eventos tromboembólicos venosos o muerte por esta patología tras tres meses de seguimiento en una serie consecutiva de pacientes que acuden a urgencias con sospecha de EP y a los que se retiró la anticoagulación tras realizar una angioTC torácica multidetectora cuyo resultado fue negativo. Sólo un paciente de una serie de 242 sufrió un episodio de EP no mortal diez días después de la realización del TC (VPN 99,58%).^{105,106,132}

En el presente estudio el VPN de la TC utilizada ha sido, si cabe, mejor con un VPN del 100%, puesto que no hubo ningún episodio tromboembólico venoso ni muerte relacionado con ETEV tras tres meses de seguimiento en los pacientes que no recibieron tratamiento tras obtener un resultado negativo en la angioTC torácica.

Aunque la arteriografía pulmonar se ha considerado clásicamente el “gold standard” en el diagnóstico de EP, en la actualidad es una prueba poco utilizada. La primera generación de TC torácicas monocorte mostró sensibilidades entorno al 70% en el diagnóstico de EP, insuficiente para descartar con seguridad este proceso si el resultado es negativo.¹³³ La llegada de la nueva generación de TC multicorte ha permitido realizar cortes más finos,

reducir el tiempo de exposición y mejorar la visualización de los vasos segmentarios y subsegmentarios.¹¹⁶ En este sentido, los resultados del estudio PIOPED II muestran que la combinación de una TC torácica multicorte junto con la determinación de la probabilidad clínica del paciente tienen un alto valor predictivo negativo.⁴⁷ Además esta técnica diagnóstica ha demostrado ser más coste efectiva cuando se compara con los algoritmos diagnósticos que no incluyen la TC multidetectora.¹³⁴

Nuestros resultados, en concordancia con estudios previos, demuestran una tasa de eventos tromboembólicos venosos a los tres meses de seguimiento inferiores a los encontrados tras una arteriografía pulmonar.¹³⁵ Nuestro estudio preliminar mostró un riesgo de EP del 0,41% en pacientes con TC torácica negativa a los tres meses de seguimiento,^{105,106,132} mientras que en el actual el riesgo de EP fue del 0%. La mejor valoración de los vasos segmentarios y subsegmentarios por las nuevas TC permite la detección de trombos que antes pasaban desapercibidos cuando se utilizaban TC torácicas con menor número de detectores.^{136,137}

La ventaja de la angioTC torácica sobre otras técnicas de imagen como la gammagrafía o la arteriografía pulmonar es que, además de la detección de trombos, permite estudiar otras estructuras como el parénquima pulmonar y el mediastino, lo que puede permitir identificar otros diagnósticos alternativos como disección de aorta, neumonía, neoplasias o neumotórax que pueden explicar los síntomas y signos presentados por los pacientes.^{42,138,139} En este sentido hay que señalar que en nuestro estudio se demostró un diagnóstico

alternativo basándose en las imágenes de la TC torácica en el 32,9% de los pacientes con sospecha de EP (43,6% en los pacientes en los que la TC fue negativa) similar a lo encontrado en estudios similares.^{140,141,142} Según nuestros datos, el diagnóstico alternativo más frecuentemente encontrado fue el de neumonía (13,4%), seguido de la insuficiencia cardiaca (6,9%), neoplasia pulmonar (5,1%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,0%), por lo que todos estos diagnósticos deberían ser tenidos en cuenta en el diagnóstico diferencial de los pacientes con sospecha de EP.

Una limitación de esta parte del estudio es que no se utilizó ningún test de referencia para comprobar cada uno de los diagnósticos alternativos encontrados.

Por lo tanto, nuestros datos avalan la seguridad de no iniciar la anticoagulación en pacientes que acuden al servicio de urgencias con baja o intermedia probabilidad de EP en los que la TC torácica multidetectora descartó dicha patología. Estos resultados junto con los de otros muchos estudios confirman que la TC torácica multidetectora podría obviar la necesidad de realizar una arteriografía pulmonar en pacientes con sospecha de EP.

5. Estrategia diagnóstica integral

Englobando todo lo anteriormente expuesto y de acuerdo con los datos de nuestro estudio hemos podido demostrar que el uso de una estrategia diagnóstica basada en el cálculo de la probabilidad clínica, la medición de los valores de dímero D plasmático y la eventual realización de una angioTC torácica multidetectora es segura en el diagnóstico de la EP. Otros estudios han comprobado previamente la seguridad de este algoritmo diagnóstico con una tasa de eventos tromboembólicos venosos a tres meses que oscila entre 0% y 1,5%.^{24,63,143.144}

A diferencia del algoritmo de decisión empleado en nuestro estudio, algunos trabajos^{99,138} han utilizado una estrategia diagnóstica más compleja que incluía probabilidad clínica, determinación plasmática de dímero D, ecografía de miembros inferiores y TC torácico, así como arteriografía pulmonar cuando la probabilidad clínica era alta y el resultado del resto de pruebas diagnósticas era negativo. Como ellos mismos concluyen a partir de sus resultados no parece necesaria la inclusión de la ecografía Doppler en el algoritmo diagnóstico.

Para mejorar la utilidad y la simplicidad de las decisiones, Wells propuso cambiar su propio modelo de probabilidad clínica que clasificaba originalmente a los pacientes con sospecha de EP en tres categorías (baja, moderada y alta) a dos (baja probabilidad o alta probabilidad de EP).²⁴

En nuestro estudio hemos analizado la seguridad y fiabilidad de la estrategia diagnóstica empleando la clasificación original de Wells y la modificada. Tras aplicar la clasificación original hubo 65 pacientes (26,9%) con probabilidad clínica baja o intermedia y dímero D negativo en las se hubiera descartado EP sin necesidad de otras pruebas diagnósticas. Hubo, sin embargo, un falso negativo en la determinación del dímero D. Se trataba de un paciente con probabilidad clínica intermedia según la escala de Wells (puntuación 6) en la que el dímero D fue negativo (<500ng/ml), demostrándose EP tras la realización del TC torácico.

Cuando se aplicó la clasificación modificada hubo 57 pacientes (23,6%) con baja probabilidad de EP y dímero D negativo sin que se detectara ningún falso negativo. En este sentido, el paciente considerado como falso negativo al aplicar la clasificación original, se hubiera considerado como de alta probabilidad de EP (>4 puntos), pasando directamente a la realización de una angioTC torácica sin necesidad de determinar los niveles de dímero D.

Este dato pone de manifiesto la importancia crucial de interpretar los valores de dímero D de forma conjunta con la probabilidad clínica. Gibson et al.¹⁰⁹ demostraron que emplear por sí sola la determinación de dímero D sin tener en cuenta la probabilidad clínica conlleva un riesgo inaceptablemente alto de pasar por alto el diagnóstico de EP en pacientes en los que sospecha esta entidad. En relación con esto, y debido a que se obtuvieron muestras sanguíneas a todos los pacientes estudiados, analizamos la determinación de dímero D en los 8 pacientes que habían sido clasificados como de alta

probabilidad de EP según la clasificación de Wells comprobando que había un paciente con puntuación de 9 según dicha escala cuyo dímero D fue negativo (<500 ng/ml) y que tras la realización de angioTC torácica fue diagnosticado de EP. Nuestros resultados, como sucede en otros estudios,^{70,109} sugieren que no se debe determinar los niveles plasmáticos de dímero D en pacientes con alta probabilidad de EP, puesto que esta determinación puede ser negativa hasta en un 10% de los casos. Además, la probabilidad de EP varía del 12 al 23% cuando dicho test es negativo, en un subgrupo donde, por otra parte, la prevalencia de EP oscila entre el 65 y el 80%.⁷⁰ Debido a esto, es preciso insistir en la importancia de calcular la probabilidad clínica antes de realizar la determinación del dímero D, puesto que si el resultado es negativo podría influir en la toma de decisiones del clínico descartando el diagnóstico de EP y no realizando la angioTC torácica necesaria para llegar al diagnóstico correcto. Según nuestros resultados si se hubiera utilizado solo la escala modificada, la estrategia habría sido más segura si cabe, puesto que no habría aparecido ningún falso negativo en la determinación del dímero D, aún a costa de solicitar más angioTC torácicas (10 TC más [4,1% más de TC]). Sin embargo, en ninguno de los casos se produjo ningún episodio de ETEV ni muerte por ETEV a los tres meses de seguimiento.

Se ha señalado que un índice útil que permite comparar la rentabilidad diagnóstica de ensayos de dímero D en diversos contextos clínicos es el “número necesario de pruebas” o número de pacientes en el que debe medirse el dímero D para descartar un episodio de EP.⁶¹ Según nuestros resultados el número de pacientes en el que debería medirse el dímero D para descartar una

EP sería 3,7 y 4,2 según se aplique la escala de Wells original y modificada respectivamente. Por consiguiente y según nuestros datos tras el cálculo de la probabilidad clínica y la determinación de los niveles de dímero D plasmático, no se hubiera necesitado ninguna otra prueba diagnóstica en una cuarta parte de los pacientes que acudieron a urgencias con sospecha de EP.

Teniendo en cuenta que se han asociado valores elevados de dímero D a la edad y a la presencia de neoplasias, entre otros, analizamos la eficacia de la estrategia diagnóstica objeto de nuestro trabajo considerando estas variables. Como era previsible, comprobamos que la eficacia y eficiencia de esta estrategia fue superior en los pacientes más jóvenes y en aquellos que no presentaban antecedentes de neoplasia.

Este trabajo nos ha permitido la validación de un protocolo aplicable en pacientes que acuden a urgencias con sospecha de EP. Consideramos que dicho protocolo será de utilidad para todos los profesionales de nuestro centro, especialmente para los médicos en formación (**apéndice 3**). La implantación de protocolos es importante porque permite homogeneizar la toma de decisiones, mejora la calidad asistencial, motiva a los profesionales sanitarios, reduce los litigios legales y optimiza los recursos disponibles, siempre limitados. Distintos estudios ya han demostrado que la aplicación de algoritmos diagnósticos integrados como el nuestro puede descartar con seguridad la EP en los servicios de urgencias sin necesidad de realizar otras pruebas de imagen.^{145,146}

Sin embargo, y a pesar de todo lo anteriormente mencionado, se siguen

realizando demasiadas angioTC torácicas en pacientes con bajo riesgo de EP. Kline et al.¹⁴⁷ plantean este problema, llegando a la conclusión de que la mayoría de las veces no se establece la probabilidad clínica de EP del paciente según las escalas validadas y se sigue confiando en la impresión clínica del facultativo correspondiente. Con frecuencia dicha impresión está basada en los antecedentes del paciente y en la experiencia o temor del clínico, por lo que se tiende a sobrestimar dicha probabilidad, aumentando por lo tanto el número de peticiones de angioTC. Estos autores concluyen que la aplicación de protocolos en servicios de urgencias mejora el manejo de esta patología y disminuye el número de pruebas de imagen solicitadas.

Además, es preciso tener en cuenta el coste que el exceso de pruebas de imagen como la TC torácica supone para el sistema sanitario. Así, según nuestros datos la estrategia objeto de validación en nuestra serie de 241 pacientes hubiera supuesto un ahorro aproximado de 13.061,6 € con respecto a la estrategia empleada en la actualidad en nuestro hospital, que se basa en la impresión clínica del médico correspondiente y en la realización de una angio TC torácica.

Por otra parte, no solo hay beneficio directo en cuanto a la menor realización de TC torácicas, sino también a la reducción de potenciales consecuencias que estas pruebas pueden suponer para todos estos pacientes como el riesgo de nefropatía debido al contraste, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus o en aquellos que toman medicación nefrotóxica.¹⁴⁸ Por otro lado, también debemos tener en cuenta que se evitaría la exposición

innecesaria a la radiación ionizante que supone una prueba como esta ($471,2 \pm 44,1$ mGy/cm por paciente)¹⁴⁹ a cerca de una cuarta parte de los pacientes.

Hemos encontrado algunas limitaciones en nuestro estudio que consideramos relevantes. Una de ellas fue que nuestra serie de pacientes no fue consecutiva y que la mayor sensibilidad hacia la EP por parte de los médicos que colaboraron pudo sesgar algo el porcentaje de EP (23,6%).

Otra de las limitaciones es que se dispuso de los resultados del dímero D a posteriori y dicha determinación no fue considerada para la toma de decisiones en cuanto a la necesidad o no de realizar la angioTC. Esto se debió en parte a que el dímero D que se empleó en este estudio no estaba disponible ni aun validado en nuestro centro para fines diagnósticos y el dímero D del que se disponía (dímero D de aglutinación por látex) no estaba validado para este fin.

Otra de las limitaciones, como en las de casi todos los estudios, fue que no se verificó la ausencia de EP mediante arteriografía, aunque como se explicó anteriormente, el seguimiento de los pacientes a 3 meses ofrece seguridad a nuestra estrategia diagnóstica.

En cuanto a la seguridad de nuestra estrategia diagnóstica, la incidencia de ETEV durante los tres meses de seguimiento de los pacientes fue del 0% semejante a otros estudios.¹⁴³ La limitación que encontramos en este aspecto es que el límite superior del intervalo de confianza de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en nuestro estudio es alto (8%), debido

fundamentalmente al limitado tamaño muestral. En este sentido algunos estudios importantes como el estudio Christopher,⁶⁵ con mayor número de pacientes, muestran una incidencia de ETEV del 1,7%, pero con un intervalo de confianza menor. Sin embargo, en este estudio la muestra no es tan homogénea como la de nuestro trabajo, puesto que incluye pacientes ambulantes y pacientes hospitalizados y de distintos centros sanitarios. Además utiliza dos tipos distintos de dímero D y en algunos casos utiliza TC monocorte y en otros TC multidetectora, por lo que a pesar del tamaño muestral, pensamos que nuestro estudio se aproxima más a la realidad de la población atendida en un centro sanitario concreto.

Por otra parte, hubo tres pacientes (1,2%) en los que no se pudo realizar seguimiento ante la imposibilidad de contactar con ellos, aunque se objetivó que no acudieron al servicio de urgencias ni ingresaron durante ese periodo en nuestro hospital. En el supuesto de que estos tres pacientes perdidos durante el seguimiento hubieran presentado EP el VPN hubiese sido del 98,2%, por lo que la estrategia diagnóstica seguiría siendo aceptablemente segura.⁷⁴

Una última limitación es que en los pacientes que murieron durante el seguimiento, se asumió la causa de la muerte en función de la historia recogida y de las pruebas complementarias realizadas durante su estancia en urgencias, sin que se dispusiera datos de autopsia que verificaran la causa precisa del fallecimiento.

Se ha señalado que la impresión clínica puede equipararse a la determinación de la probabilidad clínica mediante escalas validadas para el diagnóstico de EP, especialmente por médicos experimentados.¹⁵⁰ Sin embargo, resulta difícil enseñar la experiencia y más aún estandarizarla. Por el contrario, las escalas clínicas son más fáciles de aprender por médicos en formación y pueden ser estandarizadas. Solicitar una TC torácica, tan pronto como la EP se plantea en el diagnóstico diferencial se está convirtiendo en una práctica habitual aunque ésta no es la forma ideal de ejercer la medicina.¹¹⁰ Un abordaje diagnóstico ordenado y progresivo basado en la realización de una historia clínica y exploración física dirigidas, el establecimiento de diagnósticos diferenciales y después de todo ello, la solicitud de pruebas complementarias, se ajusta mejor a la tradición y enseñanzas clásicas.

En resumen nuestro trabajo avala la validez de una estrategia diagnóstica integral compuesta por estimación de la probabilidad clínica mediante una escala estandarizada como la de Wells, la determinación de niveles plasmáticos de dímero D y eventualmente la realización de una angioTC torácica para confirmar o excluir EP. Consideramos que la implantación de dichas estrategias diagnósticas en Servicios de Urgencias puede ser de extraordinaria eficacia y eficiencia.

CONCLUSIONES

1. Nuestros resultados han permitido validar una estrategia diagnóstica basada en la combinación de la estimación del riesgo clínico de enfermedad tromboembólica venosa, niveles plasmáticos de dímero D y angioTC torácica en pacientes que acuden a urgencias con sospecha de embolia pulmonar en nuestro medio.

2. La aplicación del modelo diagnóstico basado en la escala de Wells junto con dímero D negativo permite excluir de forma segura el diagnóstico de embolia pulmonar clínicamente significativa en pacientes atendidos en nuestro medio.

3. La aplicación de dicha estrategia permitiría evitar la realización de una angioTC torácica en una cuarta parte de los pacientes atendidos en urgencias en los que se sospecha embolia pulmonar respecto a la estrategia actual de nuestro centro basada en impresión clínica y angioTC torácica.

4. El beneficio de esta estrategia diagnóstica en términos de poder evitar la realización de angioTC torácica es, según nuestros resultados, menor en pacientes ancianos y con neoplasias.

5. La aplicación de esta estrategia diagnóstica en nuestro medio presenta una buena relación coste-eficacia.

6. El empleo del dímero D sin estimar previamente la probabilidad clínica de EP, puede inducir a errores diagnósticos en pacientes con probabilidad clínica alta de EP.

7. Una angioTC torácica negativa presenta un alto valor predictivo negativo en pacientes atendidos en urgencias en los que sospecha embolia pulmonar, según nuestro estudio.

8. La angioTC realizada en pacientes con sospecha de EP permite identificar diagnósticos alternativos en un tercio de los pacientes en los que no se confirma EP, siendo infecciones respiratorias y neoplasias los diagnósticos más frecuentes en dichos pacientes.

APÉNDICES

APÉNDICE 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA BASADA EN CRITERIOS CLÍNICOS, NIVELES DE DÍMERO D Y ANGIOTOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA TORÁCICA PARA DESCARTAR EMBOLIA PULMONAR EN UN SERVICIO DE URGENCIAS

Se encuentra usted en el servicio de urgencias donde está siendo atendido por un cuadro clínico que a criterio de su médico requiere descartar la posibilidad de que padezca una embolia pulmonar.

Es muy importante diagnosticar rápidamente esta enfermedad, lo que permitirá tomar medidas terapéuticas apropiadas pronto, lo que disminuirá el riesgo de complicaciones más graves y, por tanto, se conseguirá una evolución más favorable de los enfermos.

En breve se le va a realizar una TAC torácica con contraste intravenoso para confirmar o descartar este diagnóstico.

Previo a esta prueba se le extraerá, además de la analítica de rutina, una muestra de sangre para determinar posteriormente los niveles de dímero-D. Se trata de una prueba inocua que en un futuro permitirá en determinados pacientes obviar la realización de la TAC.

Un médico del servicio de urgencias contactará con usted en un periodo de 3 meses para comprobar su evolución clínica.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del hospital, como es preceptivo. El equipo investigador garantiza la confidencialidad de los datos

Por supuesto, en todo momento Vd. puede retirar su consentimiento de participación en el estudio, sin que esto conlleve ninguna modificación en la atención médica a la que está sometido.

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Título del ensayo: VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA BASADA EN CRITERIOS CLÍNICOS, NIVELES DE DÍMERO D Y ANGIOTOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA TORÁCICA PARA DESCARTAR EMBOLIA PULMONAR EN UN SERVICIO DE URGENCIAS

Yo (Nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con..... (Nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

Alcalá de Henares, **Fecha**

**Firma del participante
/Dra.**

D / D^a

Firma del médico: Dr

Dr. / Dra.

APÉNDICE 2

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

PROTOCOLO EP

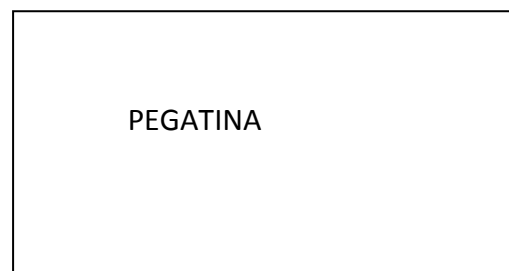
Ficha N°:.....

FECHA:.....

APELLIDOS:.....

NOMBRE:..... EDAD:.....

NHC:.....



Factores de Riesgo:

No

Si

Criterios de Wells:

TEP como primera posibilidad (3)

Cirugía o inmovilización en las 4 sem. Previas (1,5)

Signos de TVP (3)

Ca. tratado en los 6 meses previos o tto. Paliativo (1)

ETV previa (1,5)

Hemoptisis (1)

FC > 100 lpm (1,5)

Prob. Clínica Wells:

Alta

Moderada

Baja

Prob. Clínica Wells modificado: Alta Baja

Clínica:

Días desde aparición.....

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Disnea | <input type="checkbox"/> Sincope |
| <input type="checkbox"/> Dolor torácico pleurítico | <input type="checkbox"/> Taquicardia (>100 lpm) |
| <input type="checkbox"/> Dolor torácico opresivo | <input type="checkbox"/> Taquipnea (>20 rpm) |
| <input type="checkbox"/> Fiebre | <input type="checkbox"/> Otros |

Radiología:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Normal | |
| <input type="checkbox"/> Anormal: | |
| <input type="checkbox"/> Signos de EPOC | <input type="checkbox"/> Infiltrados parenquimatosos |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural | <input type="checkbox"/> Elevación diafragma |
| <input type="checkbox"/> Aumento hilar | <input type="checkbox"/> Otros..... |

Gasometría:

pH:....., pCO2:....., pO2:....., Grad A-a O₂:.....,

PB:.....,

Electrocardiograma:

- Normal
- Anormal:
 - Taquicardia
 - SI-QIII-TIII
 - BRD
 - Alteraciones de la repolarización
 - "P" pulmonale
 - Otros.....

Enfermedad cardiopulmonar Previa:

- No Si

Grado de Sospecha Clínica:

- Alta
- Moderada
- Baja

AngioTC Torácico:

- Positivo
- Negativo
- No Concluyente

DIAGNÓSTICO FINAL:

TEP NO TEP

¿Cuál?.....

Determinaciones:

Dímero D VIDAS EIA.....ng/ml

APÉNDICE 3.

PROCOLO EP

Javier Galipienzo García. FEA Área de Urgencias. Julio Flores Segovia. FEA Neumología. Jaime García de Tena. FEA Medicina Interna. Concha Álvarez Sanz. FEA Radiología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

CONCEPTO:

La embolia pulmonar (EP) consiste en el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido desde alguna parte del territorio venoso. Aunque el origen del émbolo puede ser una trombosis venosa de localización diversa, en la mayoría de los casos (90-95%) se trata de una trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores, a menudo asintomática. La EP no puede entenderse como una enfermedad independiente de la TVP, sino como una complicación de la misma. Por esta razón, actualmente se prefiere emplear el término enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE). La incidencia de este proceso en nuestro medio se estima entorno a 160 casos por cada 100.000 habitantes/año. Nosotros en este capítulo nos centraremos exclusivamente en la EP, al ser la forma más grave.

FACTORES DE RIESGO:

Los factores de riesgo para ETEVE se pueden dividir en primarios o secundarios. Todos ellos contribuyen al daño endotelial, al estasis sanguíneo y a la hipercoagulabilidad. En la mayoría de las ocasiones solemos encontrar una combinación de varios factores de riesgo (**tabla 1**).

Tabla 1. Factores de riesgo de ETEV.

<u>PRIMARIOS</u>		
Déficit de antitrombina III	Hiperhomocisteinemia	
Déficit de proteína C	Anticuerpos anticardiolipina	
Factor V de Leiden	Déficit de proteína S	
Disfibrinogenemia congénita	Exceso de factor inhibidor plasminógeno	
Trombomodulina	Déficit de factor XII	
Déficit de plasminógeno	Mutación 20210A de la protrombina	
Displasminogenemia		
<u>SECUNDARIOS</u>		
Traumatismo severo/fractura	Edad avanzada	Trombocitosis
Ictus con paresia MMII	Catéteres venosos centrales	Sd Nefrótico
ETEV previa	Cardiopatía	Prótesis
Inmovilización prolongada (>3días) macroglobulinemia	Tabaquismo	Policitemia,
Cirugía mayor, ortopédica o traumatológica	Viajes de larga distancia	Sepsis, shock
Neoplasia tratada en los 6 meses previos	Anticoagulante lúpico	
Obesidad	Anticonceptivos orales	
Embarazo y puerperio	Enfermedad inflamatoria intestinal.	

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con sospecha clínica de EP que acude urgencias de nuestro hospital, se planteará una estrategia diagnóstica basada en criterios clínicos, niveles de dímero D plasmático y angioTAC torácica.¹

Clínica:

La presentación clínica de la EP puede variar de unos pacientes a otros, apareciendo con síntomas inespecíficos como la disnea, o desencadenando desde el inicio inestabilidad hemodinámica (EP masiva),² debiendo mantenerse un alto índice de sospecha para evitar que pase desapercibido.

La anamnesis es fundamental en la evaluación del paciente, haciendo hincapié en los principales síntomas que aparecen en la embolia de pulmón: disnea (el más frecuente), dolor torácico pleurítico, dolor torácico opresivo, hemoptisis y síncope. Se debe comenzar la exploración física buscando determinados signos que nos orienten hacia esta patología: taquicardia (>100 lpm), taquipnea (>20 rpm), fiebre (>38°C), cianosis, signos de TVP.

Como ayuda diagnóstica se pueden utilizar escalas semicuantitativas, siendo la más validada la escala modificada de Wells,³ que establece la probabilidad del paciente de padecer una EP según distintas características clínicas, clasificándola en probabilidad alta (>4 puntos) o baja (\leq 4 puntos).

Criterios de Wells:

TEP como primera posibilidad (3)	Cirugía o inmovilización en las 4 sem. previas (1,5)
Signos de TVP (3)	Cáncer tratado en los 6 meses previos o tto paliativo (1)
ETEV previa (1,5)	Hemoptisis (1)
FC > 100 lpm (1,5)	

Pruebas complementarias:

1. Pruebas complementarias básicas: se solicitará hemograma con coagulación, bioquímica básica y gasometría arterial basal (GAB) en la que se suele encontrar hipoxemia e hipocapnia, con un gradiente A-a O₂ elevado. Sin embargo estudios importantes como el PIOPED demuestran que tanto la GAB como el gradiente A-a de O₂ carecen de utilidad diagnóstica en la sospecha de embolia de pulmón, por lo que una GAB normal no descarta este proceso.⁴

En la radiografía de tórax podemos encontrar signos de EPOC, derrame pleural, aumento hilar, infiltrados parenquimatosos, elevación de un hemidiafragma, atelectasias laminares, joroba de Hampton (densidad redondeada no bien definida cercana al seno costofrénico sugestiva de infarto pulmonar), hiperclaridad por oligohemia focal (signo de Westermark), o no encontrar alteración alguna en la misma.

El electrocardiograma puede ser normal, pero los hallazgos clásicos son los derivados de la sobrecarga del ventrículo derecho: taquicardia, patrón S_I-Q_{III}-T_{III} (aparece en menos del 10% de los casos), bloqueo de rama derecha, inversión de ondas T de V₁ a V₃, "P" *pulmonale*.

2. Dímero D: la concentración de dímero D medido mediante prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) está elevada (>500ng/ml) en más del 90% de los pacientes con EP, lo que refleja la escisión de la fibrina por la plasmina e indica una trombolisis endógena (aunque clínicamente ineficaz). Sin embargo la prueba del dímero D no es específica, y por este motivo, carece de utilidad en pacientes hospitalizados, incrementándose en pacientes que sufren IAM, sepsis o procesos sistémicos graves. La prueba de ELISA tiene un alto valor predictivo negativo (VPN) y puede utilizarse como test de screening para descartar embolia de pulmón. En este sentido, se ha propuesto que niveles por debajo de 500 ng/ml descartarían con seguridad esta patología en pacientes con probabilidad clínica baja. La determinación del dímero D mediante aglutinación de látex tiene mucha menor sensibilidad por lo que no debe ser utilizada.

3. Tomografía computarizada de tórax: la aparición de las TAC multicorte de última generación ha permitido la excelente visualización de todo el árbol arterial pulmonar, incluyendo las arterias subsegmentarias. Esta técnica ha desbancado a otras clásicas como la gammagrafía pulmonar y el eco Doppler de miembros inferiores, con valores predictivos negativos (VPN) similares a los de la arteriografía pulmonar, siendo además una prueba no invasiva. Será pues

la prueba de imagen de elección en nuestro medio en pacientes con sospecha de EP.⁵

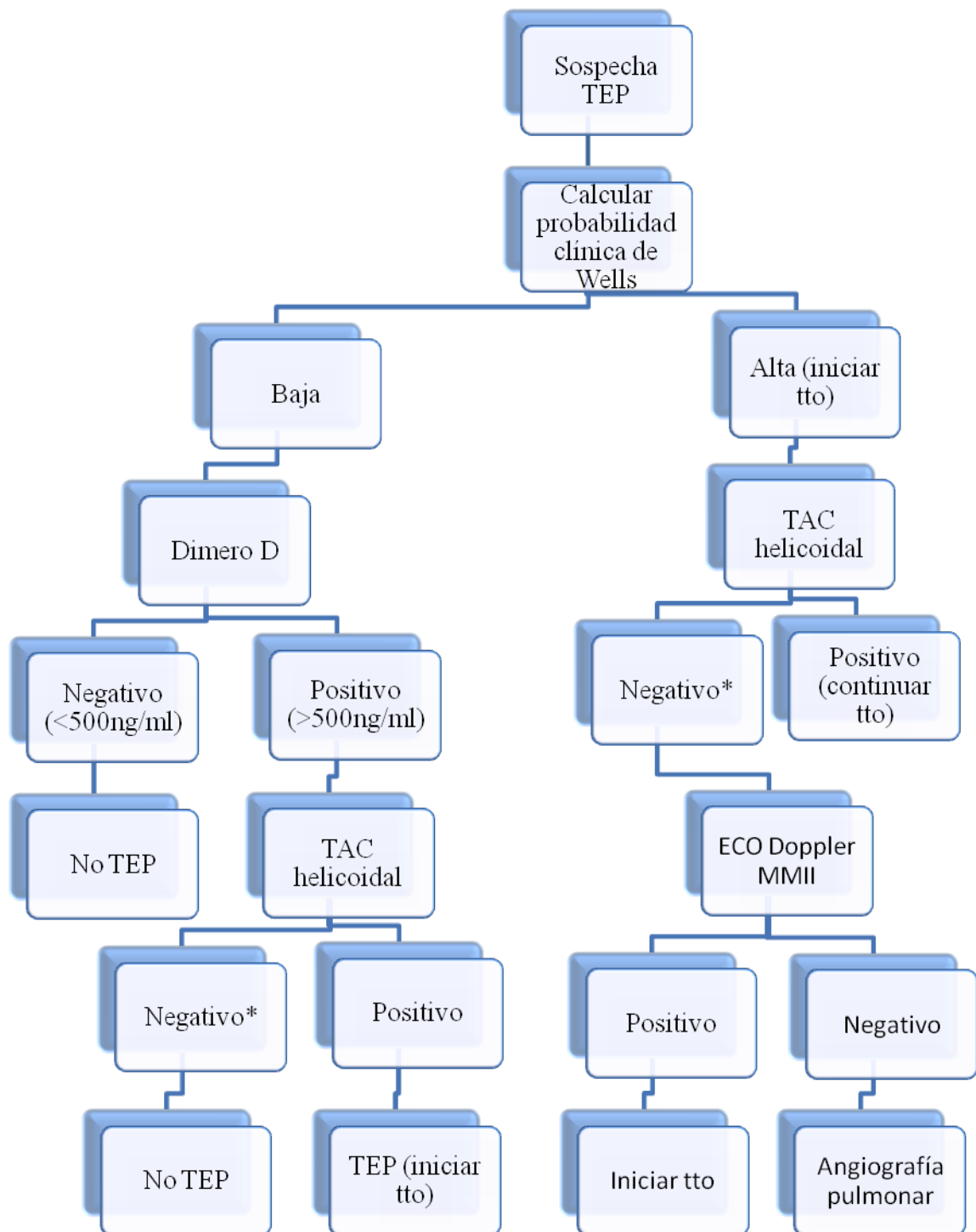
TRATAMIENTO:

1. Se recomienda, sin evidencia científica clara, el reposo absoluto del paciente las primeras 72 horas desde el inicio del tratamiento.
2. Soporte respiratorio: corregir la hipoxemia (O₂ suplementario o ventilación mecánica).
3. Soporte hemodinámico: en pacientes con inestabilidad hemodinámica (hipotensión, bajo gasto cardiaco), normalmente por fallo del ventrículo derecho, se debe expandir la volemia (infusión de no más de 500cc de SSF 0,9%) e iniciar tratamiento con noradrenalina/dopamina (ver shock). Se avisará a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ante esta posibilidad.
4. Anticoagulación: Es adecuado tanto el uso de heparina no fraccionada (HNF) iv (bolo inicial de 80 U/kg con perfusión continua posterior de 18 U/kg/h para mantener un TTPA entre 1,5 y 2,5 veces el control, durante 7-10 días), como de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (1mg/kg/12h sc.),⁶ que presentan igual o mayor eficacia antitrombótica, y menor incidencia de complicaciones hemorrágicas y de trombopenia, así como mayor facilidad de administración. Se recomienda el uso de HNF en pacientes con inestabilidad

hemodinámica o con insuficiencia renal severa (Ej: para una persona de 70 kg bolo inicial de 5600 UI de HNF, y luego diluir 20.000 UI de HNF en 500 cc de suero glucosado al 5%, con un ritmo de infusión de 31 ml/h ajustando según TTPA, con control por el servicio de Hematología). En el resto de los pacientes se iniciará tratamiento con HBPM.

5. Fibrinólisis: se debe considerar en caso de TEP masivo con inestabilidad hemodinámica (hipotensión arterial o shock).

6. Embolectomía pulmonar: se usa muy poco en la actualidad, sobre todo cuando no hay respuesta o hay contraindicación para la fibrinólisis.



*En caso de que el TAC helicoidal sea no concluyente, se deberá progresar en el estudio realizando gammagrafía pulmonar V/Q , ECO Doppler y arteriografía pulmonar si procede.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kruip A, Sohne M, Nijkeuter M on behalf of the Christopher study investigators. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Journal of Internal Medicine* 2006; 260: 459-466
2. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 114: 28-32 y 42-47
3. Wells PD, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism increasing the model utility with the simpleRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
4. Investigators in the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED II). Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
5. Investigators in the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED II). Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27
6. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-69.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
2. Dexter L, Folch-Pi W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. *JAMA* 1974;228:195-6.
3. Johnson T. The works of that famous chirurgion, Amboise Pare. The historical aspects of venous thrombosis. *Medical History*.1957;1:28-37.
4. Wiseman R. Several chirurgical treatises, 2nd edn.1676. Royston and Took, London,pp32,64.
5. Catherine N, Arya B, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-90.
6. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep vein thrombosis. *QJM* 2006;99:581-93.
7. Mahler F. From the history of thrombosis prevention and treatment. *Thromb Haemorrh* 1996;53:254-7.
8. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb et Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.

10. Cushman M, Tsai AW, White RH. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
11. White R, Zhou H, Romano P. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998;128:737-740.
12. Lutsey PL, Cushman M, Steffen LM, et al. Plasma hemostatic factor and endothelial markers in four racial/ethnic groups: The MESA study. *J Thromb Haemost* 2003;4:80-87.
13. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
14. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity and risk factors in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-980.
15. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-69.
16. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1998;318:1162-70.

17. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:694–99.
18. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529–35.
19. Alving BM. The hypercoagulable states. *Hospital practise* 1993;15:109-21.
20. Moser, KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-40.
21. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108:2726-29.
22. Piazza G, Goldhaber S: Acute pulmonary embolism: part I: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114; 28-32.
23. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295-305.
24. Wells PD, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism increasing the model utilitywith the simpleRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.

25. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-6.
26. Stein PD. Acute pulmonary embolism. *Dis Mon* 1994;40:465-524.
27. Stein, PD, Terrin ML, Hales CA et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
28. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-59.
29. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, et al. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-43.
30. Marder VJ, Francis CW. Plasmin degradation of cross-linked fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 1983;408:397-406.
31. Boucheix C. Monoclonal antibodies for domains which are differentially expressed in fibrinogen degradation products or in fibrin degradation products. In "Protides of the Biological Fluids". Proceeding of the Thirtieth Colloquium 1982. Ed H. PEETERS. Pergamon Press 1983: 399-402.

32. De Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A, et al. Performances of the Vidas D-Dimer new assay for the exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;85:185-86.
33. Janssen MC, Heebels AE, de Metz M, et al. Reliability of five rapid D-Dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:262-66.
34. Freyburger G, Trillaud H, Labrousche S, et al. D-Dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb Haemost.* 1998;79:32-37.
35. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-95.
36. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, et al. Plasma measurement of D-Dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1-6.
37. Moser K. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
38. Palla A, Donnamaria V, Petruzzelli S, et al. Enlargement of the right descending pulmonary artery in pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:513-17.

39. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-83.

40. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88–97.

41. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multidetector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629-36.

42. Schoef UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2160-7.

43. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343–52.

44. Zuckerman DA, Sterling KM, Oser RF. Safety of pulmonary angiography in the 1990s. *J Vasc Interv Radiol.* 1996;7:199-205.

45. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study

of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1387-93.

46. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 1990;263:2753-59.

47. The PIOPED II investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006;324:2317-27.

48. Webber MM, Gomes AS, Roe D, et al. Comparison of Biello, McNeil, and PIOPED criteria for the diagnosis of pulmonary emboli on lung scans. AJR Am J Roentgenol 1990;154:975-81.

49. Stein PD, Woodard PK, Hull RD, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. Chest 2003;124:23-28.

50. Goldhaber SZ: Echocardiography in the management of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2002;136:691.

51. Goldhaber SZ. Multislice computed tomography for pulmonary embolism--a technological marvel. N Engl J Med. 2005;352:1812-14.

52. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. En: Hull, Pineo, editors. Disorders of thrombosis. Philadelphia; Saunders, 1996; p. 239-57.

53. Kruip A, Sohne M, Nijkeuter M on behalf of the Christopher study investigators. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. J Intern Med 2006;260:459-66.

54. Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assesment in patients with clinically suspected venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2003;1: 1888-96.

55. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, et al. Does this patients have pulmonary embolism? JAMA 2003;290:2849-58.

56. Chagnon I, Bounameaux H, Anjosky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. Am J Med 2002;113:269-75.

57. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, et al. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. Ann Emerg Med 2002;39:144-52.

58. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. Am J Med 2003;114:173-79.

59. Moores LK, Collen JF, Woods KM, et al. Practical utility of clinical prediction rules for suspected acute pulmonary embolism in a large academic institution. *Thromb Res* 2004;113:1–6.
60. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med* 2004;117:676–84.
61. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, et al. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;6:1059-71.
62. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D dimer assays. *Semin Vasc Med* 2005;5:315-20.
63. Kucher N, Kohler HP, Dornhofer T, et al. Accuracy of D dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost* 2003;1:708-13.
64. Ten Wolde M, Hagen PJ, Mc Gillavry MR et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism: results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004;2:1110-17.

65. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-79.
66. Reber G, de Moerloose P. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2000;26:619-24.
67. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med* 2005;5:315-20.
68. Bounameaux H, Perrier A. Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol J* 2003;4:97-103.
69. Soto MJ, Montreal M. Utilidad del dímero D en la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin* 2005;124:749-53.
70. Righini M, Aujesky D, Roy PM, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoffvalue in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:2483-87.
71. Kelly J, Hunt B. A clinical probability assesment and D-dimer measurement should be the initial step in the investigation of suspected venous thromboembolism. *Chest* 2003;124:116-19.

72. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:2465-70.

73. De Moerloose P, Bounameaux H, Wells PH. D-dimer testing and venous thromboembolism: four view points. *J Thromb Haemost* 2005;3:380-82.

74. Kruip MJ, Lederer MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcomes studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.

75. Schreengost JE, Legallo RD, Boyd JC, et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003;49:1483-90.

76. Perrier A. D-dimer for suspected pulmonary embolism. Whom should we test? *Chest* 2004;125:807-89.

77. Houdijk WP. Proper observation of patient-related factors is an important determinant in the use of the D-dimer test for the exclusion of venous thromboembolism in the ED. *Am J Emerg Med* 2007;25:255-56.

78. D'Angelo A, D'Allessandro G, Tomassini L, et al. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;75:412-16.

79. Heit JA, Minor T, Andrews JC, et al. Determinans of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:235-40.
80. De bastos M, De Bastos MR, Bogutchi T, et al. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling out of venous thromboembolism. *J Thromb Heamost* 2006;4:2079-80.
81. Couturaud F, Kearon C, Bates SM, et al. Decrease in sensivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:241-46.
82. Kevorkian JP, Halimi C, Segrestaa JM, et al. Monitoring of patients with deep-vein thrombosis during and after anticoagulation with D-dimer. *Lancet* 1998;351:571-72.
83. Jennersjo CM, Fagerberg IH, Karlander SG, et al. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:517-23.
84. De Monyé W, Sansón BJ, MacGuillavry MR, et al. ANTELOPE Study Group, Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J respir Crit Care Med* 2002;165:345-58.

85. Righini M, Paris S, Le Gal G, et al. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006;95:56-64.
86. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
87. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:15-20.
88. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2006;4:496-500.
89. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
90. Nijkeuter M, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: Is there a role for D-dimer as stand-alone test? *Crit Care Med* 2006;34:2701-02.
91. Söhne M, Kruij MJ, Nijkeuter M, et al. The CHRISTOPHER Study Group. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart

failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1042-46.

92. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:22-30.

93. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006;166:176-80.

94. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic test for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61.

95. Schutgens RE, Haas FJ, Biesma DH. Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:653-57.

96. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performance after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:2-12.

97. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D- Dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects

with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003;108:313-18.

98. Baglin T. Value of D-dimer testing to decide duration of anticoagulation after deep vein thrombosis: not yet. *J Thromb Haemost* 2006;4:2530-32.

99. Kamphuisen PW. Can anticoagulant treatment be tailored with biomarkers in patients with venous thromboembolism? *J Thromb Haemost* 2006;4:1206-07.

100. Le Gal G, Bounameaux H. D-dimer testing to predict recurrence in venous thromboembolism: looking for a useful threshold: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2004;2:1670-72.

101. McRae S, Tran H, Schulman S, et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta analysis. *Lancet* 2006;368:371-78.

102. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-83.

103. Quiroz R, Kucher N, H. Zou K. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2005; 293:2012-17.

104. Moores LK, Jackson WL. Defining the role of computed tomographic pulmonary angiography in suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2005;142:802-08.

105. Galipienzo J, García de Tena J, Flores J. et al. Clinical value of negative multislice computed tomography pulmonary angiography in patients with suspected venous thromboembolism. 6th congress European Federation of Internal Medicine. May 26-29, 2007. Lisboa. Portugal.

106. J. García de Tena, J. Flores Segovia, J. Galipienzo García, et al. Valor clínico de la tomografía computarizada torácica negativa en pacientes con sospecha de enfermedad tromboembólica venosa. XXVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Lanzarote 16-19 de noviembre de 2005.

107. Testuz A, Le Gal G, Rhighini M, et al. Influence of specific alternative diagnoses on the probability of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95:958-62.

108. Galipienzo J, Flores J, García de Tena J, et al. Diagnósticos alternativos en pacientes en los que se descarta embolia pulmonar tras angiotomografía computarizada torácica. XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Sitges 2007. España

109. Gibson NS, Sohne M, Gerdes VE, et al. The importance of clinical probability assessment in interpreting a normal D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism *Chest* 2008;134:789-93.
110. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism diagnosis: Remember the history and physical exam. *Thromb Haemost* 2009;101:7–8.
111. Squizzato A, Micieli E, Galli M, et al. Diagnosis and management of venous thromboembolism: Results of a survey on current clinical practice. *Thromb Res.* 2009 May 19. En prensa.
112. Garg K, Sieler H, Welsh C, et al. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1627–31.
113. Bourriot K, Couffinhal T, Bernard V et al. Clinical outcome after a negative spiral CT pulmonary angiographic finding in an inpatient population from cardiology and pneumology wards. *Chest* 2003;123:359-65.
114. Ost D, Rozenshtein A, Saffran L, et al. The negative predictive value of spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scans. *Am J Med* 2001;110:16-21.

115. Moores L, Jackson W, Shorr A, et al. Meta-Analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004;141:866-74.
116. Schoepf U, Holzkecht N, Helmberger TK, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002;222:483-90.
117. van Erkel AR, van Rossum AB, Bloem JL, et al. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996;201:29-36.
118. Van Strijen MJ, de Monye W, Kiefft GJ, et al. Accuracy of single detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005;3:17-25.
119. Bounameaux H, Cirafici P, De Merloose P, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337:196-200 .
120. Ginsberg JS, Brill-Eduars P, Donovan E et al. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1679-84.

121. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, et al. Pulmonary embolism. *Epidemiology. Chest* 1995;107:3-9.

122. Manganelli D, Palla A, Donnataria V, et al. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995;107:25-32.

123. Di Nisio M, Rutjes AW, Buller HR. Combined use of clinical pretest probability and D-dimer test in cancer patients with clinically suspected deep venous thrombosis. *J thromb Haemost* 2006;4:52-57

124. Greenspan RH, Ravin CE, Polansky SM et al. Accuracy of the chest radiographic in diagnosis of pulmonary embolism. *Invest Radiol* 1982;17:539-43.

125. Markisz JA. Radiologic and nuclear medicine diagnosis. En: Goldhaber Ed. *Pulmonary embolism and deep venous thrombosis*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1985;41-75.

126. Penalzoza A, Mélot C, Dochy E, et al. Assessment of pretest probability of pulmonary embolism in the emergency department by physicians in training using the Wells model. *Thromb Res* 2007;120:173–79.

127. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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.

128. Sinert R, Foley M. Clinical Assessment of the Patient With a Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med*. 2008;52:76-79.

129. Freyburger G, Trillaud H, Labrousche S, et al. Rapid ELISA D-dimer testing in the exclusion of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Clin Appl Thromb Haemost* 2000;6:77-81.

130. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2001;115:140-44.

131. Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MH, et al. High D-dimer levels increased the likelihood of pulmonary embolism. *J Intern Med* 2008;264:195–200.

132. Galipienzo J, Flores J, García de Tena J, et al. Safety of withholding anticoagulant therapy in patients suspected pulmonary embolism with a negative result on multislice computed tomography pulmonary angiography. European 7th Congress of Internal Medicine. May 7-10, 2008. Roma. Italia

133. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.

134. van Erkel AR, van Rossum AB, Bloem JL, et al. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996;201:29-36.

135. van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, et al. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism -a critical review. *Clin Radiol* 2001;56:838-42.

136. Pérez de Llano L.A, Veres A, Ortiz M et al. Safety of withholding anticoagulant therapy in patients who have clinically suspected pulmonary embolism and negative results on helical computed tomography. *Respiration* 2006;73:514–19.

137. Swensen SJ, Sheedy PF, Ryu JH, et al. Outcomes after withholding anticoagulation from patients with suspected acute pulmonary embolism and negative computed tomographic findings: a cohort study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:130–38.

138. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-68.

139. Saad WE, Saad N. Computer tomography for venous thromboembolic disease. *Radiol Clin North Am* 2007;45:423-45.

140. Van Rossum AB, Treurniet FEE, Kieft GJ, et al. Role of spiral volumetric computed tomographic scanning in the assessment of patients with clinical suspicion of pulmonary embolism and an abnormal ventilation/perfusion lung scan. *Thorax* 1996;51:23-28.

141. Cross JLL, Kemp PM, Walsh CG, et al. A randomized trial of spiral CT and ventilation perfusion scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998;53:177-82.

142. Garg K, Welsh CH, Feyerabend AJ, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation perfusion scanning correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998;202:201-8.

143. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162:1631-35.

144. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, et al. Prospective validation of Wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;44:503-10.

145. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
146. Kline JA, Webb WB, Jones AE, et al. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med.* 2004;44:490-502.
147. Kline JA, Courtney DM, Beam DM, et al. Incidence and predictors of repeated computed tomographic pulmonary angiography in emergency department patients. *Ann Emerg Med.* En prensa.
148. Chertow GM. Prevention of radiocontrast nephropathy: back to basics. *JAMA.* 2004;291:2376-77.
149. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277-84.
150. Kabrhel C, Camargo CA, Goldhaber SZ. Clinical gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism: does experience matter? *Chest* 2005;127:1627-30.