

**APLICACIÓN DEL INDICE DE WELLS Y EL MODELO DE PISA - PED EN
PACIENTES CON SOSPECHA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

DIEGO JOSÉ ARDILA ARDILA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2013

**APLICACIÓN DEL INDICE DE WELLS Y EL MODELO DE PISA - PED EN
PACIENTES CON SOSPECHA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

DIEGO JOSÉ ARDILA ARDILA

**Trabajo de Grado para optar al título de
Médico Internista**

Director

**CLAUDIA LUCIA FIGUEROA PINEDA
Médico Internista – Epidemióloga**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2013

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2. HIPÓTESIS	14
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GENERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. JUSTIFICACIÓN	16
5. MARCO TEÓRICO	16
5.1 DEFINICIÓN	16
5.2 EPIDEMIOLOGÍA	17
5.2.1 Mundo	17
5.2.2 Latino América	18
5.2.3 Colombia	18
5.2.4 Bucaramanga	18
5.3 DIAGNÓSTICO	19
5.3.1 Laboratorio	19
5.3.2 Gases arteriales	19
5.3.3 Péptido natriurético cerebral	20
5.3.4 Troponina	20
5.3.5 Electrocardiograma (EKG)	21
5.3.6 Radiografía de tórax	21

5.3.7	Gamagrafía de ventilación perfusión (V/Q)	22
5.3.8	Ultrasonido	23
5.3.9	Dímero D	24
5.3.10	Angiografía	26
5.3.11	Tomografía axial computarizada en espiral	26
5.3.12	Angiografía por resonancia nuclear magnética	29
5.3.13	Ecocardiograma	29
5.3.14	Espacio alveolar muerto	30
5.3.15	Algoritmos	30
5.3.16	Estudio Christopher	31
5.3.17	Modelo ginebra	33
5.3.18	Modelo PISA PED	34
6.	MATERIALES Y MÉTODOS	34
6.1	DISEÑO	34
6.1.1	Tipo de estudio	34
6.1.2	Población de estudio	34
6.1.3	Cálculo de la muestra	35
6.1.4	Análisis estadístico	35
6.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	35
6.2.1	Criterios de inclusión	35
6.2.2	Criterios de exclusión	35
6.3	PROCEDIMIENTO	35
6.4	DEFINICIÓN DE VARIABLES	36
6.4.1	Variables independientes	36
6.4.1.1	Servicio	36
6.4.1.2	Edad	36
6.4.1.3	Genero	36
6.4.1.4	Procedencia	36
6.4.1.5	Tiempo de evolución de los síntomas	36

6.4.1.6	Resultado del TAC con protocolo para TEP	36
6.4.1.7	Tiempo en horas desde la toma del TAC hasta la toma de los datos	37
6.4.1.8	Signos clínicos de trombosis venosa profunda (TVP)	37
6.4.1.9	Diagnóstico más probable del TEP	37
6.4.1.10	Enfermedad tromboembolica previa	37
6.4.1.11	Frecuencia cardiaca	38
6.4.1.12	Frecuencia cardiaca mayor de 100 por minuto	38
6.4.1.13	Cirugía reciente o inmovilización	38
6.4.1.14	Hemoptisis	38
6.4.1.15	Cáncer	38
6.4.1.16	Enfermedad cardiovascular previa	38
6.4.1.17	Enfermedad Pulmonar previa	39
6.4.1.18	Disnea de comienzo súbito	39
6.4.1.19	Temperatura > 38°C	39
6.4.1.20	Signos de sobrecarga ventricular derecha en el EKG	39
6.4.2	Variables dependientes	39
6.4.2.1	Probabilidad de TEP (según el índice de Wells)	39
6.4.2.2	Probabilidad de TEP (según la escala de PISA PED)	40
7.	PRESUPUESTO	40
8.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
10.	RESULTADOS ESPERADOS	41
10.1	COMUNIDAD ACADÉMICA	41
10.2	PACIENTES	41
10.3	SOCIEDAD	41

11. ANEXOS	42
11.1 FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	42
11.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL	43
12. RESULTADOS DEL ESTUDIO	44
12.1 TABLAS	44
12.2 DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS	47
12.2.1 Variables sociodemográficas	47
12.2.2 Variables del índice de Wells	47
12.2.3 Variable del índice de PISA PED	48
12.2.4 Clasificación del Índice de Wells	48
12.2.5 Clasificación del índice de PISA PED	49
12.2.6 Análisis de pruebas diagnósticas del índice Wells (utilizando la clasificación de Christopher para el índice de Wells)	49
12.2.7 Análisis de pruebas diagnósticas del índice de PISA PED	49
12.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	50
12.3.1 Sospecha de tromboembolismo pulmonar vs diagnóstico de TEP confirmado	50
12.3.2 Edad de los pacientes	50
12.3.3 Tiempo de inicio de los síntomas	51
12.3.4 Género de los pacientes	51
12.3.5 Frecuencia de los hallazgos del índice de Wells	51
12.3.6 Frecuencia de los hallazgos del índice PISA – PED	52
12.3.7 Clasificación de los pacientes en categoría de riesgo para TEP según el índice de Wells	54
12.3.8 Clasificación de los pacientes en categorías de riesgo para TEP según el índice de PISA – PED	55
12.3.9 Análisis de pruebas diagnósticas índice de Wells y modelo de PISA – PED	55

13. CONCLUSIONES	57
14. BIBLIOGRAFÍA	58

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Frecuencia de los signos y síntomas en pacientes con sospecha de TEP	19
Tabla 2. Probabilidad de TEP de acuerdo a probabilidad clínica y según la gamagrafía de ventilación perfusión	22
Tabla 3. Presupuesto	40
Tabla 4. Cronogramas de actividades	40
Tabla 5. Variables demográficas	44
Tabla 6. Variables del Índice de Wells	44
Tabla 7. Variables de escala PISA – PED	45
Tabla 8. Clasificación según índice de Wells	45
Tabla 9. Clasificación según escala de PISA – PED	46
Tabla 10. Análisis de pruebas diagnósticas índice de Wells	46
Tabla 11. Sensibilidad – especificidad de escala de PISA – PED	46

RESUMEN

TITULO: APLICACIÓN DEL INDICE DE WELLS Y EL MODELO DE PISA - PED EN PACIENTES CON SOSPECHA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER

AUTOR: Diego José Ardila Ardila **

PALABRAS CLAVES: Enfermedad Tromboembolismo Pulmonar

DESCRIPCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) hace referencia a la obstrucción de las arterias pulmonares o una de sus ramas por coágulos, tumores, aire o grasa que se origina en otro lugar del cuerpo. El tromboembolismo pulmonar es una enfermedad de muy difícil diagnóstico existen serias dificultades en el diagnóstico de dicha enfermedad ya que se presenta con signos y síntomas muy similares a otras enfermedades. Se recogieron datos de 102 pacientes en las fechas desde el 1ro de Junio del 2011 hasta el 3 de Enero del 2012. Todos los pacientes presentaban sospecha de tromboembolismo pulmonar agudo y a todos se les realizó TAC con protocolo para TEP. Se demostró TEP en 11(10,8%) y se descartó la presencia de TEP en 91(89,2%). La edad promedio de los pacientes con TEP descartado fue 56,4 años (52,3 – 60,5), la edad promedio de los pacientes con TEP confirmado fue 68,82 (57,3 - 80,3). El género de los pacientes incluidos en el estudio fueron ligeramente mayor las mujeres 56,86%. Comparando por grupos de acuerdo a la presencia de TEP se vio la misma tendencia, en los pacientes con TEP confirmado el porcentaje de mujeres fue 63,64% y en los pacientes con TEP descartado el porcentaje fue 56,04%, La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en el servicio de urgencias 58,82%. La procedencia de los pacientes fue en su mayoría de Bucaramanga y su área metropolitana.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Directora: CLAUDIA LUCIA FIGUEROA PINEDA. MD. Internista. Epidemióloga

ABSTRACT

TITLE: APPLICATION OF THE CONTENTS OF WELLS AND MODEL OF PISA - PED IN PATIENTS WITH SUSPECTED PULMONARY THROMBOEMBOLISM IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER

AUTHOR: Diego José Ardila Ardila**

KEYWORDS: Disease Pulmonary Embolism

DESCRIPTION

Pulmonary thromboembolism (PTE) refers to the blockage of the pulmonary arteries or one of its branches clots, tumors, air or grease that originates elsewhere in the body. Pulmonary embolism is a very difficult disease diagnosis there is difficulty in diagnosing the disease and presented with signs and symptoms similar to other diseases. Data were collected from 102 patients in the dates from June 1, 2011 until January 3, 2012. All patients had suspected acute pulmonary embolism and all underwent PET CT protocol. PTE was demonstrated in 11 (10.8%) and discarded the presence of PE in 91 (89.2%). The average age of patients was 56.4 years discarded PTE (52.3 to 60.5), the average age of patients with confirmed PE was 68.82 (57.3 to 80.3). The gender of the patients included in the study were slightly higher 56.86% women. Comparing groups according to the presence of TEP the same trend was seen in patients with PE confirmed the percentage of women was 63.64% and in patients with Pulmonary thromboembolism dismissed the percentage was 56.04%, Most Patients included in the study were in the emergency department 58.82%. The origin of the patients was mostly, Bucaramanga and its metropolitan area.

* Work of degree

** Faculty of Health. School of Medicine. Director: CLAUDIA LUCIA FIGUEROA PINEDA. MD. Internist. Epidemiologist

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar es una enfermedad de muy difícil diagnóstico (1). Existen serias dificultades en el diagnóstico de dicha enfermedad ya que se presenta con signos y síntomas muy similares a otras enfermedades (2), y para su confirmación es necesaria la utilización de pruebas diagnósticas muy costosas y en algunos casos no disponibles.

Existen en la literatura una gran cantidad de algoritmos (3) para estratificar el riesgo de trombo embolismo pulmonar, con el fin de optimizar los recursos y saber a qué método diagnóstico debe ser sometido cada paciente.

Elegimos a los dos mejores algoritmos diagnósticos (3) para aplicarlos en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) en nuestro medio; estos son el índice de Wells y el índice de PISA PED.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados del índice de Wells y del modelo de PISA - PED, en los pacientes a quienes se les realiza Tomografía axial computarizada (TAC) con protocolo para TEP?

2. HIPOTESIS

El modelo PISA PED es más sensible y específico que el índice de Wells para predicción diagnóstica de TEP, en los pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar agudo.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Aplicar y comparar las escalas de predicción diagnóstica; índice de Wells y modelo de PISA PED para trombo embolismo pulmonar a los pacientes con sospecha de TEP que se les realice TAC con protocolo para TEP.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular los puntajes de las escalas en los pacientes con TAC con protocolo para TEP positivo y en los pacientes con TAC con protocolo para TEP negativo.
- Describir las variables demográficas de los casos de trombo embolismo pulmonar confirmado en el HUS.
- Medir la prevalencia de TEP a través del TAC con protocolo para TEP en nuestra institución.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la aplicación de las escalas en nuestro medio.

4. JUSTIFICACIÓN

- Una adecuada estratificación de riesgo podría disminuir la realización de pruebas diagnósticas costosas e innecesarias.
- No hay estudios de validación para ninguno de los modelos de estratificación de riesgo para TEP en nuestro medio.
- El índice de Wells, el cual es el índice más usado en nuestro medio; fue validado en población sin patologías cardíacas ni pulmonares.
- La cantidad de TAC con protocolo para TEP negativos en el HUS en el 2010, está muy por encima del valor de la literatura mundial, lo que podría suponer la realización de TAC innecesarios en nuestra institución.

5. MARCO TEÓRICO: TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

5.1 DEFINICIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) hace referencia a la obstrucción de las arterias pulmonares o una de sus ramas por coágulos, tumores, aire o grasa que se origina en otro lugar del cuerpo (1); puede ser clasificado en agudo o crónico. Los paciente con TEP agudo típicamente desarrollan signos y síntomas después de la obstrucción de los vasos pulmonares y los paciente con TEP crónico tienden a desarrollar lenta y progresivamente disnea sobre un periodo de años debido a hipertensión pulmonar (1).

De otra parte el tromboembolismo pulmonar agudo puede ser además clasificado como masivo y submasivo según la severidad:

-El TEP masivo causa hipotensión arterial, definido como tensión arterial sistólica < 90 mmHg o caída de una tensión arterial sistólica en más de 40 mmHg de la línea de base por un periodo mayor de 15 minutos. Debe ser sospechado si hay

hipotensión arterial acompañado de elevación de la presión venosa central (o ingurgitación yugular), que no sea explicada por infarto agudo de miocardio, neumotórax a tensión, taponamiento cardiaco o una nueva arritmia (1,2); además es una condición clínica catastrófica que resulta frecuentemente en falla ventricular derecha aguda y muerte. Cuando ocurre la muerte, esta sucede dentro de 1 o 2 horas del evento, aunque los pacientes permanecen en riesgo durante 24 a 72 horas (3,4) y muchas veces es descubierto solo hasta la necropsia (5,6).

-Todos los TEP que no cumplen la definición de TEP masivo son considerados TEP submasivos (1,2). Un TEP en silla de montar es un TEP que se presenta en la bifurcación de la arteria pulmonar entre las arterias pulmonares derecha e izquierda. La mayoría de los TEP en silla de montar son submasivo. En un estudio retrospectivo de 546 pacientes con TEP, 14 (2.6%) tenían un TEP en silla de montar (7). Solo 2 de los pacientes con TEP en silla de montar tenían hipotensión (7).

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

5.2.1 Mundo: Los datos disponibles sobre incidencia de TEP en la población general varían, pudiéndose citar para Francia una incidencia anual superior a 100.000 casos y 60.000 casos por año en Italia (1). En EEUU alcanzarían 600.000 casos por año (8), mientras que otras estimaciones del mismo país refieren 300.000 hospitalizaciones / año por este diagnóstico y 50.000 muertes / año (9). En el área de Pisa y sus alrededores (Italia), se estimó una incidencia anual de 100 casos nuevos por 100.000 habitantes (10). Un estudio Escandinavo prospectivo calculó una incidencia anual de TEP en población general entre 1,6 y 1,8 casos por cada 1000 habitantes (160 – 180: 100.000). White a partir de varios trabajos estadounidenses sobre TEP, calculó una incidencia anual entre 71 y 117 casos por 100.000 habitantes para el primer episodio de trombo embolismo venoso sintomática en el 2006(1).

5.2.2 Latino América: En México, de 1981 a 1990, en el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS, se realizaron 1,685 necropsias. Se informaron 252 casos con TEP (15%). La incidencia para ambos sexos fue similar, y aunque apareció en un rango amplio de edad, la mayoría de casos se encontró entre los 60 y 80 años. El TEP fue causa directa de muerte en 28% de los casos, contribuyó indirectamente en 62% a la causa de muerte y fue un hallazgo incidental en 10%. (11). En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, entre 1985 y 1994, se realizaron 1,032 necropsias de 3,751 defunciones. El diagnóstico de TEP se estableció en 231 casos y en 100 de ellos el TEP fue masiva; sin embargo, clínicamente, el diagnóstico sólo se sospechó en 18% de los pacientes. En esta revisión se informó como la tercera causa de mortalidad (10%), superada sólo por condiciones clínicas con falla circulatoria irreversible. La mayor incidencia se observó en menores de 10 años en el postoperatorio inmediato de cirugía por cardiopatía congénita (11).

5.2.3 Colombia

En un estudio multicéntrico realizado en Colombia (12) el total de pacientes con TEP incluidos fue 251, con edad promedio de 65 años; 66% fueron mujeres. La frecuencia de trombo-profilaxis usada fue del 22%. La mortalidad hospitalaria fue del 14.8% (IC95%: 11 – 19%). Los factores asociados con mortalidad hospitalaria fueron hipotensión (RR: 2.57; IC95%: 1.4 – 4.73) y fractura de cadera (RR: 2.55; IC95%: 1.34-4.83). La supervivencia a las 52 semanas posterior a hospitalización fue del 85% (IC95%: 79-90%). Se calculó una incidencia de 1 a 1,8 por 1000 habitantes año.

5.2.4 Bucaramanga: En el hospital universitario de Santander en el año 2010 se realizaron 227 TAC con protocolo para TEP de los cuales 36 (15,9%). fueron positivos (datos de la TAC realizados en el servicio de radiología y con los resultados registrados en el sistema de información del hospital Universitario de Santander).

5.3 DIAGNÓSTICO

El tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) es una enfermedad común y algunas veces fatal. La mortalidad puede ser reducida por un diagnóstico pronto y una adecuada terapia. Desafortunadamente, la presentación clínica es variable e inespecífica; así, las pruebas diagnósticas son necesarias para confirmar o excluir el diagnóstico. Mucho de los signos y síntomas encontrados en pacientes con tromboembolismo pulmonar también son vistos en pacientes sin TEP (13,14), lo cual hace ver la necesidad de una evaluación adicional en los pacientes con sospecha de TEP.

Tabla 1. Frecuencia de los signos y síntomas en pacientes con sospecha de TEP

Signos	Frecuencia pacientes con TEP	Frecuencia pacientes sin TEP
Disnea	73%	72%
Dolor pleurítico	66%	59%
Tos	37%	36%
Hemoptisis	13%	8%
Síntomas	Frecuencia	Frecuencia
Taquipnea (Fr > o = 20 x minuto)	70%	68%
Estertores	51%	40%
Taquicardia (Fc > o = 100 x minuto)	30%	24%
Trombosis venosa profunda	11%	11%
Pacientes sin enfermedades cardiacas o pulmonares previas.		

Tomado de Stein, PD, et al. Chest 1991; 100:598. (13)

5.3.1 Laboratorio: Las pruebas de laboratorio son no específicas. Ellas incluyen leucocitosis, incremento de la VSG, elevación de LDH y ASAT con bilirrubinas normales (13).

5.3.2 Gases arteriales: Los gases arteriales y la oximetría de pulso tienen un valor limitado en el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (15). Los gases arteriales usualmente revelan hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria.

Paciente con pulso oximetría al aire ambiente < 95% en el momento del diagnóstico presentan incremento en el riesgo de complicaciones intrahospitalarias, incluyendo choque cardiogénico, falla respiratoria y muerte (16). Los hallazgos típicos de los gases arteriales no se encuentran en todos los casos, en los TEP que presentan hipotensión y falla ventilatoria puede haber hipercapnia y acidosis mixta, respiratoria y metabólica debido a acidosis láctica. La hipoxemia puede ser mínima o ausente, una pO₂ entre 85 y 105 mmHg existe en aproximadamente 18% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (13). Más del 6% de los pacientes tienen un gradiente alveolo arterial de oxígeno normal.

5.3.3 Péptido natriurético cerebral: Los valores del péptido natriurético cerebral son más altos en los pacientes con TEP comparado con los pacientes sin TEP; sin embargo, muchos de los pacientes con TEP no tienen BNP elevado, es decir es poco sensible, y el BNP tiene muchas causas por las cuales se eleva, es decir es poco específica (17,18); por lo que tiene un valor limitado como prueba diagnóstica para TEP. En un estudio de casos y controles de 2213 paciente con sospecha de tromboembolismo pulmonar hemodinámicamente estable, el BNP tenía una sensibilidad y una especificidad de 60 y 62% respectivamente (17). La magnitud de la elevación del péptido natriurético o su precursor N terminal pro - péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) parece relacionarse con el riesgo de complicaciones posteriores y hospitalización prolongada; teniendo quizás algún papel como predictor del pronóstico.

5.3.4 Troponina: La troponina T e I están elevadas entre en 30 y el 50% de los pacientes quienes tienen un tromboembolismo pulmonar moderado a masivo (19 – 23). El mecanismo se relaciona con la sobrecarga aguda de cavidades derechas (19, 24); además la elevación de troponina usualmente resuelve a las 40 horas después del tromboembolismo pulmonar, en contraste con la elevación más prolongada en después de una injuria miocárdica (25). La troponina no es usada para el diagnóstico, pero es asociada con eventos adversos.

5.3.5 Electrocardiograma (EKG): Se encuentran alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con TEP sin enfermedades cardiovasculares previas, sin embargo muchas de las anormalidades son también comunes en los pacientes sin TEP, limitando el uso para su uso para el diagnóstico de TEP (26 – 28). En un estudio prospectivo 70% de los pacientes con TEP tenían cambios en el electrocardiograma (EKG), las más comunes eran alteraciones no específicas en el segmento ST y cambios en la onda T (14). Los cambios electrocardiográficos históricamente considerados como sugestivos de tromboembolismo pulmonar (patrón S1Q3T3, desviación del eje hacia la derecha, nuevo e incompleto bloqueo de rama derecha), son infrecuentes durante el TEP (28,29), sin embargo son frecuentes en los pacientes con TEP masivo o core pulmonar (30). La presencia de la inversión de las ondas T en derivaciones precordiales se asocia con una mayor disfunción del ventrículo derecho (27). Se relaciona con pobre pronóstico (26,27): Las arritmias atriales, bloqueo de rama derecha, onda Q en pared inferior, inversión de Onda T en precordiales y cambios en el ST. Los scores para predicción de TEP basado en los cambios del EKG no han demostrado utilidad clínica en el diagnóstico (31,32).

5.3.6 Radiografía de tórax (RX): Las anormalidades en los la RX son comunes en pacientes con TEP pero son similares a la de los pacientes sin TEP; hallazgos en un estudio prospectivo realizado por Stein y colaboradores (13,14):

-Atelectasias y anormalidades en el parénquima son encontradas en los pacientes con TEP 69% y 58 % sin TEP.

-Derrames pleurales se encuentran en el 47% de los pacientes con TEP y 39% en los pacientes sin TEP.

-Solo el 12% de las radiografías de tórax de los pacientes con TEP fueron interpretadas como normales.

En un estudio de 2322 pacientes con TEP cardiomegalia fue la anormalidad más frecuentemente encontrada sin embargo esto no se correlacionaba con hallazgos en el ecocardiograma de hipoquinesia ventricular derecha (33).

5.3.7 Gamagrafía de ventilación perfusión (V/Q): El estudio más grande en relación a la utilidad diagnóstica de la Gamagrafía V/Q en el TEP, es el estudio PLODED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) (34), en este estudio se comparó la gamagrafía V/Q en relación al GOLD ESTÁNDAR la angiografía pulmonar. La probabilidad diagnóstica de la gamagrafía era mayor si era combinada con la probabilidad clínica, la cual fue determinada por la probabilidad pretest a la gamagrafía V/Q (34):

-Pacientes con alta probabilidad clínica de TEP y una gamagrafía altamente probable para TEP tuvieron una probabilidad de 95% de tener TEP.

-Pacientes con baja probabilidad clínica de TEP y una gamagrafía de baja probabilidad para TEP tuvieron solo el 4% de probabilidad de tener TEP.

-Una gamagrafía V/Q normal virtualmente excluye el TEP.

Desafortunadamente la gran mayoría de pacientes tenían una probabilidad que iba del 15 al 86%, lo cual es para confirmar o excluir el diagnóstico (34), en estas situaciones es requerido realizar pruebas diagnósticas adicionales. La gamagrafía V/Q ha dejado de ser utilizado dentro de los algoritmos diagnósticos de TEP debido a que la gran mayoría tienen como resultado de la prueba una probabilidad intermedia para tromboembolismo pulmonar.

Tabla 2. Probabilidad de TEP de acuerdo a probabilidad clínica y según la gamagrafía de ventilación perfusión

GAMAGRAFÍA V/Q	PROBABILIDAD CLÍNICA		
	ALTA	INTERMEDIA	BAJA
ALTA	95%	86%	56%
INTERMEDIA	66%	28%	15%
BAJA	40%	15%	4%
NORMAL	0%	6%	2%

Tomado de PLODED Investigators, JAMA 1990; 263: 2753 (34).

5.3.8 Ultrasonido: La ecografía doopler venosa de miembros inferiores es algunas veces utilizada durante la evaluación diagnóstica de TEP, la razón es que la trombosis venosa detectada por ultrasonido se trata en forma similar al TEP confirmado, sin embargo hay defectos con esta aproximación. Los falsos positivos del ultrasonido (3% en un estudio) llevarían a anticoagular algunos pacientes que no tienen trombosis venosa profunda o TEP, sometiendo a los pacientes a un riesgo innecesario (35). Existen muchos pacientes con TEP que no son diagnosticados. En un reporte, solo 29% de pacientes con TEP (determinado por gamagrafía de ventilación perfusión o angiografía pulmonar) tenían trombosis venosa detectada por ultrasonido (35).

El ultrasonido del sistema venoso profundo de miembros inferiores incluyendo venas de las pantorrillas, puede disminuir el riesgo de no detectar trombosis venosa profunda en pacientes con TEP (36,37). Soportando este principio, tres estudios han demostrado que la incidencia de trombosis venosa o TEP sintomático fue menos del 1%, entre pacientes con un ultrasonido completo de miembros inferiores negativo durante 3 meses de seguimiento (38-40). El ultrasonido completo de miembros inferiores debe ser reservado para pacientes en centros que tengan una experiencia significativa en la realización del examen, ya que la calidad del examen es operador dependiente.

Existe evidencia que soporta el uso de exámenes repetitivos para la monitorización de trombosis venosa más aún si el paciente no recibe anticoagulación, aún si el TEP es sospechado clínicamente (41,42). En una cohorte prospectiva, 874 pacientes con sospecha de TEP, con adecuada reserva cardiopulmonar, y una gamagrafía ventilación pulmonar con probabilidad moderada o baja, sin anticoagulación, en un periodo de 2 semanas se le realizaron 6 ultrasonografías seriadas (42). La anticoagulación solo fue iniciada si se detectaba trombosis venosa profunda en un ultrasonido. En el seguimiento, menos del 3% de los pacientes desarrollaron TEP. Sin embargo, a pesar de los resultados se desconoce si los resultados pueden ser generalizados a pacientes

con pobre reserva cardiopulmonar (ya que ellos no podrían tolerar un TEP recurrente) o pacientes con TEP documentada.

5.3.9 Dímero D: El dímero D es un producto de degradación de la fibrina. Puede ser detectada en el suero usando una gran variedad de pruebas (43):

- ELISA: resultado en más de 8 horas.
- ELISA rápida cuantitativa (resultado en 30 minutos).
- ELISA rápido semicuantitativo (resultado en 10 minutos).
- Aglutinación látex cuantitativo (resultado en 10 a 15 minutos).
- Aglutinación látex semicuantitativo (resultado en 5 minutos).
- Aglutinación eritrocitaria (resultado en 2 minutos).

Para los ensayos cuantitativos, un nivel $> 500\text{ng/ml}$ es usualmente considerado como anormal (43).

El dímero D para el diagnóstico de TEP ha sido ampliamente estudiado. Se ha caracterizado por tener una buena sensibilidad y un alto valor predictivo negativo, pero pobre especificidad y valor predictivo positivo.

La sensibilidad del dímero D es aproximadamente 95%; de todos los pacientes con TEP cuando es medido por ELISA, ELISA rápida cuantitativa o ELISA rápido semicuantitativa (43). Su sensibilidad disminuye a 90% cuando se mide mediante ELISA rápido cuantitativa o aglutinación látex cuantitativa, 86% medida por aglutinación látex semicuantitativa, y 82% medida por aglutinación eritrocitaria (43). En los pacientes que tienen TEP subsegmentarios, el dímero D es anormal solo en el 50% al medirse por aglutinación látex cuantitativo (44,).

La especificidad del dímero D es 40 a 68% de los pacientes sin TEP, sin importar la técnica de medición utilizada (43). Esto como consecuencia de que la anormalidad en el dímero D es común en los pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos con cáncer o cirugía reciente (45,46). La especificidad

disminuye aún más en los pacientes con disfunción renal severa (47) y con la edad (48).

Valor predictivo negativo: La capacidad de que un Dímero D negativo excluya un TEP agudo depende del tipo de ensayo llevado a cabo y la probabilidad pretest de que el paciente tenga TEP agudo (49). Los siguientes datos se basan en la probabilidad pretest evaluada por los criterios de Wells:

-ELISA rápida cuantitativa: Los pacientes con un dímero D normal y una probabilidad pre test baja, moderada o alta para TEP, la probabilidad post test de TEP es respectivamente 0,5 a 2; 5 a 6 y 19 a 29% respectivamente, cuando la medición se hace con esta técnica (42,50,51).

-Aglutinación látex semicuantitativa: En los pacientes con un dímero D normal y una probabilidad pretest baja, moderada o alta para TEP, la probabilidad post test de TEP es 0,7 a 3; 7 a 8 y 24 a 36% respectivamente, cuando la medición se hace con esta técnica (42,50,51).

-Aglutinación eritrocitaria: Los pacientes con tienen un dímero D normal y una probabilidad pre test baja, moderada o alta para TEP, la probabilidad post test de TEP es respectivamente 1 a 5; 13 a 14 y 45 a 65% respectivamente, cuando la medición se hace con esta técnica (42,50,51). Otros estudios han encontrado la probabilidad para TEP de alrededor del 1% en pacientes con baja probabilidad pretest para TEP y en Dímero D negativo por esta técnica (52,53).

Con respecto a TEP recurrente, un dímero D normal medido por ELISA rápido parece excluir el TEP en pacientes con anterior trombosis venosa profunda o TEP (54); sin embargo pocos pacientes con eventos anteriores tienen un dímero D normal, limitando así su uso.

En conclusión la evidencia indica que un dímero D < 500 ng/mL por ELISA cuantitativa o semicuantitativa aglutinación látex es suficiente para excluir TEP en paciente con baja o moderada probabilidad pretest. Un dímero D negativo por

aglutinación es suficiente para excluir TEP en pacientes con una baja probabilidad de TEP.

5.3.10 Angiografía: La angiografía pulmonar es la técnica para el diagnóstico definitivo o “gold estándar” en el diagnóstico de TEP agudo. Se realiza mediante la inyección de contraste dentro de la bifurcación de la arteria pulmonar después de la cateterización percutánea, usualmente por vena femoral. Un defecto en el llenado o un corte abrupto de un pequeño vaso es indicativo de un embolo. Una angiografía negativa excluye un TEP relevante clínicamente. A pesar de que la variación interobservador en la interpretación de la arteriografía existe, el riesgo de embolización en pacientes con una angiografía negativa es extremadamente bajo (55).

La angiografía pulmonar es generalmente segura y bien tolerada, en la ausencia de inestabilidad hemodinámica causada por hipertensión pulmonar aguda severa (56,57). La mortalidad del procedimiento es menor del 2%. Morbilidad ocurre en aproximadamente 5% de los pacientes, y es usualmente relacionado con la inserción del catéter, reacciones al contraste, arritmia cardíaca o insuficiencia respiratoria (46, 56, 58). La exposición a radiación es variable, depende de la duración y complejidad del procedimiento y es mayor que para la angiografía por tomografía axial computarizada helicoidal o en espiral (59,60).

5.3.11 Tomografía axial computarizada en espiral: La TAC con contraste intravenoso, está siendo utilizada con mayor frecuencia para el diagnóstico en los pacientes con sospecha de TEP (61,62). Uno de los beneficios más citados de la TAC es la posibilidad de detectar anomalías que puede explicar los signos y síntomas de los pacientes (63 – 65). En un estudio, 9% de los TAC con protocolo para TEP confirmaron TEP, mientras que el 33% identificaban causas alternativas para los síntomas de los pacientes.

Estudios iniciales sugieren que el 98% de los pacientes con TEP son diagnosticados con la TAC, sin embargo el valor disminuye a 53 a 87% en otros

estudios (66 – 68). La variabilidad puede ser debido a diferencias en la experiencia de las personas en la interpretación de imágenes y la calidad de las imágenes (69, 70). La frecuencia de TAC negativos en los pacientes sin TEP es más consistente, alrededor de 90% (66, 68, 71, 72).

Los estudios más recientes sugieren que la variación interobservador ha mejorado, probablemente ya que el uso de la TAC ha aumentado y los radiólogos han ganado experiencia en la interpretación de imágenes. Esto ha sido demostrado en un estudio observacional de 492 pacientes en el cual se encontró una concordancia interobservador en el 92% de las lecturas (73). Lecturas discordantes en forma completa (lecturas como negativa por un radiólogo y positiva por otro) ocurrió en menos del 3% de las lecturas.

El más grande estudio con TAC ha sido el PIOPED II (824 pacientes), en el cual la exactitud de la TAC con o sin evaluación clínica antes de la realización de la TAC fue comparada contra unos referentes (74). Los hallazgos en relación a lo anterior fueron:

- El 83% de los pacientes con TEP tenían una TAC positiva (sensibilidad), 96% de los pacientes sin TEP tenían una TAC negativa (especificidad), la adición de una fase venosa mejora la sensibilidad a 90%, mientras mantiene una especificidad similar de 95%.

- La probabilidad de TEP en pacientes con una TAC positiva y un alta, intermedia o baja probabilidad clínica fueron de 96%, 92% y 58% respectivamente (valor predictivo positivo), la probabilidad de que el TEP estuviese ausente en los pacientes con TAC negativo y probabilidad baja, intermedia o alta fueron de 96, 89 y 60% respectivamente (valor predictivo negativo).

El estudio PIOPED II sugiere que la TAC requiere evaluación concomitante de la probabilidad clínica para ser una herramienta diagnóstica efectiva para confirmar o

excluir el TEP. La probabilidad clínica pretest se determinó usando los criterios de Wells.

La tomografía y la gamagrafía ventilación perfusión han sido comparadas. Un estudio aleatorizó a 1417 quienes tenían probabilidad de TEP a realizarse TAC o gamagrafía ventilación perfusión (75). La TAC y la gamagrafía tenían una prevalencia similar de TEP (19 vs 14%). En aquellos pacientes en quienes el TEP fue excluido, la TAC y la gamagrafía tenían una incidencia similar de TEP durante los 3 meses siguientes de seguimiento (0,6 vs 1,0%). Estos datos sugieren que la TAC no es inferior a la gamagrafía de ventilación perfusión para descartar TEP.

A pesar de que algunos reportes sugieren que un número sustancial de pacientes con TEP pueden no ser diagnosticados con la TAC, numerosos estudios han registrado un bajo riesgo de TEP después de una TAC negativa (76 – 81). Esto puede ser ilustrado por un estudio de cohortes prospectiva de 1041 pacientes con sospecha de TEP realizado por Musset y colaboradores (78). Aquellos pacientes con una TAC negativa, ultrasonido venoso de miembros inferiores negativo, y una probabilidad baja o intermedia para TEP, la incidencia de TEP fue menos del 2% durante los 3 meses de seguimiento. Sin embargo, hay un 5% de incidencia de TEP si la probabilidad clínica es alta, sugiriendo que la TAC negativa debe ser interpretada con precaución si la probabilidad clínica es alta. Un metaanálisis de 23 estudios (4657 pacientes) reporta una incidencia similar de TEP en los pacientes con TAC negativo (80).

Otra pregunta de interés clínico es que tanto tiempo después de un TEP, la tomografía puede detectar la presencia de este. Esto tiene 2 situaciones importantes, la primera es que se puede sospechar retrospectivamente un TEP y se quiere saber si la TAC puede diagnosticar un TEP anterior y cuando se hace demasiado tarde; la segunda es un paciente con diagnóstico de TEP que requiere repetirse la TAC para descartar un nuevo TEP, es necesario saber si el anterior TEP puede interferir en la interpretación del estudio. A pesar de la importancia

clínica de estas preguntas, han sido poco evaluadas, Un estudio retrospectivo evaluó el seguimiento con TAC a 69 pacientes con anterior TEP (82). Se llevó a cabo seguimiento en las semanas 1, 1 a 2, 2 a 4 o más de 4 semanas después de TEP la resolución completa ocurrió en el 40, 50, 73 y 81% respectivamente. Generalmente el TEP resuelve más rápidamente en las arterias principales y lobares comparado con las arterias segmentarias, particularmente durante la primera semana.

Los clínicos deben considerar la experiencia de la institución al decidir utilizar la TAC. Además se debe considerar la probabilidad pretest de TEP para decidir si algún test diagnóstico adicional es necesario. Hay que tener cuidado cuando el TAC es negativo y la probabilidad clínica es alta.

5.3.12 Angiografía por resonancia nuclear magnética: El uso de resonancia nuclear magnética (RNM) para el diagnóstico de TEP es limitada por artefactos del movimiento cardiaco y respiratorio, resolución suboptima, patrón de los flujos y efectos del aire contenido por el pulmón (83). Sin embargo la tecnología avanza y promete un mejor resultado de la resonancia para el diagnóstico de TEP en el futuro (84 – 87).

En un estudio prospectivo de 118 pacientes con sospecha de TEP, la resonancia nuclear magnética fue comparada con la angiografía pulmonar (88). La resonancia fue positiva en el 77% de los pacientes con TEP. La RNM fue positiva en el 100, 84 y 40 % de los pacientes con TEP en los vasos lobares, segmentarios y subsegmentarios respectivamente. La significancia clínica de los TEP no detectados de arterias subsegmentarias es incierta, ya que raramente causa síntomas; sin embargo, ellos pueden predecir eventos más serios (89).

5.3.13 Ecocardiograma: Solo el 30 a 40% de los pacientes con TEP tienen anomalías ecocardiográficas sugestivas de TEP (90-92):

-Aumento del tamaño del ventrículo derecho.

- Disfunción sistólica del ventrículo derecho.
- Insuficiencia tricuspídea.

En casos de TEP masivo, sin embargo, esas anomalías son más probables y el ecocardiograma puede ser usado, si se requiere un diagnóstico rápido para usar la terapia trombolítica (93,94).

Los hallazgos ecocardiográficos sugeridos de TEP incluyen:

- Trombo en el ventrículo derecho. La incidencia de TEP en pacientes con trombos en el ventrículo derecho parece ser > 35%. (95). Sin embargo solo el 4% de los pacientes con TEP tienen trombo en el ventrículo derecho (96).
- Movimientos paradójicos del septum interventricular (signo de McConnell's) (97).

La presencia de disfunción sistólica o la presencia de un trombo en el ventrículo derecho tienen implicaciones pronósticas.

5.3.14 Espacio alveolar muerto: La fracción del espacio alveolar muerto aumenta en el TEP porque las áreas de pulmonar con oclusión vascular son ventiladas pero no son perfundidas (98 – 100). 2 estudios han mostrado la combinación del espacio alveolar muerto y el dímero D en el diagnóstico de TEP (98,99):

- La mayoría de los pacientes con TEP tienen un espacio alveolar muerto anormal (definido como >20%) o un dímero D positivo (98%).
- La mayoría de los pacientes con un espacio alveolar muerto normal y un dímero D negativo no tienen TEP (98%).

La utilidad clínica de esta aproximación es limitada por los valores altos de falsos positivos, dificultad para obtener las medidas del espacio muerto y la poca disponibilidad del examen.

5.3.15 Algoritmos: Numerosos algoritmos usando varias combinaciones de test diagnósticos han sido estudiados (101 -103). Ninguna aproximación ha probado

más beneficios que otra (104). Una revisión sistemática de > 7000 pacientes (25 estudios prospectivos) en quienes TEP ha sido excluido por varios métodos por un mínimo de 3 meses (105):

-TEP ocurrió en menos de 3% de los pacientes quienes el TEP fue excluido por una gamagrafía de ventilación perfusión, angiografía pulmonar o un dímero D normal más una baja probabilidad clínica.

-En pacientes que tienen una gamagrafía ventilación perfusión no diagnóstica, decidir no administrar anticoagulación de un paciente basado en la angiografía o en doopler seriado de miembros inferiores fue seguro.

-Cuando el dímero D más la evaluación de probabilidad clínica fue no concluso, una gamagrafía ventilación perfusión normal, puede ser segura para excluir TEP.

Esta revisión sistemática fue hecha antes de que se ampliara el uso de la TAC, por lo cual solo en 2 de sus estudios se utilizó la TAC (58,102). Numerosos algoritmos que incluyen TAC han sido estudiados, incluyendo el estudio Christopher.

5.3.16 Estudio Christopher: El estudio Christopher fue una cohorte prospectiva de 3306 pacientes con sospecha clínica de TEP, definida como disnea súbita, deterioro de la disnea existente, o dolor torácico tipo pleurítico sin otra causa aparente (102). Usando los criterios modificados de Wells, los pacientes se categorizaron como TEP probable y TEP improbable.

INDICE DE WELLS: Herramienta clínica de estratificación de riesgo para trombo embolismo pulmonar que consta de los siguientes parámetros (102):

- Signos clínicos de trombosis venosa profunda 3 puntos.
- Diagnóstico de TEP más probable según juicio clínico 3 puntos.
- Enfermedad tromboembólica venosa previa 1,5 puntos.
- Pulso > 100 por minuto 1,5 puntos.

- Cirugía reciente o inmovilización 1,5 puntos.
- Hemoptisis 1 punto.
- Cáncer 1 punto.

Los criterios modificados de Wells, son similares a los criterios originales de Wells, solo que los pacientes son clasificados como TEP probable si el puntaje es > 4 , o improbable si el puntaje es ≤ 4 , en lugar de los criterios originales de Wells de probabilidad para TEP alta (puntaje >6), moderado (2 a 6) y baja (<2).

Los pacientes clasificados por TEP improbable les realizaron un dímero D por ELISA. El TEP fue considerado excluido en aquellos con un dímero D normal. Los pacientes clasificados como TEP probable y los pacientes clasificados como TEP improbable pero con un dímero D anormal se les realizó TAC con protocolo para TEP. La TAC podría confirmar el TEP, excluir el TEP o ser no concluyentes (raramente). A los 3 meses de seguimiento, los siguientes resultados fueron reportados:

-Entre 1028 pacientes en quienes el TEP fue excluido por la evaluación clínica más un dímero D, hubo 1 trombosis venosa profunda (0,1%); 4 TEP no fatal (0,4%) y no hubo TEP fatal al final del seguimiento.

-Entre los 1436 pacientes en quienes el TEP fue excluido por TAC, hubo 8(0,6%) trombosis venosa profunda, 3 (0,2%) TEP no fatal, y 7 (0,5%) de TEP fatales.

-Entre 674 pacientes tratados en quienes el TEP fue detectado por TAC, 3 tuvieron trombosis venosa profunda (0,9%) 3 presentaron TEP no fatal (0,4%) y 11 presentaron TEP fatal (1,6%); al finalizar el seguimiento.

Este estudio sugiere que el uso de un algoritmo de evaluación clínica, evaluación del dímero D y el uso de la TAC puede ser usado para excluir TEP.

Como podemos ver, el diagnóstico de TEP se base en primera instancia en la sospecha, y posterior a esto en la estratificación del riesgo para TEP. Existen otras

escalas para predicción clínica además del índice de Wells, ampliamente estudiadas pero con menos popularidad en nuestro medio; las cuales son el índice de Ginebra, índice de Ginebra modificado, y el modelo de pisa, las cuales mencionamos a continuación.

5.3.17 Modelo ginebra: Fue el primer modelo de predicción clínica (103), ha sido ampliamente estudiado y validado, no ha gozado de popularidad debido a la necesidad de la toma de gases arteriales para su realización ; se clasifica según la sumatoria de los puntos en probabilidad clinica alta de 9 a 16 intermedia de 5 a 8 baja de 0 a 4. Consta de los siguientes criterios:

- Enfermedad tromboembólica venosa previa 2 puntos.
- Pulso Mayor de 100 por minuto 1 punto.
- Cirugia reciente 3 puntos.
- Edad en años 60 -79 años 1 punto, ≥ 80 años 2 puntos.
- Gases arteriales $PCO_2 < 36$ mmHg 2 puntos, $PCO_2 36 - 38.9$ mmHg 1 punto.
- $PO_2 < 48,7$ mmHg 4 puntos, $48,7 - 59.9$ mmHg 3 puntos, $60 - 71,2$ mmHg 2 puntos, $71,3 - 82,4$ mmHg 1 punto.
- Radiografía de torax: Atelectasia laminar 1 punto, Diafragma elevado 1 punto.

Posterior a esto se decide crear una nueva escala que no introdujera los GASES para la escala a lo que llamamos escala de Ginebra modificada, que consta de los siguientes criterios(104):

- Edad > 65 años 1 punto.
- Enfermedad tromboembólica venosa previa 3 puntos.
- Cirugía reciente o fractura de miembros inferiores en el último mes 2 puntos.
- Cancer activo o curado hace menos de 1 año 2 puntos.
- Dolor unilateral de miembros inferiores 3 puntos.

- Hemoptisis 2 puntos.
- Frecuencia cardiaca 75 – 94 por minuto 3 puntos, Mayor de 95 por minuto 5 puntos.
- Signos clínicos de trombosis venosa profunda 4 puntos.

La escala clasifica como baja probabilidad a los pacientes con sumatoria de 0 a 3 puntos, moderada la sumatoria de 4 a 10 puntos, y alta probabilidad \geq 11 puntos.

5.3.18 Modelo de PISA – PED: El modelo PISA – PED es uno de los modelos relativamente más nuevos para el diagnóstico de TEP. A pesar de ser un modelo prometedor, es el que posee menos estudios (105); consta de los siguientes criterios con sus respectivos puntajes: Género masculino (0.81), Edad 63 – 72 años (0.5), Edad >72 AÑOS (0.92), Enfermedad cardiovascular previa (-0.56), Enfermedad pulmonar previa (-0.97), historia de TVP (0.69), Disnea de inicio súbito (1.29), Hemoptisis (0.89), Temperatura > 38°C (-1.17), Signos electrocardiograficos de sobrecarga ventricular derecha (1.53), Oligohemia en radiografía de torax (3.86), Arteria hiliar amputada (3.92), Condensación – Infarto pulmonar (3.55), Condensación neumónica (- 1.23), Edema pulmonar (-3,26).

Los pacientes con probabilidad de TEP mayor de 90% se clasifican como probabilidad alta, los que tiene probabilidad entre 10 y 90% se clasifican como probabilidad intermedia y los de menor de 10 se clasifican como baja.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO

6.1.1 Tipo de estudio: Estudio de corte trasversal.

6.1.2 Población de estudio: Pacientes hospitalizados en el HUS con sospecha diagnostica de TEP a quienes se les realizó TAC con protocolo para TEP.

6.1.3 Cálculo de muestra: Muestra por conveniencia durante un semestre.

6.1.4 Análisis estadístico: Se ingresó la información a doble base de datos, doble digitación utilizando Microsoft Office Excel, posterior comparación y validación a través del programa Validate de Epi Info para el análisis estadístico en el paquete Stata 10.0 (Stata corporation®) en el que se realizó medición de frecuencia: variables continua (media, moda); y de variables categóricas (porcentajes) con sus respectivas desviación estándar, rango intercuartilico e intervalos de confianza respectivamente. Se calculó además Sensibilidad, especificidad, Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada una de los modelos evaluados.

6.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

6.2.1 Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes a quienes se les realizó TAC con protocolo para TEP en el servicio de radiología del Hospital universitario de Santander.

6.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Se excluyeron todos aquellos pacientes que no dieron su consentimiento informado verbal.

6.3 PROCEDIMIENTO

-Se captaron los pacientes durante la toma del TAC con protocolo para TEP.

-Se les pidió consentimiento informado de modo verbal a los pacientes.

-Se realizó la toma y registro de datos en el formato de recolección de datos en las primeras 6 horas posterior a la toma del TAC.

-Se evaluaron los TAC con protocolo para TEP por parte de un radiólogo entrenado.

-Se guardaron los datos en la base de datos (EXCEL – STATA10).

-Las encuestas quedaron bajo custodia del Departamento de Medicina Interna.

6.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

6.4.1 Variables independientes

6.4.1.1 Servicio: Variable cualitativa nominal. Hace referencia al lugar donde se encuentra el paciente en el momento de la toma del TAC con protocolo para TEP, existen 3 posibles respuestas tabuladas así: Hospitalización (0), urgencias (1), UCI (2).

6.4.1.2 Edad: Variable cuantitativa discreta. Se tomó la edad en número de años cumplidos del paciente en el momento de la toma de TAC.

6.4.1.3 Género: Variable cualitativa nominal dicotómica. Definida de acuerdo al género presente en la hoja de ingreso, dado que esta es tomada directamente desde la cédula del paciente. Se tabuló de la siguiente manera: Femenino (0), masculino (1).

6.4.1.4 Procedencia: Variable cualitativa nominal. Definida como el sitio desde el cual viene remitido el paciente; es de aclarar que puede ser diferente al sitio de residencia y al sitio de nacimiento del paciente. Si el paciente consultó directamente al hospital universitario de Santander, por sus propios medios, el sitio de procedencia corresponderá a Bucaramanga. Se tabulará de la siguiente manera: Bucaramanga (0), Piedecuesta(1), Barrancabermeja(2), Socorro(3), Floridablanca (4), Málaga (5), Girón (6), San Gil (7), Departamento de Arauca (8), Departamento de norte de Santander (9), Otros (10).

6.4.1.5 Tiempo de evolución de los síntomas: Variable cuantitativa discreta. Corresponde al tiempo de evolución de los síntomas en horas cumplidas; desde que el paciente inició su sintomatología hasta la toma del TAC de con protocolo para TEP.

6.4.1.6 Resultado del TAC con protocolo para TEP: variable cualitativa nominal. Corresponde a la lectura del TAC con protocolo para TEP, por parte del radiólogo

experto. Las posibles lecturas son las siguientes: Negativo para TEP (0), Positivo para TEP (1), No concluyente (2). El radiólogo experto utilizará como técnica de lectura el protocolo Christopher.

6.4.1.7 Tiempo en horas desde la toma del TAC hasta la toma de los datos: Variable cuantitativa discreta. Corresponde al tiempo en horas cumplidas desde la toma del TAC con protocolo para TEP hasta la toma de los datos.

6.4.1.8 Signos clínicos de trombosis venosa profunda (TVP): Variable cualitativa nominal dicotómica. Corresponde a la evaluación de posibles signos y síntomas compatibles con TVP. El evaluador marcará como sí (1) o no (0). Para marcar como sí el evaluador debió encontrar al menos uno de los siguientes hallazgos: dolor subjetivo en miembros inferiores de manera unilateral, asimetría en el diámetro de miembros inferiores visible, dolor a la palpación de la pantorrilla o flexión del pie.

6.4.1.9 Diagnóstico más probable de TEP: Variable cualitativa nominal dicotómica. Corresponde a la búsqueda y descarte de otros diagnósticos en el paciente. Si el evaluador descarta otros diagnósticos marcará como sí (1), si encuentra otro posible diagnóstico marcará no (0). El evaluador debe descartar los siguientes diagnósticos, en base en la historia clínica y con los exámenes hechos hasta el momento de la evaluación: Infarto agudo de miocardio, neumotórax a tensión espontáneo, espasmo esofágico, disección aórtica, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial entre otros. Es necesario aclarar que la falta de laboratorios para aclarar la posible presencia de alguno de los anteriores diagnósticos no debe retrasar la definición de esta variable; y en última instancia la asignación de esta variable dependerá de la apreciación clínica del evaluador.

6.4.1.10 Enfermedad tromboembólica previa: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se determinará la presencia de un evento anterior de trombosis venosa profunda o trombo embolismo pulmonar en el paciente, demostrado mediante imágenes previas (ecografía doopler venosa, TAC con protocolo para

TEP, o angiografía). El evaluador determinó como No (0) o si (1), según la presencia de dichos antecedentes.

6.4.1.11 Frecuencia cardiaca: Variable cuantitativa discreta. El evaluador a partir del pulso radial contará el número de pulsaciones en 1 minuto. Y registrará dicho número.

6.4.1.12 Frecuencia cardiaca mayor de 100 por minuto: Variable cualitativa nominal dicotómica. De acuerdo a la evaluación de la frecuencia cardiaca, el evaluador determinó si la frecuencia cardiaca es o no mayor a 100 latidos por minuto, y lo registrará como si (1) o no (0).

6.4.1.13 Cirugía reciente o inmovilización: Variable cualitativa nominal dicotómica. El evaluador determinó si el paciente en los últimos 3 meses ha presentado cualquier grado de dificultad para moverse por sí mismo y esto lo ha obligado a permanecer en cama sea o no por realización de cirugías. Según lo encontrado registró como si (1) o no (0).

6.4.1.14 Hemoptisis: Variable cualitativa nominal dicotómica. El evaluador preguntará si en la enfermedad actual el paciente ha presentado cualquier episodio de hemoptisis. Según el interrogatorio del paciente lo anotó como si (1) o no (0).

6.4.1.15 Cáncer: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se Determinará si el paciente presenta cáncer activo en el momento de la evaluación, si el paciente presenta remisión completa de la enfermedad esta debe llevar menos de 1 año de remisión para considerarse como antecedente positivo. Se registró como Si (1) o no (0).

6.4.1.16 Enfermedad cardiovascular previa: Variable cualitativa nominal dicotómica. El evaluador determinará dentro de los antecedentes patológicos del paciente la presencia de al menos una enfermedad cardiovascular previa tales como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión

arterial, enfermedad valvular cardiaca. Se registró como Si (1) si existen alguno de estos antecedentes o no (0) si no se encontraron al menos uno de estos.

6.4.1.17 Enfermedad pulmonar previa: Variable cualitativa nominal dicotómica. El evaluador determinará dentro de los antecedentes patológicos del paciente la presencia de al menos una enfermedad pulmonar previa tales como EPOC, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar intersticial. Se registrará como Si (1) si existieron alguno de estos antecedentes o no (0) si no se encontraron al menos uno de estos.

6.4.1.18 Disnea de comienzo súbito: Variable cualitativa nominal dicotómica. El evaluador determinó si el paciente presenta disnea, y si esta fue de aparición súbita. De ser así se registró como si (1) de lo contrario se registró como no (0).

6.4.1.19 Temperatura >38°C: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se revisarán los registros de temperatura, medidos objetivamente por el personal de salud durante toda la atención, para buscar la presencia de al menos una medición objetiva mayor de 38°C durante la estancia hospitalaria o en los días previos a la hospitalización. No se admitió la impresión subjetiva de fiebre por parte del paciente sin embargo si es válida la medición objetiva con uso de termómetro. Según los hallazgos se registrará como Si (1) o No (0).

6.4.1.20 Signos de sobrecarga ventricular derecha en el EKG: El evaluador determinó la presencia de signos de sobrecarga ventricular derecha dado por al menos uno de los siguientes hallazgos electro cardiográficos: hipertrofia ventricular derecha, S1Q3T3, bloqueo de rama derecha. De encontrar alguno de los anteriores hallazgos registrará a esta variable como si (1) de lo contrario marcará no (0).

6.4.2 Variables dependientes

6.4.2.1 Probabilidad de TEP (según el índice de Wells): Variable cualitativa ordinal. Consiste en la probabilidad dada por la escala de Wells, después del

registro de los datos. La escala da las siguientes probabilidades alta (2), media (1) o baja (0); de acuerdo a la sumatoria de puntos dentro de la escala.

6.4.2.2 Probabilidad de TEP (Según la escala de PISA PED): Variable cualitativa ordinal consiste en la probabilidad dada por el índice de PISA PED, después del registro de los datos. La escala da las siguientes probabilidades alta (2), media (1) o baja (0); de acuerdo a la sumatoria de puntos dentro de la escala.

7. PRESUPUESTO

Tabla 3. Presupuesto

DIRECTOR DEL PROYECTO	\$ 23'000.000 =
MEDICO 1 HORA DIARIA (3 MEDICOS)	\$ 34'000.000 =
EPIDEMIOLOGO 1 HORA SEMANA	\$ 14'000.000 =
ENFERMERA 1 HORA DIARIA	\$ 9'000.000 =
PAPELERIA	\$ 1'000.000=
TOTAL	\$ 81'000.000=

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 4. Cronogramas de actividades

ETAPA/FECHA	FEB -JUN 2010	JUL - DIC 2010	ENE - JUN 2011	JUL - DIC 2011	ENE - JUN 2012	JUL - DIC 2012
PLANIFICACION	■			■		
TRAMITE PROYECTO	■		■		■	
RECOLECCION DE DATOS	■			■		■
ANÁLISIS DE LOS DATOS	■			■		■
RESULTADOS	■					■

9. CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo ha sido formulado de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki/ Reporte Belmont/ Pautas CIOMS y Resolución 8430 de 1993). Concordante con la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de

Colombia, el presente proyecto se clasifica como una investigación sin riesgo dado que no se realizó ningún tipo de manipulación en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales en la población del estudio. La participación de los pacientes en este proyecto fué voluntaria y en ningún momento se ejerció presión sobre esta (estímulos económicos o de otra índole).

Este protocolo fue sometido a evaluación por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander inscrito en la oficina de dirección de investigaciones y extensión de la faculta de salud bajo el código 40102027.

Se realizó consentimiento informado verbal, con la firma del evaluador quien leyó el consentimiento.

Adicionalmente, el investigador se compromete con la confidencialidad de la información recolectada a través de la codificación de la identidad de los participantes y será guardó las encuestas en el departamento de medicina interna.

10. RESULTADOS ESPERADOS

10.1 COMUNIDAD ACADEMICA: Determinar cuál de las escalas de predicción diagnóstica es la mejor para la aplicación en nuestro medio.

10.2 PACIENTES: Justificar en forma adecuada el uso de TAC con protocolo para TEP, con sus riesgos dados por el contraste y la radiación y beneficios dados por la utilidad diagnóstica ya demostrada.

10.3 SOCIEDAD: Justificar la solicitud de TAC con protocolo para TEP que permita disminuir la frecuencia de los efectos adversos y gastos de este procedimiento.

11. ANEXOS

11.1 FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

APLICACIÓN DE LOS MODELOS CLÍNICOS PARA LA PREDICCIÓN DE TEP		NÚMERO _____	
DATOS GENERALES:			
1. HOSPITALIZACIÓN _____	URGENCIAS _____	UCI _____	
2. Nombre del Paciente: _____			
3. Número de Historia clínica: _____			
4. Edad: _____ años cumplidos			
5. Género: Masculino _____ Femenino _____			
6. Procedencia: _____			
7. Tiempo de evolución de los síntomas: _____ días			
8. Resultado del TAC con protocolo para TEP POS NEG NA			
9. Tiempo en horas desde la toma de TAC hasta toma de datos _____ horas			
INDICE DE WELLS		Puntaje	
Signos clínicos de TVP	Si No	3.0	
Diagnóstico más probable TEP	Si No	3.0	
Enfermedad tromboembólica - TVP previa	Si No	1.5	
Frecuencia cardíaca _____ x minuto. mayor de 100 X min	Si No	1.5	
Cirugía reciente o inmovilización	Si No	1.5	
Hemoptisis	Si No	1.0	
Cáncer	Si No	1.0	
Total puntaje			
MODELO PISA		Puntos	
Características			
Sexo varón	Si No	0.81	
Edad 63 – 72 años	Si No	0.5	
>72 años	Si No	0.92	
Enfermedad cardiovascular previa	Si No	-0.56	
Enfermedad pulmonar previa	Si No	-0.97	
Historia de TVP	Si No	0.69	
Disnea de comienzo súbito	Si No	1.29	
Hemoptisis	Si No	0.89	
Temperatura > 38°C	Si No	-1.17	
Signos EKG sobrecarga ven derecha	Si No	1.53	
RX tórax			
Oligohemia	Si No	3.86	
Arteria hiliar amputada	Si No	3.92	
Condensación (infarto)	Si No	3.55	
Condensación (neumonía)	Si No	-1.23	
Edema pulmonar	Si No	-3.26	
Total			

11.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL

Cordial Saludo, actualmente en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Santander, se esta llevando a cabo un estudio que consiste en aplicar unas escalas de evaluación, en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar que le hayan realizado TAC con protocolo para TEP; con el fin de planificar intervenciones multidisciplinarias para mejorar la atención de las personas que tienen esta enfermedad, por este motivo lo invitamos a participar a través del diligenciamiento de una encuesta, la cual, tomará un tiempo maximo de 15 minutos. La información otorgada es completamente confidencial y su identidad nunca sera revelada, es importante que tenga en cuenta que su participación es voluntaria, que podrá negarse a participar o a contestar cualquier pregunta en el momento que lo considere apropiado.

Si requiere mayor información o si se presenta alguna duda sobre el estudio o su desarrollo, usted podra contactar a la Dr. Diego José Ardila Ardila en el Servicio de Hospitalización de Medicina Interna (sexto piso), del Hospital Universitario de Santander.

¿Esta de acuerdo en participar?

SI _____ NO _____

Encuestador que solicita el consentimiento

Nombre: _____ Firma: _____

Ciudad: _____ Fecha: _____

12. RESULTADOS DEL ESTUDIO

12.1 TABLAS

Tabla 5. Variables demográficas

VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
VARIABLE		PACIENTES.		
		TEP descartado	TEP confirmado	Total
Edad	Promedio (IC 95%)	56,40(52,30-60,50)	68,82(57,34-80,30)	57,74(53,86 - 61,62)
Género	Femenino	51(56,04%)	7(63,64%)	58(56,86%)
	Masculino	40(43,96%)	4(36,36%)	44(43,14%)
Lugar de Hospitalización	Salas generales	28(30,77%)	2 (18,18%)	30(29,41%)
	Urgencias	52 (57,14%)	8 (72,73%)	60(58,82%)
Hospitalización	UCI	11(12,09%)	1(9,09%)	12(11,76%)
Tiempo de Inicio de Síntomas	Días (IC 95%)	4,13(3,52 - 4,73)	3,09(1,69 - 4,48)	4,01(3,45 - 5,46)
Procedencia	Bucaramanga	75 (82,42%)	8 (72,72%)	83(81,37%)
	Otras	16 (17,58%)	3 (27,27%)	19(18,63%)
Total (n=102)		91 (89,22%)	11 (10,78%)	102(100%)

TEP: Tromboembolismo pulmonar.
Bucaramanga: Incluye pacientes del área metropolitana.

Tabla 6. Variables del Índice de Wells

VARIABLES INDICE DE WELLS				
VARIABLE	PACIENTES			P
	TEP descartado N= 91	TEP confirmado N=11		
Signos clínicos de TVP	19 (20,88%)	8(72,73%)		0,0002
Diagnóstico de TEP más probable	39(42,86%)	10(90,91%)		0,0026
TEP - TVP previa	10 (10,99%)	1 (9,09%)		0,8480
Taquicardia (FC > 100 por min)	52 (57,14%)	11 (100%)		0,0057
Cirugía reciente o inmovilización	61 (67,03%)	7 (63,64%)		0,8214
Hemoptisis	8 (8,79%)	1 (9,09%)		0,9736
Antecedente de Cáncer	22 (24,18%)	4 (36,36%)		0,3810

TEP: Tromboembolismo pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda.

Tabla 7. Variables de escala PISA - PED

VARIABLES ESCALA DE PISA – PED			
VARIABLE	PACIENTES		
	TEP descartado N =91	TEP confirmado N =11	P
Masculino	40(43,96%)	4(36,36%)	0,6311
Edad 63 - 72 años	9 (9,89%)	4(36,36%)	0,0129
Edad >72 años	21 (23,08%)	5(45,45%)	0,1077
Enf Cardiovascular	58 (63,74%)	10 (90,91%)	0,0710
Enf Pulmonar	34 (37,36%)	5 (45,45%)	0,6019
Disnea Súbita	46 (50,55%)	10 (90,91%)	0,0111
Fiebre (T> 38,3°C)	10 (10,99%)	0 (0%)	0,2470
TEP - TVP previa	10 (10,99%)	1 (9,09%)	0,8480
Hemoptisis	8 (8,79%)	1 (9,09%)	0,9736
Signos EKG de TEP	17 (18,68%)	7 (63,64%)	0,0009
Radiografía de Tórax.			
Oligohemia	0(0%)	0(0%)	-
Arteria hiliar amputada	0(0%)	0(0%)	-
Infarto pulmonar	0(0%)	0(0%)	-
Condensación Neumónica	17(18,68%)	0(0%)	0,1163
Edema pulmonar	8(8,79%)	0(0%)	0,3057
TEP: Tromboembolismo pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda			
EKG: Electrocardiograma. T: Temperatura.			

Tabla 8. Clasificación según índice de Wells

CLASIFICACIÓN SEGÚN INDICE DE WELLS		
CLASIFICACIÓN	PACIENTES	
	TEP descartado N=91	TEP confirmado N= 11
Baja	24 (26,37%)	0(0%)
Moderada	46 (50,55%)	2(18,18%)
Alta	21 (23,08%)	9 (81,82%)

Tabla 9. Clasificación según escala de PISA – PED

CLASIFICACIÓN SEGÚN ESCALA DE PISA – PED		
CLASIFICACIÓN	PACIENTES	
	TEP descartado N=91	TEP confirmado N=11
Baja	59(64,84%)	3(27,27%)
Moderada	32 (35,16%)	8(72,73%)
Alta	0 (0%)	0(0%)

Tabla 10. Análisis de pruebas diagnósticas índice de Wells

INDICE DE WELLS			
CLASIFICACIÓN	PACIENTES		
	TEP confirmado	TEP descartado	Total
TEP PROBABLE (Puntaje \geq 4)	11	47	58
TEP IMPROBABLE (Puntaje <4)	0	44	44
Total	11	91	102

Sensibilidad= 100%.

Especificidad= 48,35%.

Valor predictivo positivo= 18,96%.

Valor predictivo negativo= 100%.

Tabla 11. Sensibilidad – especificidad escala de PISA – PED

ESCALA DE PISA – PED			
PROBABILIDAD	PACIENTES		
	TEP confirmado	TEP descartado	Total
PROBABLE	8	32	40
IMPROBABLE	3	59	62
Total	11	91	102

Sensibilidad= 72,72%

Especificidad = 64,84%

Valor predictivo positivo = 20,00%

Valor predictivo negativo = 95,16%

12.2 DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS

12.2.1 Variables sociodemográficas

Se recogieron datos de 102 pacientes en las fechas desde el 1ro de Junio del 2011 hasta el 3 de Enero del 2012 en los servicios del hospital universitario de Santander. Todos los pacientes presentaban sospecha de trombo embolismo pulmonar agudo y a todos se les realizó TAC con protocolo para TEP. Se demostró TEP en 11(10,8%) y se descartó la presencia de TEP en 91(89,2%).

La edad promedio de los pacientes con TEP descartado fue 56,4 años (52,3 – 60,5), la edad promedio de los pacientes con TEP confirmado fue 68,82 (57,3 - 80,3).

El género de los pacientes incluidos en el estudio fueron ligeramente mayor las mujeres 56,86%. Comparando por grupos de acuerdo a la presencia de TEP se vio la misma tendencia, en los pacientes con TEP confirmado el porcentaje de mujeres fue 63,64% y en los pacientes con TEP descartado el porcentaje fue 56,04%.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en el servicio de urgencias 58,82%.

La procedencia de los pacientes fue en su mayoría de Bucaramanga y su área metropolitana 81,37%.

El tiempo de inicio de los síntomas hasta la realización del TAC con protocolo para TEP en los pacientes con diagnóstico definitivo de TEP fue en promedio 3,09 días, en aquellos que se descartó TEP en promedio fue 4,13 días.

12.2.2 Variables del Índice de Wells

En los pacientes con TEP confirmado por TAC los hallazgos positivos en el índice de Wells más frecuentes fueron taquicardia (100%), diagnóstico más probable de TEP (90,91%), signos clínicos de TVP (72,73%), cirugía reciente o inmovilización

(63,64%). En los pacientes con TEP descartado los hallazgos positivos en el índice de Wells más frecuentes fueron cirugía reciente o inmovilización (67,03%), taquicardia (57,14%), diagnóstico de TEP más probable (42,86%); ver tabla N° 6.

En relación con la búsqueda de diferencias significativas de los hallazgos positivos en el índice de Wells entre los pacientes con TEP confirmado y con TEP descartado, encontramos que los signos que tienen significancia estadística son: signos clínicos de TVP ($p=0,0002$), diagnóstico más probable de TEP ($p=0,0026$), taquicardia ($p=0,0057$); ver tabla N° 6.

12.2.3 Variables del índice de PISA PED

En los pacientes con TEP confirmado por TAC los hallazgos positivos del índice de PISA PED más frecuentes fueron: enfermedad cardiovascular previa (90,91%), disnea de inicio súbito (90,91%), signos EKG de TEP (63,64%). En los pacientes con TEP descartado los hallazgos positivos del índice de PISA PED fueron enfermedad cardiovascular previa (63,74%), disnea súbita (50,55%). Es de notar que fiebre se presentó en el 10,99% de los pacientes con TEP descartado mientras no se presentó en ninguno de los pacientes con TEP confirmado.

Al aplicar una prueba de significancia estadística las variables que dieron significancia estadística fueron edad 63 – 72 años, disnea súbita, signos electrocardiográficos de TEP. Ver tabla N° 7.

12.2.4 Clasificación del Índice de Wells

En los pacientes con TEP confirmado el 81,82% se clasificó como probabilidad alta y el 18,18% se clasificó como probabilidad moderada; y ningún paciente se clasificó como probabilidad baja. En los paciente con TEP descartado el 23,08% se clasificó como probabilidad alta, el 50,55% se clasificó como probabilidad moderada y el 26,37% como probabilidad baja, ver tabla N° 8.

12.2.5 Clasificación del Índice de PISA – PED

En los pacientes con TEP confirmado el 72,73% se clasificó como probabilidad moderada y el 27,27% se clasificó como probabilidad baja; ninguno se clasificó como probabilidad alta. En los pacientes con TEP descartado ninguno se clasificó como probabilidad alta, el 35,16% se clasificó como probabilidad intermedia, y el 64,84% se clasificó como probabilidad baja; ver tabla N° 9.

12.2.6 Análisis de pruebas diagnósticas del Índice de Wells (utilizando la clasificación de Christopher para el Índice de Wells)

Al realizar la clasificación del índice de Wells de acuerdo a la clasificación de Christopher como TEP probable y TEP improbable encontramos que los pacientes con TEP confirmado el 100% quedaron clasificados como TEP probable, en los pacientes con TEP descartado el 51,65% se clasificaron como TEP probable, y el 48,35% se clasificaron como TEP improbable. Al realizar análisis de pruebas diagnósticas, encontramos una sensibilidad de 100%, especificidad de 48,35%, valor predictivo positivo 18,96%, y un valor predictivo negativo de 100%; ver tabla N° 10.

12.2.7 Análisis de pruebas diagnósticas del Índice de PISA – PED

Al realizar la clasificación del índice de PISA PED, en TEP probable e improbable, los pacientes con TEP confirmado el 72,72% quedó clasificado como TEP probable, y en los pacientes con TEP descartado el 68,84% quedaron clasificados como TEP improbable. Al realizar análisis de pruebas diagnósticas encontramos una sensibilidad de 72,72%, una especificidad de 64,84%, un valor predictivo positivo de 20% y un valor predictivo negativo de 95,16%, ver tabla N° 11.

12.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

12.3.1 Sospecha de tromboembolismo pulmonar vs diagnóstico de TEP confirmado

En nuestro estudio se demostró TEP en 11(10,8%) y se descartó la presencia de TEP en 91(89,2%); ver tabla N°3. Al comparar este porcentaje con otros autores, encontramos un mayor número de TAC con protocolo para TEP negativos en nuestro estudio; Huisman encontró 72,9% (106); Sanson el 76,7% (107), Chagnon el 61,8% (108). Esto demostraría un uso excesivo del TAC con protocolo para TEP en nuestro medio, lo cual se pudo haber dado por varios motivos; tales como que no hay una clasificación adecuada en la probabilidad pretest o que a pesar de que los pacientes sean calificados como probabilidad baja no existe la disponibilidad de realización de DIMERO D por método de ELISA en nuestra institución, lo que conllevaría al médico tratante a realizar TAC con protocolo para TEP en este grupo de pacientes. Es importante este dato, debido a los riesgos propios del procedimiento dado por radiación, posibilidad de alergia al contraste, entre otros.

12.3.2 Edad de los pacientes

La edad promedio de los pacientes en los pacientes con TEP descartado fue 56,4 años (52,3 – 60,5) y en los pacientes con TEP confirmado fue 68,8 (57,3 – 80,3 años); ver tabla N°3. Comparado con otros estudios similares encontramos la edad en pacientes con TEP confirmado según Martinez y colaboradores de 71 años (+/- 13 años) (109) y según Stein y colaboradores de 57 años +/- 17(110). Estas grandes diferencias de los promedios de edad hacen pensar que el promedio de edad de los pacientes con TEP probablemente dependa de la prevalencia del TEP y de la edad promedio de la población estudiada. Sin embargo se aprecia una tendencia en todos los estudios de que los pacientes con TEP confirmado tienen edades mayores a los pacientes con TEP descartado.

12.3.3 Tiempo de inicio de los síntomas

El tiempo de evolución de los síntomas fue 4,13 días en los pacientes con TEP descartado y 3,09 días en los pacientes con TEP confirmado. Comparado con otros estudios similares Wells y colaboradores (111) encontraron una duración de los síntomas en los pacientes con TEP confirmado de 3,2 días +/- 5,2 y en los pacientes sin TEP un promedio de 4,0 días +/- 5,5; valores muy similares de duración de los síntomas en pacientes con TEP confirmado se encontraron en otros estudios 3,2 días (109), 4,1 días (110). Este comportamiento es esperado debido a la naturaleza hiperaguda del TEP, y la necesidad de consulta más temprana que por otras patologías con sintomatología similar.

12.3.4 Género de los pacientes

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio eran del género femenino 56,86%, al igual que al analizar por subgrupos; 63,64% en los pacientes con TEP confirmado, y 56,04% en los pacientes con TEP descartado; ver tabla N°3. Esto es similar a otros estudios, en estudio realizado por Wells y colaboradores (111) el porcentaje de pacientes del género femenino de la población total del estudio fue 62,69%, de los pacientes con TEP descartado fue 64,34 %, y en los pacientes con TEP confirmado fue 46,51. Hallazgos similares han encontrado otros investigadores sobre el porcentaje de pacientes de género femenino si el TEP ha sido confirmado 54% (109), 63%(110).

12.3.5 Frecuencia de los hallazgos del índice de Wells

En nuestro estudio los hallazgos más frecuente en los pacientes con TEP confirmado fueron taquicardia (100%), diagnóstico de TEP más probable (90,91%), signos clínicos de TVP (72,73%), y cirugía reciente o inmovilización (63,64%); ver tabla N° 6. Al comparar con otros estudios similares Chagnon y colaboradores (108) encontraron que el más frecuente en los pacientes con TEP era el diagnóstico más probable de TEP (76%), seguido por cirugía reciente o

inmovilización (67%), signos clínicos de TVP (50%) y taquicardia con el (49%). Resultados similares son encontrados en otros estudios (109 – 111). Es probable que la diferencia de los porcentajes sea debida a la población de nuestro estudio (solo 11 pacientes con TEP confirmado). Sin embargo es de notar que los 4 hallazgos más frecuentes en nuestro estudio son los 4 hallazgos más frecuentes en los estudios similares. El hecho de tener una mayor frecuencia, no demuestra significancia estadística, al comparar las frecuencias de los pacientes con TEP confirmado y pacientes con sospecha de TEP en quienes se descarta el TEP. En el estudio realizado por Stein y colaboradores (110) la única variable que dio diferencias estadísticamente significativas fue cirugía reciente e inmovilización con frecuencias de 33% en los pacientes con TEP descartado y 56% en los pacientes con TEP confirmado. En otro estudio realizado por Martínez y colaboradores (109) los hallazgos que dieron significancia estadística fueron taquicardia, signos clínicos de TVP, diagnóstico más probable de TEP y el antecedente de cáncer; este último con frecuencia de 34% en los pacientes con TEP confirmado. En nuestro estudio las variables que demostraron significancia estadística fueron signos clínicos de TVP, diagnóstico más probable de TEP y taquicardia. Tanto en nuestro estudio como en los estudios revisados son menos frecuentes las otras variables del índice de Wells antecedente de Cáncer (36,36%), hemoptisis (9,09%) y enfermedad trombo embolica venosa previa (9,09); ver tabla N° 6.

12.3.6 Frecuencias de los hallazgos del Índice de PISA – PED

Los signos más frecuentes del índice de PISA PED en los pacientes con tromboembolismo pulmonar fueron enfermedad cardiovascular previa (90,91%), disnea súbita (90,91%), signos electrocardiográficos de TEP (63,64%); ver tabla N° 7. Comparado con el estudio de Miniati y colaboradores (105) donde los hallazgos más frecuentes fueron en orden: disnea de comienzo súbito (93%) y edad mayor de 72 años (60%), los demás hallazgos son menores del 50% de frecuencia. Estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios (107-109). En estos estudios el único parámetro que fue diferente

estadísticamente significativo fue la disnea súbita, reportado por Miniati (105), no hay hallazgos de significancia estadística en los demás estudios evaluados. En nuestro estudio encontramos significancia estadística en las variables: edad de 63 a 72 años ($p=0,0129$), disnea de inicio súbito ($p=0,0111$) y signos electrocardiográficos de TEP (0,0009). Es de resaltar que la frecuencia de los hallazgos en la radiografía de tórax en los estudios evaluados son muy bajas, en el estudio de Miniati el hallazgo radiológico más frecuente en relación con el diagnóstico de TEP fue condensación tipo infarto que correspondió al 4%. En nuestro estudio los hallazgos radiológicos sugestivos de TEP no se encontraron en las radiografías. Esto es una debilidad de nuestro estudio debido a que las lecturas de las radiografías de tórax correspondieron a la lectura oficial por parte del servicio de radiología, y no se realizó una lectura independiente en búsqueda de los hallazgos propios del TEP. Lo cual podría haber influido en la medición de dichas variables. Sin embargo es de notar la presencia de radiografía de tórax con lecturas de edema pulmonar (8,79%) y condensación neumónica (18,68%) en los pacientes con TEP descartado, similar a otros estudios como el de Chagnon (108) que evidencia edema pulmonar en el 7,2% de los pacientes con TEP descartado y condensación neumónica en el 13,2%. Estos hallazgos sugieren que a pesar que la radiografía de tórax no tiene utilidad para el diagnóstico de TEP es muy útil para descartar otros diagnósticos diferenciales.

Dentro de los hallazgos encontrados en nuestro estudio es importante resaltar la ausencia de fiebre en los pacientes con TEP confirmado (ningún paciente con TEP confirmado se le evidenció fiebre) mientras la presencia de fiebre en los pacientes con TEP descartado fue de 10,99%. Este hallazgo es importante porque aunque no se demuestre significancia estadística, podría hablar de un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de TEP del síntoma fiebre; hallazgo ya encontrado en otros estudios de la literatura Chagnon encontró que el 1,1% de los pacientes con TEP confirmado tenían fiebre mientras el 12,2% de los pacientes con TEP descartado la presentaban.

Un hallazgo que clásicamente se ha asociado a la presencia de TEP es la hemoptisis; variable que hace parte de los dos índices de predicción clínica pre test. Es de notar que en nuestro estudio se encontró en el 9,09% de los pacientes con TEP confirmado y en el 8,79% de los pacientes con TEP descartado. Valores similares a los encontrados en otros estudios; Martínez encontró 8,0% en los pacientes con TEP y 8,9% en los pacientes con TEP descartado.

12.3.7 Clasificación de los pacientes en categoría de riesgo para TEP según el índice de Wells

Los pacientes con TEP confirmado fueron clasificados según el índice de Wells como probabilidad baja 0%, moderada 18,18% y alta 81,82% ver tabla N° 8; al comparar estos resultados con otros estudios como el realizado por Wells donde los resultados fueron en los pacientes con TEP confirmado 8,13% probabilidad baja, 63,95% probabilidad intermedia y 28,92% probabilidad alta; podemos observar que solo un pequeño porcentaje de los pacientes con TEP queda clasificado como probabilidad baja, estos pacientes deben ser llevados a una prueba de un alto valor predictivo negativo como la realización de un dímero D por el método de ELISA, con el fin de no permitir que los pacientes que entren de esta categoría y tengan el TEP se omita el diagnóstico. En nuestro estudio; sin embargo, no se encontraron pacientes con probabilidad baja y TEP confirmado, lo cual se puede explicar por las diferencias de poblaciones en los estudios.

Otro análisis importante son las diferencias en los porcentajes de pacientes entre probabilidad alta e intermedia. En nuestro estudio la mayoría de pacientes con TEP quedaron en probabilidad alta, en los estudios la mayoría de pacientes estaban en probabilidad intermedia. Esto podría ser debido a que los pacientes que llegan al hospital universitario llegan con cuadros muy sintomáticos, y que probablemente algunos de los pacientes con cuadros de TEP sub masivo no son remitidos a nuestra institución si no atendidos en otros niveles, ya sea por no

realizarse la sospecha diagnóstica o porque se considere el manejo médico en las instituciones de menor complejidad.

Al comparar los resultados en los pacientes con TEP descartado, encontramos en nuestro estudio que el 26,37% quedó en el grupo de baja probabilidad, 50,55% en el grupo de probabilidad moderada y el 23,08% en el grupo de probabilidad alta. Esta tendencia es evidenciada también en los estudios de validación de índice de Wells, Wells y colaboradores encontraron en pacientes con TEP descartado la siguiente distribución; probabilidad baja 57%, probabilidad moderada 36% y probabilidad alta 7%. Estos hallazgos son también reproducidos en otros estudios (109-110).

12.3.8 Clasificación de los pacientes en categorías de riesgo para TEP según el índice de PISA - PED

En nuestro estudio los paciente con TEP confirmado fueron clasificados según el índice de PISA PED como riesgo bajo 27,27%, riesgo moderado 72,73% y en riesgo alto 0%; ver tabla N°7. Al compararnos con estudios como Martinez y colaboradores quienes encontraron una distribución en los pacientes con TEP confirmado de riesgo bajo 29%%, riesgo moderado 65% y riesgo alto de 6%. Se evidencia una gran dificultad para que los pacientes con TEP lleguen a la categoría de riesgo alto, probablemente es debido a la poca frecuencia de los hallazgos radiológicos ya comentada anteriormente, y a la baja frecuencia de presentación de las variables de la escala tanto en los pacientes con TEP como en los pacientes sin TEP.

12.3.9 Análisis de pruebas diagnósticas índice de Wells y modelo de PISA PED

En nuestro estudio hemos encontrado para los modelos estudiados una sensibilidad para el índice de Wells de 100% y para el modelo de PISA PED de 72,72%; ver tablas 10 y 11. Al comparar estos resultados con estudios previos

Peñalosa y colaboradores (112) encontraron sensibilidad de 91,2% para el índice de Wells y Miniati y colaboradores (105) encontraron sensibilidad de 86,1% para el índice de PISA PED. En relación con la especificidad en nuestro estudio encontramos especificidades bajas 48,35% para el Índice de Wells y 64,84% para el modelo de PISA – PED; hallazgos similares a los estudios previos; Peñalosa (112) encontró especificidad del índice de Wells de 63,4% y Miniati encontró especificidad para el modelo de PISA PED de 44,89%.

Estos hallazgos son importantes porque demuestran la naturaleza de la prueba, es decir; la valoración de la probabilidad pretest, que busca una alta sensibilidad, a expensas de la especificidad. Es de notar que los hallazgos de estas pruebas buscan no dejar pasar el diagnóstico en pacientes que posean la patología, a expensas de clasificar dentro de la prueba a pacientes que no tengan el diagnóstico.

En un solo estudio la escala de PISA PED se evidencia más sensible que la el índice de Wells; Martínez y colaboradores (109) encontraron sensibilidad de 59% y para el índice de PISA - PED de 89%; pensamos que este estudio tiene sesgos al ser un estudio retrospectivo. En los demás estudios se ve lo contrario tal y como ya se comentó atrás.

13. CONCLUSIONES

- 1- La frecuencia de TAC con protocolo para TEP negativos en nuestra institución es mayor que el evidenciado en la literatura mundial; por lo cual se hace necesario la realización de una estratificación adecuada del riesgo y la implementación dentro de la institución de la prueba de dímero D a través del método de ELISA.

- 2- Los hallazgos encontrados en otros estudios de validación de los índices de Wells y el índice de PISA – PED, son reproducibles en nuestra población sin diferencias significativas, a pesar de que nuestra validación se realizó en pacientes con una frecuencia alta de enfermedades cardiovasculares y pulmonares.

- 3- La prueba más sensible en nuestro medio para la valoración pre test de trombo embolismo pulmonar es el índice de Wells, que muestra una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo de 100%.

- 4- La valoración clínica empírica (variable en el índice de Wells), es una parte muy importante en el diagnóstico, que probablemente tenga que ver con la experiencia de los clínicos y el conocimiento sobre el tema; lo que probablemente conlleve a diferencias en la aplicación de estas escalas de acuerdo a los médicos presentes en diferentes momentos.

- 5- Es necesario continuar la búsqueda de herramientas diagnósticas que valoren la probabilidad pretest de TEP, con el fin de que no se realicen pruebas diagnósticas innecesarias a pacientes con otras patologías y no se clasifique como bajo riesgo a aquellos pacientes con la patología.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1301.
2. Kucher, N, Goldhaber, SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112:e28.
3. COON, WW, WILLIS, PW. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: prediction, prevention and treatment. *Am J Cardiol* 1959; 4:611.
4. Soloff, LA, Rodman, T. Acute pulmonary embolism. II. Clinical. *Am Heart J* 1967; 74:829.
5. Bergqvist, D, Lindblad, B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985; 72:105.
6. Goldhaber, SZ, Hennekens, CH, Evans, DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73:822.
7. Ryu, JH, Pellikka, PA, Froehling, DA, et al. Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome. *Respir Med* 2007; 101:1537.
8. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H.. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1665 – 1660.-
9. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg HJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933 – 8.-

10. Giuntini C., Di Ricco G., Marini C., Melillo E., Palla A.. *Epidemiology . Chest* 1995, 107 (Supl.1): 3S – 9S.-
11. Sigler L, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre GJ, Esparza C. Tromboembolia pulmonar en un período de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996;34:7-11.
12. DENNIS, Rodolfo José; ROJAS, María Ximena; MOLINA, Ángela; ROAJairo; GRANADOS, Marcela; LONDOÑO, Alejandro; TOBÓN, Luis Ignacio; DUEÑAS, Carmelo; RODRÍGUEZ, María Nelcy; GONZÁLEZ, Marco y CASAS, Alejandro. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar. Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Médica Colombiana* 2008, vol. 33
13. 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.
14. Stein, PD, Saltzman, HA, Weg, JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991; 68:1723.
15. Rodger, MA, Carrier, M, Jones, GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2105.
16. Kline, JA, Hernandez-Nino, J, Newgard, CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115:203.
17. Sohne, M, Ten Wolde, M, Boomsma, F, et al. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4:552.
18. Kiely, DG, Kennedy, NS, Pirzada, O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005; 99:1286.

19. Meyer, T, Binder, L, Hruska, N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1632.
20. Giannitsis, E, Muller-Bardorff, M, Kurowski, V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102:211.
21. Pruszczyk, P, Bochowicz, A, Torbicki, A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123:1947.
22. Konstantinides, S, Geibel, A, Olschewski, M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106:1263.
23. Douketis, JD, Crowther, MA, Stanton, EB, Ginsberg, JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:79.
24. Horlander, KT, Leeper, KV. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:374.
25. Muller-Bardorff, M, Weidtmann, B, Giannitsis, E, et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002; 48:673.
26. Geibel, A, Zehender, M, Kasper, W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25:843.
27. Ferrari, E, Imbert, A, Chevalier, T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest* 1997; 111:537.

28. Rodger, M, Makropoulos, D, Turek, M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000; 86:807.
29. Panos, RJ, Barish, RA, DePriest, WW Jr, et al. The electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 1988; 6:301.
30. Thames, MD, Alpert, JS, Dalen, JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977; 238:2509.
31. Daniel, KR, Courtney, DM, Kline, JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001; 120:474.
32. Iles, S, Le Heron, CJ, Davies, G, et al. ECG score predicts those with the greatest percentage of perfusion defects due to acute pulmonary thromboembolic disease. *Chest* 2004; 125:1651.
33. Elliott, CG, Goldhaber, SZ, Visani, L, DeRosa, M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118:33.
34. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753.
35. Turkstra, F, Kuijjer, PM, van Beek, EJ, et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126:775.
36. Schellong, SM. Complete compression ultrasound for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:350.
37. Elias, A, Colombier, D, Victor, G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91:187.

38. Stevens, SM, Elliott, CG, Chan, KJ, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140:985.
39. Elias, A, Mallard, L, Elias, M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89:221.
40. Schellong, SM, Schwarz, T, Halbritter, K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89:228.
41. Kelley, MA, Carson, JL, Palevsky, HI, Schwartz, JS. Diagnosing pulmonary embolism: New facts and strategies. *Ann Intern Med* 1991; 114:300.
42. Hull, RD, Raskob, GE, Coates, G, et al. A new noninvasive management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1989; 149:2549.
43. Stein, PD, Hull, RD, Patel, KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140:589.
44. De Monye, W, Sanson, BJ, Mac Gillavry, MR, et al. 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.
45. Crowther, MA, Cook, DJ, Griffith, LE, et al. Neither baseline tests of molecular hypercoagulability nor D-dimer levels predict deep venous thrombosis in critically ill medical-surgical patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:48.

46. Rathbun, SW, Whitsett, TL, Vesely, SK, Raskob, GE. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest* 2004; 125:851.
47. Karami-Djurabi, R, Klok, FA, Kooiman, J, et al. D-dimer testing in patients with suspected pulmonary embolism and impaired renal function. *Am J Med* 2009; 122:1050.
48. Righini, M, Goehring, C, Bounameaux, H, Perrier, A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109:357.
49. 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.
50. Stein, PD, Woodard, PK, Weg, JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med* 2006; 119:1048.
51. Sox, HC. Commentary. *Ann Intern Med* 2004; 140:602.
52. Ginsberg, JS, Wells, PS, Kearon, C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1006.
53. Kearon, C, Ginsberg, JS, Douketis, J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:812.
54. Le Gal, G, Righini, M, Roy, PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006; 166:176.

55. Stein, PD, Henry, JW, Gottschalk, A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: Relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210:689.
56. Hofmann, LV, Lee, DS, Gupta, A, et al. Safety and hemodynamic effects of pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension: 10-year single-center experience. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:779.
57. Hudson, ER, Smith, TP, McDermott, VG, et al. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1,434 patients. *Radiology* 1996; 198:61.
58. Stein, PD, Athanasoulis, C, Alavi, A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462.
59. Kuiper, JW, Geleijns, J, Matheijssen, NA, et al. Radiation exposure of multi-row detector spiral computed tomography of the pulmonary arteries: comparison with digital subtraction pulmonary angiography. *Eur Radiol* 2003; 13:1496.
60. Resten, A, Mausoleo, F, Valero, M, Musset, D. Comparison of doses for pulmonary embolism detection with helical CT and pulmonary angiography. *Eur Radiol* 2003; 13:1515.
61. Schoepf, UJ, Goldhaber, SZ, Costello, P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109:2160.
62. Trowbridge, RL, Araoz, PA, Gotway, MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116:84.
63. Kim, KI, Muller, NL, Mayo, JR. Clinically suspected pulmonary embolism: Utility of spiral CT. *Radiology* 1999; 210:693.

64. Garg, K, Sieler, H, Welsh, CH, 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.
65. Hall, WB, Truitt, SG, Scheunemann, LP, et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2009; 169:1961.
66. Drucker, EA, Rivitz, SM, Shepard, JO, et al. Acute pulmonary embolism: Assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998; 209:235.
67. Mayo, JR, Remy-Jardin, M, Muller, NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205:447.
68. 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.
69. Eng, J, Krishnan, JA, Segal, JB, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1819.
70. 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.
71. Mullins, MD, Becker, DM, Hagspiel, KD, Philbrick, JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:293.
72. Qanadli, SD, Hajjam, ME, Mesurole, B, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217:447.

73. Courtney, DM, Miller, C, Smithline, H, et al. Prospective multicenter assessment of interobserver agreement for radiologist interpretation of multidetector computerized tomographic angiography for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010; 8:533.
74. Stein, PD, Fowler, SE, Goodman, LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317.
75. Anderson, DR, Kahn, SR, Rodger, MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2743.
76. Quiroz, R, Kucher, N, Zou, KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005; 293:2012.
77. Perrier, A, Roy, PM, Sanchez, O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352:1760.
78. Musset, D, Parent, F, Meyer, G, Maitre, S. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360:1914.
79. van Strijen, MJ, de Monye, W, Schiereck, J, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138:307.
80. Moores, LK, Jackson, WL Jr, Shorr, AF, Jackson, JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004; 141:866.

81. Mos, IC, Klok, FA, Kroft, LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1491.
82. Anderson, DR, Kahn, SR, Rodger, MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2743.
83. Tapson, VF. Pulmonary embolism — new diagnostic approaches. *N Engl J Med* 1997; 336:1449.
84. Ohno, Y, Higashino, T, Takenaka, D, et al. MR Angiography with sensitivity encoding (SENSE) for suspected pulmonary embolism: comparison with mdct and ventilation-perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:91.
85. Haage, P, Piroth, W, Krombach, G, et al. Pulmonary embolism: comparison of angiography with spiral computed tomography, magnetic resonance angiography, and real-time magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:729.
86. Meaney, JF, Weg, JG, Chenevert, TL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997; 336:1422.
87. Spuentrup, E, Katoh, M, Wiethoff, AJ, et al. Molecular Magnetic Resonance Imaging of Pulmonary Emboli with a Fibrin-specific Contrast Agent. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:494.
88. Oudkerk, M, van Beek, EJ, Wielopolski, P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1643.

89. Hull, RD, Raskob, GE, Ginsberg, JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154:289.
90. Gibson, NS, Sohne, M, Buller, HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:380.
91. Kucher, N, Rossi, E, De Rosa, M, Goldhaber, SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; 165:1777.
92. Come, PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101:151S.
93. Goldhaber, SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136:691.
94. Grifoni, S, Olivotto, I, Cecchini, P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101:2817.
95. Ogren, M, Bergqvist, D, Eriksson, H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26:1108.
96. Torbicki, A, Galie, N, Covezzoli, A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2245.
97. McConnell, MV, Solomon, SD, Rayan, ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:469.

98. Kline, JA, Israel, EG, Michelson, EA, et al. Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA* 2001; 285:761.
99. Rodger, MA, Jones, G, Rasuli, P, et al. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer: bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120:115.
100. Verschuren, F, Liistro, G, Coffeng, R, et al. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest* 2004; 125:841.
101. Wells, PS, Ginsberg, JS, Anderson, DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:997.
102. van Belle, A, Buller, 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.
103. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al.: Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med*. 161:92-97, 2001.
104. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, et al.: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 144:165–171, 2006.
105. Miniati M, Monti S, Bottai M. A Structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J med* 2003; 114: 173 – 9.
106. Huisman MV. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-179.
107. Sanson BJ, Lijmer JG, Mac Gillavry MR, Turkstra F, Prins MH, Buller HR.

Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. ANTELOPE-Study Group. *Thromb Haemost.* 2000;83:199-203.

108. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med.*2002;113:269-275.

109. Martinez J, Garcia J, Abizcaino M, Urbieta M, Annichericco F, Fernandez V, Utilidad de los modelos clínicos en la predicción de tromboembolia pulmonar. *Anales de medicina interna (Madrid)*, Vol 23, Nº 6, pp 264 – 268, 2006.

110. Stein P, Beemath A, Matta F, Weg J, Yusen R, Hales C, Hull R, Kenneth V, Sostman H, Tapson V, Buckley J, Gottschalk A, Goodman Laurence, Wakefield. Clinical characteristic of patients with acute pulmonary. *Am J. Med* 2007, Oct; 120(10): 871 – 879.

111. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D 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.

112. Penaloza A, Melot C, Dochy E, Blocklet D, Gevenois P A, Wautrecht JC et al. Assessment of pretest probability of pulmonary embolism in the emergency department by physicians in training using the Wells model. *Thromb Res.* 2007;120:173-179.