

**VALIDEZ Y SEGURIDAD DEL DÍMERO D
Y LA ESCALA DE WELLS PARA EL
DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA DE
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA
DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2016-2018**

Alumna: Paloma Llor Zaragoza

Tutor académico: Dr. D. Luis Manuel Hernández Blasco

Presentación: 13 de septiembre de 2018

RESUMEN/ABSTRACT

Título: validez y seguridad del dímero D y la escala de Wells para el diagnóstico de sospecha de Tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en sus dos manifestaciones clínicas, tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (TVP) supone un reto diagnóstico para los médicos de Urgencias. Para su diagnóstico definitivo disponemos de protocolos diagnósticos que incluyen la prueba del dímero D y la escala de probabilidad clínica de Wells.

Objetivo: Conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del dímero D y escala de Wells en el diagnóstico de ETE en nuestro medio. Identificar las causas más frecuentes de falsos positivos en el valor del dímero D.

Material y método: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes a los que se les solicitó dímero D en urgencias durante dos meses. El diagnóstico de confirmación se realizó por angiotac pulmonar o eco-doppler de miembros inferiores. Se realizó estadística descriptiva y tablas de contingencia para la obtención de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Resultados: Se incluyeron 302 pacientes, 48% hombres y 52% mujeres con una edad de $65,70 \pm 17,78$. El dímero D fue positivo en 64,2% de pacientes. Un 68,9% tenían riesgo embólico bajo por la escala de Wells, 27,4% moderado y 3,7% elevado. Un 9,6% tenían ETE (5% TVP y 4,6% TEP). La sensibilidad del dímero D para detectar ETE con un intervalo de confianza del 95% fue del 82,7% (68-95%), la especificidad del 37,7% (31-42%), el valor predictivo positivo (VPP) 12,4% (7.5-16%) y el valor predictivo negativo (VPN) 95,4% (90-99%). La sensibilidad de la escala de Wells para detectar TEP o TVP fue 72,41% (56-88%), la especificidad del 73,33% (68-78%), VPP 22,58% (14-31%) y VPN 99,29% (93-98%).

Conclusiones: El dímero D tiene un elevado VPN y sensibilidad para la detección de ETE y la escala de Wells tiene una alta especificidad y alto valor predictivo negativo, siendo por tanto ambas pruebas válidas y seguras para su uso en nuestro medio. La insuficiencia cardíaca e infecciones respiratorias fueron las causas más frecuentes de falsos positivos del dímero D para ETE.

Title: validation and safety of D-dimer and Wells scale for the diagnosis of suspected pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis.

Introduction: venous thromboembolic disease (VTE) in its two clinical manifestations, pulmonary thromboembolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT) is a diagnostic challenge for emergency physicians. For its definitive diagnosis, we have diagnostic protocols that include the D-dimer test and the Wells clinical probability scale.

Objective: To know the sensitivity, specificity and predictive values of D-dimer and Wells scale in the diagnosis of VTE in our environment. Identify the most frequent causes of false positives in the D-dimer value.

Material and method: All patients who were asked for D-dimer in the emergency room for two months were included in the study. Confirmation diagnosis was made by pulmonary angiotac or Doppler ultrasound of the lower limbs. Descriptive statistics and contingency tables were used to obtain sensitivity, specificity and predictive values.

Results: We included 302 patients, 48% men and 52% women with an age of 65.70 ± 17.78 . D-dimer was positive in 64.2% of patients. 68.9% had low embolic risk on the Wells scale, 27.4% moderate and 3.7% high. 9.6% had ETEV (5% DVT and 4.6% PET). The sensitivity of D-dimer to detect ETEV with a confidence interval of 95% was 82.7% (68-95%), the specificity of 37.7% (31-42%), the positive predictive value (PPV) 12.4% (7.5-16%) and the negative predictive value (NPV) 95.4% (90-99%). The sensitivity of the Wells scale to detect PET or DVT was 72.41% (56-88%), the specificity of 73.33% (68-78%), PPV 22.58% (14-31%) and NPV 99.29% (93-98%).

Conclusions: D-dimer has a high NPV and sensitivity for the detection of VTE and the Wells scale has a high specificity and a high negative predictive value, being therefore both valid and safe tests for its use in our study. Heart failure and respiratory infections were the most frequent causes of false positives of the D-dimer for ETEV.

PALABRAS CLAVE / KEY WORDS:

Tromboembolismo pulmonar, dímero D, escala de Wells, validez.

Pulmonary thromboembolism, D-dimer, Wells scale, validation.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	5
A. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
B. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	10
II. ESTADO DE LA CUESTIÓN	10
A. TRABAJOS MÁS RELEVANTES.....	11
III. MATERIAL Y MÉTODOS	13
IV. RESULTADOS.....	16
V. DISCUSIÓN	17
VI. CONCLUSIONES.....	20
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

I. I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad tromboembólica venosa (ETE) se subdivide en la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Se trata de la tercera patología cardiovascular más frecuente después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. La ETE constituye una causa importante de morbilidad y hospitalización a nivel mundial [1]. En España, la incidencia aproximada es de 116-124 casos por cada 100.000 personas cada año, y en personas mayores de 80 años de edad, la incidencia aumenta hasta 1/100 habitantes. Cada año mueren en Europa 543.454 personas a causa de esta enfermedad [2]. La mortalidad del tromboembolismo pulmonar (TEP) es de un 11,6%, y para las trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores de un 2,3%. Con el tratamiento anticoagulante adecuado puede reducirse la mortalidad a un 2-8% en el caso del TEP, considerándose la causa de muerte evitable más común en pacientes hospitalizados[1, 2].

- **Patogenia y factores de riesgo:** la patogenia de la trombosis venosa profunda, y por ende, del tromboembolismo pulmonar, se podría resumir en la clásica tríada de Virchow: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. A ello, se le suma una serie de situaciones adquiridas o congénitas que denominamos factores de riesgo, y que suelen estar presente en el 75% de los casos aproximadamente. Es un hecho a tener en cuenta que en los casos idiopáticos se encuentran, posteriormente, un mayor porcentaje de neoplasias ocultas y de trombofilia que en la población general [3]. En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de ETE, se subdividen en riesgo alto, moderado y bajo y quedan expuestos en la tabla 1.

-**Cuadro clínico:** en cuanto a los síntomas de la trombosis venosa profunda, se encuentran los siguientes: dolor espontáneo a la palpación de la extremidad afecta, edemas más o menos intensos en función de la localización de obstrucción, cambios de coloración en forma de eritema o cianosis de forma difusa, aumento de la temperatura local, aumento de la red venosa superficial, en algunos casos, parestesias de miembros inferiores, y sensación de empastamiento muscular.

En cuanto a los signos más frecuentes que podemos encontrar: la palpación del cordón varicoso, el signo de Sigg: dolor al extender la rodilla, signo de Homans:

Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa	
Riesgo alto	
Prótesis o fractura de cadera o rodilla Cirugía mayor Politraumatismo Daño espinal	
Riesgo moderado	
Inmovilización con férula de escayola de EEII Ictus con parálisis de EEII Puerperio TEP o TVP previa Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos Trombofilia Cáncer Quimioterapia Fármacos antipsicóticos Enfermedad inflamatoria intestinal Artroscopia de rodilla Catéteres o dispositivos venosos centrales	
Riesgo bajo	
Edad avanzada Cirugía laparoscópica Reposo cama > 3 días Viajes prolongados de > 6-8 h Obesidad mórbida Varices Embarazo	

Tabla 1. Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa.

dolor con la dorsiflexión pasiva del pie a nivel del gemelo, signo de Olow: dolor a la compresión manual del gemelo, signo de Loewenberg: dolor en gemelo con presión del esfingomanómetro inferior a 180 mmHg, signo de Payr: dolor muscular con la palpación intensa de los músculos flexores del pie con ambos pulgares, y el signo de Ducuing: dolor pasivo a nivel de la pantorrilla por edema muscular. En cuanto al tromboembolismo pulmonar, hemos de tener en cuenta, que el cuadro clínico es muy inespecífico, con un amplio diagnóstico diferencial.

Los síntomas que se suelen ver con mayor frecuencia son: disnea, síncope, sudoración y dolor torácico. Por otra parte, el clínico se puede apreciar los siguientes signos: taquicardia, taquipnea, y cianosis. Queda expuesto en la tabla 2, la frecuencia de síntomas y signos del TEP.

Síntomas y signos del TEP.			
Síntomas		Signos	
Disnea	81%	Taquicardia	90%
Síncope	54%	Taquipnea	82%
Sudoración	49%	Cianosis	47%
Dolor torácico	47%	Hepatomegalia	37%

Tos	26%	Fiebre	35%
Hemoptisis	25%	Hipotensión	25%
Escalofríos	17%	Edemas	31%
Náuseas/vómitos	12%	Ingurgitación yugular	25%
		Shock	17%

Tabla 2. Síntomas y signos del TEP.

-Diagnóstico: el diagnóstico de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar es un proceso complejo debido a la inespecificidad del cuadro clínico, lo que conlleva a una gran variedad de diagnósticos diferenciales y a la no correspondencia entre la sospecha y el diagnóstico definitivo.

De hecho, aproximadamente un 80-90% de los pacientes con clínica compatible con TVP, derivados desde atención primaria, no presentan este diagnóstico finalmente [4].

Hemos de tener en cuenta que el tromboembolismo pulmonar es una patología frecuente con una alta morbimortalidad y que requiere de un diagnóstico y tratamiento rápidos. Por tanto, el clínico debería seguir una estrategia diagnóstica para confirmar o descartar la patología en el menor tiempo posible. Los algoritmos diagnósticos actuales incluyen las escalas de probabilidad clínica, el dímero D, la ecografía Doppler, angiografía pulmonar por tomografía computarizada, angiografía por resonancia magnética, rayos X, gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, tomografía computarizada helicoidal, electrocardiograma, y ecocardiograma. El algoritmo diagnóstico queda expuesto en figura 1 y 2.

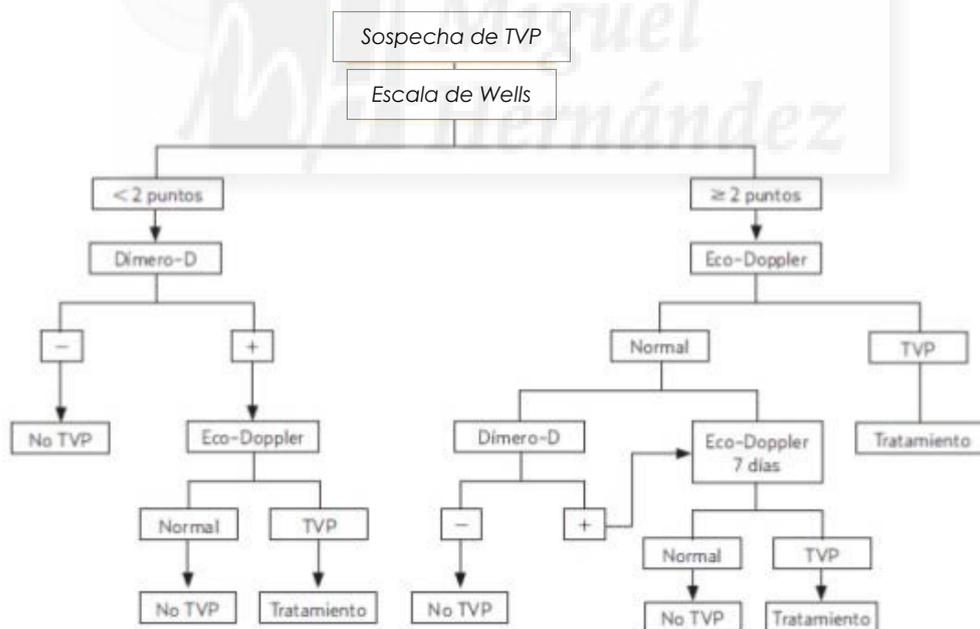


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de TVP.

Tomado y modificado de *European Heart Journal* 2008; 29:2276-2315

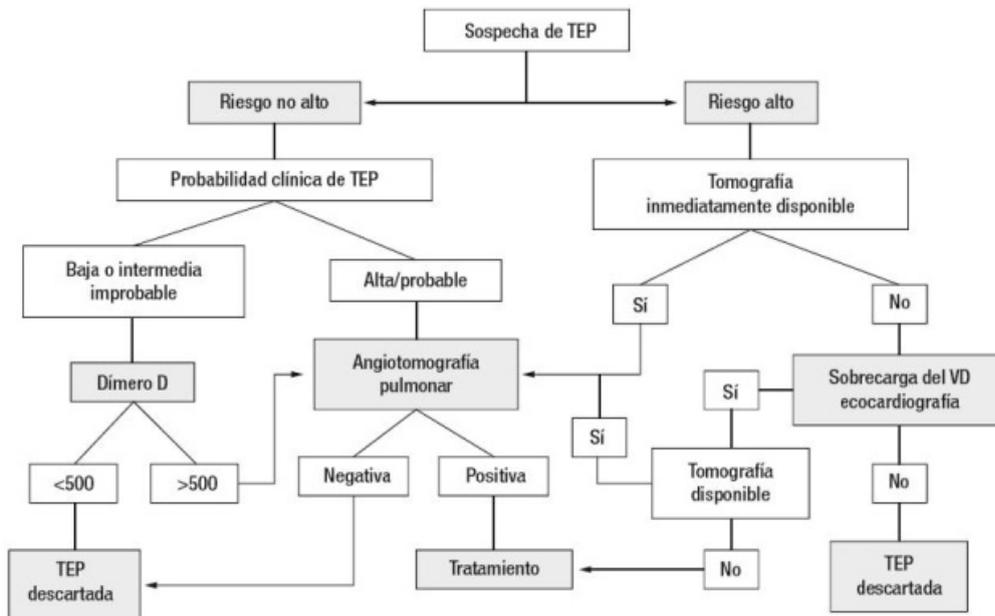


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de TEP.

Tomado y modificado de *European Heart Journal* 2008; 29:2276-2315

Actualmente, en la práctica clínica diaria, la escala de probabilidad clínica que más se utiliza es la de Wells [5], descrita en 1995, validada y simplificada posteriormente y adaptada a TVP y TEP. Esta escala clasifica a los pacientes con sospecha en 3 grupos con diferentes probabilidades pretest: alta (85% de probabilidad de presentar TVP/TEP), moderada (probabilidad del 33%) y baja (probabilidad del 5%).

Para completar el algoritmo diagnóstico, en los grupos de moderada y baja probabilidad se realiza un dímero D de alta sensibilidad y si este es negativo se descarta el diagnóstico. En los casos de alta probabilidad pretest, el dímero-D no aporta información de interés y está indicada la realización directa de una ecografía Doppler o una angiotomografía pulmonar según hablemos de TVP o TEP. Las escala de Wells para TVP y la escala de Wells modificada par TEP se muestran en la figura 3 y 4.

En cuanto al dímero D, se trata de un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo, que se genera cuando ésta es proteolizada por la plasmina. Es una prueba de alta sensibilidad, pero de baja especificidad, porque su elevación también se asocia a otras situaciones clínicas como edad avanzada, infección, cáncer, embarazo o ingreso hospitalario [3]. En pacientes normotensos con probabilidad de TEP baja o intermedia, un dímero D de alta sensibilidad ($\geq 95\%$) negativo (< 500 ng/mL) excluye el diagnóstico de TEP.

Escala de Wells para TVP.	
Factores predisponentes	
Parálisis, paresia o inmovilización ortopédica de miembros reciente.	+1
Reposo en cama >3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas.	+1
Venas colaterales superficiales no varicosas.	+1
Cáncer activo o tratado en los 6 meses previos.	+1
Síntomas y signos	
Dolor localizado en el sistema venoso profundo.	+1
Inflamación o edema de toda la extremidad.	+1
Edema unilateral confinado a la extremidad afecta.	+1
Aumento del perímetro extremidad afectada < 3cm	+1
Juicio clínico	
Alternativa diagnóstica más probable que TVP (celulitis, quiste de Baker, trombosis superficial, síndrome postflebítico, linfadenopatía inguinal, compresión venosa externa).	-2
Riesgo de TVP	
0: riesgo bajo. 1-2: riesgo moderado. >3: riesgo alto.	

Figura 3. Escala de Wells para TVP.

Escala de Wells modificada para TEP.	
Criterio	
Signos y síntomas clínicos de enfermedad tromboembólica venosa.	+3
Embolia pulmonar como diagnóstico más probable.	+3
Frecuencia cardiaca >130 lpm.	+1.5
Inmovilización o cirugía en las últimas 4 semanas.	+1.5
Embolia pulmonar o enfermedad tromboembólica venosa previas.	+1.5
Hemoptisis.	+1
Cáncer.	+1
Riesgo de Embolia pulmonar	
<2: Riesgo bajo. 2-6: Riesgo moderado. >6 Riesgo alto.	

Figura4. Escala de Wells para TEP.

-Identificación del problema: una vez explicada la importancia del diagnóstico certero de la ETEV, para mejorar la calidad y la eficiencia del manejo de los pacientes con sospecha de dicha enfermedad es necesario probar la validez y seguridad de las escalas y pruebas diagnósticas existentes y su utilidad en la práctica de los servicios de urgencias de cada población.

-Objetivo del estudio: el objetivo de este trabajo es conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del dímero D y escala de Wells en el diagnóstico de ETEV en nuestro medio: el servicio de Urgencias del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, además de identificar las causas más frecuentes de falsos positivos en el valor del dímero D.

II. ESTADO DE LA CUESTIÓN. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS TRABAJOS MÁS RELEVANTES SOBRE EL TEMA

En 1995 Wells et al. [5] publicaron un instrumento clínico que conocido como escala de Wells, en el que se estratifican los pacientes según su situación clínica y patología previa en grupos de probabilidad diagnóstica antes de realizar cualquier prueba diagnóstica. Desde su publicación se ha ido modificando y simplificando. Se han categorizado en tres grados de probabilidad: baja (un 3% tendrá una TVP), intermedia (un 17% tendrá TVP) y alta (un 75% tendrá TVP), pero actualmente para la orientación diagnóstica se clasifican en poco probable y probable. Existen otras escalas de probabilidad clínica pretest, como la de Ginebra. Hay estudios comparativos entre las dos escalas, y cuando se puntúan de modo correcto estratifican a los pacientes de forma muy similar. La utilización de una u otra depende de los criterios propios de cada centro hospitalario o grupo de trabajo.

En cuanto al dímero D, se comenzó a utilizar en clínica a partir de 1990. Cada laboratorio debe validar sus resultados, pero en general un valor inferior a 500 ng/ml se considera dímero D negativo y tiene un valor predictivo negativo (95%) muy elevado

para descartar TVP. No obstante, su valor predictivo positivo es malo; un resultado positivo (> 500 ng/ml) no presenta especificidad alguna para este diagnóstico [6].

Las distintas sociedades médicas españolas, lideradas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) [3], llegaron a un consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. En dicho artículo postulaban que ninguna prueba aislada es lo suficientemente sensible y específica como para confirmar o descartar la presencia de TEP agudo sintomático. Por este motivo, el diagnóstico de la enfermedad debe combinar la sospecha clínica, los resultados del dímero D y las pruebas de imagen. El seguimiento de los algoritmos diagnósticos comúnmente aceptados mejora el pronóstico de los pacientes evaluados por sospecha de TEP. Por otra parte, los métodos de determinación de dímero D de sensibilidad moderada o baja ($< 95\%$) solo excluyen la enfermedad en el grupo de pacientes con probabilidad clínica baja (o con TEP improbable según la escala de Wells dicotómica), por lo que se recomienda conocer la sensibilidad del método de determinación de dímero D usado en cada medio.

Según Gonzalez Vergara et al. [7], hasta el 66,5% de los pacientes sometidos a estudios de imagen pulmonar por sospecha de TEP siguieron una estrategia diagnóstica inadecuada, la mayoría de ellos por no utilizar o interpretar de forma correcta el dímero D como prueba de screening, lo que hubiese permitido en muchos casos descartar la enfermedad, evitando la realización de más pruebas diagnósticas. Por otro lado, cuando se confirma el TEP, el criterio diagnóstico es correcto en la mayoría de los casos.

En un amplio estudio multicéntrico realizado en los servicios de urgencias de Francia y Bélgica, se obtuvieron resultados similares, objetivando que en un 57% de los casos se descarta el TEP aplicando un criterio diagnóstico incorrecto y que los pacientes con un criterio diagnóstico incorrecto tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica en los meses siguientes [8,9].

En un metaanálisis de datos llevado a cabo por Van Es et al. [10], sobre seis grandes estudios prospectivos sobre el manejo diagnóstico de la sospecha clínica de ETEV se descubrió que es menos eficiente el instrumento diagnóstico del dímero D y la escala de Wells en ciertos subgrupos, en comparación con la población general. Estos subgrupos serían: pacientes con cáncer, EPOC mayores de 30 años de edad, ETEV previa, clínica

diferida , y en pacientes hospitalizados. Aun así, el algoritmo diagnóstico puede descartar con seguridad el TEP (puede considerarse segura si tiene una tasa de fallos del 3% basada en el límite superior del intervalo de confianza del 95%, ya que incluso la angiografía pulmonar no puede detectar todos los casos). Además pudieron comprobar que en la mayoría de estos subgrupos, la eficiencia puede ser aumentada un 10% aplicando el dímero D ajustado por edad, excepto en pacientes hospitalizados, que la eficiencia del algoritmo diagnóstico sigue siendo baja (10%).

En cuanto a la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para ETEV, encontramos los datos proporcionados por el comité de guías clínicas de la American College of Physicians [11], en el que el angioTC de arterias pulmonares tiene una sensibilidad y especificidad para el TEP del 95-100%, la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión VQ tiene una sensibilidad para TEP del 50-98% %, y una especificidad del 20-60%. La angiografía pulmonar es una prueba invasiva que solo debe reservarse en pacientes donde el diagnóstico aún es incierto después de un angioTC de arterias pulmonares o una gammagrafía pulmonar VQ.

Con respecto al dímero D, se debe utilizar con el valor ajustado por edad ($\text{edad} \times 10 \text{ ng / ml}$) para excluir TEP en pacientes con probabilidad clínica baja y moderada en mayores de 50 años de edad, con una sensibilidad de más del 97% y especificidad mayor. Por otro lado, a pesar de un aumento significativo en los diagnósticos de TEP, la mortalidad se ha mantenido sin cambios, lo que sugiere que estamos sobrediagnosticando TEP que no son clínicamente significativos.

En las investigaciones de Di Nisio et al. [12], se obtuvieron las estimaciones de sensibilidad y especificidad de siete diferentes métodos de obtención del dímero D después de una extensa y completa búsqueda sistemática de la literatura. Los métodos ELFA, ELISA de microplacas y el análisis cuantitativo de látex , tendrían una alta sensibilidad, pero una especificidad menor que el análisis semicuantitativo y cualitativo de látex. Como la exclusión de la ETEV es el principal objetivo de la prueba del dímero D, la alta sensibilidad del ensayo es necesario, sin embargo, la especificidad de la prueba es la que determina el número de pruebas de imagen adicionales requeridos.

En el estudio se demuestra la relación inversa entre la sensibilidad y especificidad: los métodos de obtención del dímero D con un alto verdadero positivo, como el ELFA, también tienen un índice mayor de falsos positivos, como consecuencia, un mayor

número de pacientes deberá someterse a pruebas de imagen adicionales. Como solución a este problema, proponen usar en los algoritmos diagnósticos, métodos de obtención del dímero D con una especificidad más alta pero menor sensibilidad, por supuesto en combinación con las escalas de probabilidad clínica [13].

La especificidad disminuida del dímero D para el diagnóstico de ETV, sobretodo en población anciana, se debe a que se observan concentraciones plasmáticas elevadas de dímero D en individuos con procesos inflamatorios extensos, heridas en proceso de cicatrización, cáncer, hepatopatía, traumatismos y cirugías, etcétera. Se ha demostrado que menos del 5% de los sujetos mayores de 80 años de edad tienen un valor negativo en la prueba del dímero-D, por lo que la relación costo-beneficio de la prueba en la población geriátrica es desfavorable [14].

III. III. MATERIAL Y MÉTODO:

Diseño: estudio descriptivo retrospectivo en el Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, que revisa el diagnóstico emitido ante la sospecha de ETEV, la utilización de recursos y la estrategia diagnóstica seguida, basándose en los datos hallados en las historias clínicas de los pacientes.

Participantes: criterios de inclusión: se incluyeron en el estudio a todos los pacientes a los que se les solicitó el dímero D por sospecha de ETEV en el Servicio de Urgencias, durante dos meses, entre Enero y Febrero de 2017. Criterios de exclusión: pacientes en los que los datos clínicos registrados en su historial no permitieran calcular una probabilidad pretest mediante la escala de predicción clínica utilizada.

Método: se revisaron las historias clínicas de los pacientes en su formato digital, a través del programa informático Selene, y se analizaron la edad, sexo, valor del dímero D, cálculo del riesgo embólico para ETEV por la escala de Wells y el diagnóstico del paciente. Además se incluía el diagnóstico de confirmación, establecido por las pruebas gold standart: angio-TAC de arterias pulmonares o ecografía doppler venosa de miembros inferiores. Al resto de pacientes, a los que no se les realizó dichas pruebas de imagen, se les efectuó seguimiento clínico durante un mes para valorar nuevos ingresos

o diagnóstico final de ETEV. Se elaboró una base de datos y a los pacientes se les otorgó un Número identificativo, para encriptar datos personales. En cuanto a la descripción de variables: edad, sexo, dímero D: valor numérico, dímero D: positivo (> 500 ng/mL) o negativo, escala de Wells (riesgo bajo, moderado y alto), motivo de consulta, diagnóstico principal, diagnóstico de ETEV(sí o no), inmovilización (antecedentes en el mes previo), cirugía (mes previo), neoplasia (sí o no), infección (concomitante en el momento actual), enfermedad cardiovascular actualmente (sí o no), ingreso (sí o no), éxitus (sí o no), AngioTAC (solicitud sí o no), ecografía doppler de miembros inferiores (solicitud sí o no), seguimiento (consulta en el Servicio de Urgencias o no por ETEV durante el mes siguiente).

Pruebas diagnósticas: determinación de dímero D: se utilizó la técnica turbidimétrica también llamada del látex de segunda generación, de alta sensibilidad. Un resultado positivo es considerado mayor de 500 μ g/L. Angio-TAC de arterias pulmonares: el equipo de Urgencias consta de un equipo de 64 coronas. El diagnóstico de TEP se confirmó mediante el hallazgo de un defecto intraluminal parcial rodeado de contraste o una oclusión completa de una arteria pulmonar en 2 cortes consecutivos. Ecografía doppler de miembros inferiores: Los estudios fueron realizados por especialistas en radiología, con un equipo de ultrasonidos Toshiba Ecocce® con una sonda lineal de 7 MHz y una convex de 3,5 mHz (exploración de las venas cava inferior e Ilíacas). Se consideró como diagnóstico de TVP la incapacidad para comprimir la vena, el aumento de tamaño de la vena, material ecogénico en el interior, ausencia de flujo y ausencia de incremento del flujo con “maniobras de aumento”.

Análisis estadístico: los datos se expresaron como media o desviación típica en variables continuas y como proporciones para variables categóricas. Se realizó estadística descriptiva y tablas de contingencia 2x2 para la obtención de la validez de la prueba (sensibilidad y especificidad) y de la seguridad (valores predictivos). El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 18.

El concepto de **validez** se refiere a la capacidad de la prueba para medir lo que realmente queremos medir. Se evalúa comparando los resultados de la prueba con los de un patrón de referencia (gold-standard), que identifica el diagnóstico verdadero. Para pruebas con resultados dicotómicos (ej. presencia-ausencia de enfermedad) la evaluación se concreta en distintos indicadores de validez: sensibilidad y especificidad.

Para evaluar la **seguridad** de la prueba, en cambio, tenemos los indicadores: valores predictivos positivo y negativo.

La sensibilidad y la especificidad son características intrínsecas de la prueba diagnóstica, y por lo tanto, tienen una utilidad preprueba, mientras que los valores predictivos dependen también de la prevalencia o probabilidad preprueba de la enfermedad a estudio, y tienen una utilidad postprueba.

Se define sensibilidad (Se) como la probabilidad de que la prueba dé positiva si la condición de estudio está presente (paciente enfermo o con patrón de referencia positivo). También se puede definir como la proporción de verdaderos positivos respecto al total de enfermos. La especificidad (Es) es la probabilidad de que la prueba dé negativa si la enfermedad está ausente (paciente sano o con patrón de referencia negativo). También se puede definir como la proporción de verdaderos negativos respecto al total de sujetos sanos. Pueden ser calculados a partir de tablas de contingencia (tabla 1).

El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de tener la condición de estudio (enfermedad o patrón de referencia positivo) si la prueba ha sido positiva. También puede ser definido como la proporción de verdaderos positivos respecto al total de pruebas positivas. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de no tener la condición de estudio (enfermedad ausente o patrón de referencia negativo) si la prueba ha sido negativa. También puede ser definido como la proporción de verdaderos negativos respecto al total de pruebas negativas. Pueden ser calculados a partir de tablas de contingencia (tabla 1).

En este escenario, el grado de acuerdo entre la prueba diagnóstica y el patrón de referencia puede ser representado en una tabla de contingencia (Tabla 1). Habitualmente se sitúa en las columnas el resultado de la prueba de referencia que clasifica a los sujetos en enfermos y sanos (patrón de referencia positivo o negativo) y en las filas el resultado de la prueba diagnóstica (prueba positiva o negativa). En las cuatro casillas de la tabla se recogen el recuento de casos que cumplen las características señaladas en las cabeceras de sus columnas y filas correspondientes. De izquierda a derecha y de arriba abajo estas casillas (a,b,c,d) contienen los verdaderos positivos (VP), casos con patrón de referencia y prueba diagnóstica positivos, los falsos positivos (FP), casos con patrón de referencia negativo y prueba diagnóstica positiva, los falsos negativos (FN), casos

con patrón de referencia positivo y prueba diagnóstica negativa y los verdaderos negativos (VN), casos con patrón de referencia y prueba diagnóstica negativos [15].

		Patrón de referencia		
		+	-	
Prueba diagnóstica	+	Verdaderos positivos (a)	Falsos positivos (b)	a+b
	-	Falsos negativos (c)	Verdaderos negativos (e)	c+d
		a+c	b+d	Total: a+b+c+d

Claves:
a Verdaderos positivos (VP): enfermos con la prueba positiva
b Falsos positivos (FP): no enfermos con la prueba positiva
c Falsos negativos (FN): enfermos con la prueba negativa
d Verdaderos negativos (VN): no enfermos con la prueba negativa
a+c Casos con patrón de referencia positivo (enfermos)
b+d Casos con patrón de referencia negativo (no enfermos)
a+b Casos con la prueba diagnóstica positiva
c+d Casos con la prueba diagnóstica negativa

Tabla 1. Tabla de contingencia 2 x 2 para la evaluación de una prueba diagnóstica.

IV. IV. RESULTADOS:

Población de estudio: durante el periodo de estudio, entre enero y febrero del 2017, se registró un total de 302 pacientes, cuya edad media \pm desviación estándar fue de 65,70 \pm 17,78 años y una mediana de 69 años (12-97 años). El 52% eran mujeres.

El dímero D fue positivo ($>500\text{ng/mL}$) en el 64,2% de pacientes con un valor medio \pm desviación estándar de 1943,19 \pm 5600,85 ng/mL. En cuanto al riesgo embólico, según la escala de Wells, un 68,9% tenían riesgo embólico bajo, un 27,4% moderado y un 3,7% elevado.

En cuanto al diagnóstico final de enfermedad tromboembólica venosa, se objetivó en un 9,6%, de los cuales un 5% fue trombosis venosa profunda, y un 4,6% tromboembolismo pulmonar.

Por otra parte, el diagnóstico más frecuente en los pacientes con dímero D positivo (falsos positivos) fue la insuficiencia cardiaca (13,9%) seguido de reagudizaciones de EPOC e infecciones respiratorias (10,8%) y el TEP (5%).

En cuanto a la validez y seguridad de las pruebas diagnósticas (dímero D y escala de Wells), los datos quedan reflejados en las tablas de contingencia 2 x 2 para la evaluación de ambas pruebas (tabla 2 y 3). De ella, podemos extraer los siguientes resultados: la sensibilidad del dímero D para detectar ETEV con un intervalo de confianza del 95% fue del 82,7% (68-95%), la especificidad del 37,7% (31-42%), el valor predictivo positivo (VPP) 12,4% (7.5-16%) y el valor predictivo negativo (VPN) 95,4% (90-99%). La sensibilidad de la escala de Wells para detectar TEP o TVP fue 72,41% (56-88%), la especificidad del 73,33% (68-78%), VPP 22,58% (14-31%) y VPN 99,29% (93-98%).

		ETE V		
		sí	no	
Dímero D	+	24	170	194
	-	5	103	108
		29	273	302

Tabla 2. Tabla de contingencia 2 x 2 para la evaluación del dímero D.

		ETE V		
		sí	no	
Escala deWells	Alto riesgo	21	72	93
	Bajo riesgo	8	198	206
		29	270	299

Tabla 3. Tabla de contingencia 2 x 2 para la evaluación de la escala de Wells.

V. V. DISCUSION

El diagnóstico final de enfermedad tromboembólica venosa en nuestro ámbito de estudio es del 9,6% del total de los sujetos de estudio. De los cuales, un 5% fue trombosis venosa profunda, y un 4,6% tromboembolismo pulmonar. Existen diversos estudios, sobre la prevalencia del TEP, según Courtney et al. [18] se estima en torno al 7,2 %, siendo en nuestra muestra algo menor, probablemente es debido a que en los Servicios de Urgencias, las decisiones se hacen a menudo por médicos internos residentes, en periodo de formación, cuya capacidad de hacer una estimación precisa de la probabilidad de TEP es mucho menor que la de los médicos veteranos con mayor

experiencia, por lo que un método sencillo y eficaz de la asignación de la probabilidad clínica es muy necesario.

El dímero D fue positivo en el 64,2% de pacientes, considerando el punto de corte (cut-off) en 500ng/mL. Según diversas investigaciones como la de Lippi et al. [14], el dímero D debe ajustarse por edad, ya que en pacientes ancianos se encuentra aumentado, y por lo tanto es menos específico. En nuestra muestra de pacientes, con una edad mediana de 69 años (12-97 años), es necesario realizar dicho ajuste para tener unos resultados más objetivos.

Por otra parte, la prueba del dímero D es menos eficiente en ciertos subgrupos en comparación con la población general, pese a estar ajustado por edad. Entre las causas del valor aumentado del dímero D se encuentran las siguientes: procesos inflamatorios extensos, heridas en proceso de cicatrización, cáncer, hepatopatía, traumatismos y cirugías, pacientes hospitalizados, EPOC >30 años, ETEV previa, clínica diferida, embarazo, etcétera [10]. En nuestro estudio, no hemos tenido en cuenta las situaciones especiales de cada paciente lo que podría suponer un aumento en la petición de pruebas de imagen. El diagnóstico más frecuente en los pacientes con dímero D que consideramos positivo fue la insuficiencia cardíaca (13,9%) seguido de reagudizaciones de EPOC e infecciones respiratorias (10,8%) y el TEP (5%). Probablemente es consecuencia de que en el Servicio de Urgencias del hospital estudiado, la petición de pruebas complementarias, se realiza desde el triaje, en el menor tiempo posible; y ante una clínica de disnea, por tanto, se realiza una analítica con la petición del dímero D sin poder realizar las escalas de probabilidad clínica según el protocolo establecido.

Otra circunstancia a tener en cuenta es la estrategia diagnóstica inadecuada, ya que no se interpreta bien el valor del dímero D, lo que resulta en un mayor número de peticiones de pruebas complementarias. Según Gonzalez Vergara et al. [7], hasta el 66,5% de los pacientes sometidos a estudios de imagen pulmonar por sospecha de TEP siguieron una estrategia diagnóstica inadecuada. Podemos ver en otros países resultados similares [8,9].

En cuanto a la validez del dímero D, la sensibilidad del dímero D para detectar ETEV con un intervalo de confianza del 95% fue del 82,7% (68-95%), y la especificidad del 37,7% (31-42%). Según Kearon et al. [6], la sensibilidad de la prueba suele ser elevada, aunque depende del tipo de método de obtención del dímero D, y la especificidad suele

ser baja, lo que concuerda con nuestros resultados. La técnica turbidimétrica, utilizada en nuestro estudio, posee una sensibilidad del 95% y una especificidad del 40%, [16], además si se realiza un ajuste por edad la sensibilidad aumenta hasta más de un 97%, así como la especificidad al 57%-62% [11]. En nuestro estudio, se obtuvieron valores de sensibilidad algo menos elevados, aunque se considera que la prueba detecta bien a los pacientes realmente enfermos al ser superior al 80% [11] y es dependiente del tipo de método de obtención del dímero D, posiblemente es algo menor debido a que no está ajustado por la edad. En cuanto a la especificidad los valores son muy similares a los de los estudios de validez previos.

Por otra parte, además las investigaciones de Di Nisio et al. [12], postulan que no solo la sensibilidad sino también la especificidad se ve modificada por el método de obtención.

En cuanto a la seguridad del dímero D, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 12,4% (7.5-16%) y el valor predictivo negativo (VPN) del 95,4% (90-99%). Los resultados obtenidos por Kearon et al. [6], postulan que la rentabilidad diagnóstica de esta prueba, viene dada por su alto valor predictivo negativo, del orden del 99.1%, significando que un resultado negativo excluye realmente la enfermedad, y siendo similar a la obtenida en nuestro estudio. Además presenta un bajo VPP (21.6%), que concuerda con nuestros resultados, lo que significa que existen muchos falsos positivos como hemos explicado anteriormente.

En cuanto a la escala de probabilidad diagnóstica, en este caso, de riesgo embólico mediante la escala de Wells, dividimos el riesgo en bajo, moderado y elevado [5] y obtuvimos los siguientes resultados: un 68,9% tenían riesgo embólico bajo, un 27,4% moderado y un 3,7% elevado.

El dímero D solo es útil cuando el riesgo medido mediante la escala de Wells es bajo o moderado [17]. En nuestro medio, también se pidió el dímero D en pacientes con riesgo elevado, por lo que el protocolo diagnóstico que obliga a la petición de pruebas de imágenes o al tratamiento inmediato si éstas no estuvieran disponibles no se ha seguido correctamente.

En cuanto a la validez de la escala de Wells para detectar ETEV, según Douma et al. [17], tiene una sensibilidad del 51.4% y una elevada especificidad del 79.4%. Los resultados del estudio presentan una especificidad similar (en torno al 73.33%) y una sensibilidad mayor (72,41%). Esto significa que los pacientes con ETEV (enfermos)

están correctamente clasificados (riesgo embólico alto en escala de Wells) y puede ser debido a una mejor recogida de los datos de la historia clínica para calcular la escala diagnóstica en nuestro estudio, lo que resulta muy útil ya que es preferible detectar el mayor número de casos posible, al ser una enfermedad con una alta morbimortalidad.

La seguridad de la escala de Wells, presenta un VPP del 42.6% y un VPN del 84.6% [17], y en nuestro estudio, obtenemos un VPP menor (22,58%) y un VPN mayor (99,29%). Un VPP bajo hace referencia a que la prevalencia de la enfermedad en nuestra población de estudio es probablemente más baja que en la de los estudios previos, y por lo tanto aumenta el número de falsos positivos y es necesario confirmar el resultado positivo con otras pruebas diagnósticas. Además, hemos de tener en cuenta, que el valor predictivo de la escala de Wells ha sido realizado teniendo en cuenta sólo las causas potenciales que provocan la enfermedad, como pacientes con inmovilización previa o antecedentes de cáncer, y en nuestra población de estudio hay un mayor porcentaje de pacientes oncológicos ya que recogen dos áreas de salud en la Región.

En cuanto a los posibles sesgos cometidos en el estudio, podríamos haber sobreestimado la sensibilidad de la prueba dímero d, ya que hemos considerado positivos todos los valores mayores a 500 mcg/l, sin ajustar por edad y cayendo por lo tanto en un sesgo de información o mala clasificación.

VI. VI. CONCLUSIONES.

La enfermedad tromboembólica tiene una presentación clínica inespecífica, lo que hace muy difícil su diagnóstico en los Servicios de Urgencias, particularmente en el paciente anciano dada su mayor morbilidad.

El dímero D tiene una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo para la detección de enfermedad tromboembólica, siendo por tanto una prueba válida y segura para su uso en nuestro medio.

Entre las causas más frecuentes de falsos positivos del dímero D encontramos insuficiencia cardiaca e infecciones respiratorias, sobre todo EPOC.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la escala de Wells es una buena candidata para ser utilizadas en nuestro medio como escalas de predicción de riesgo embólico para sospecha de ETEV, siendo de elección por su alta especificidad y alto valor predictivo negativo. Y siendo por tanto válida y segura para su uso en nuestro medio.

Hemos de tener en cuenta, que para mejorar la calidad del cuidado, y la eficiencia del manejo de los pacientes con sospecha de enfermedad tromboembólica venosa es necesario la combinación de las diferentes herramientas diagnósticas disponibles, como la anamnesis adecuada, la clínica del paciente, las escalas diagnósticas, el dímero D, y las distintas pruebas de imagen como la ecografía doppler venosa de miembros inferiores y el AngioTC de arterias pulmonares, ya que ninguna es lo suficientemente específica y sensible para confirmar o detectar la enfermedad. Además, se debería probar la validez y seguridad de las escalas y pruebas diagnósticas existentes y su utilidad en la práctica de los servicios de urgencias de cada población.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(1):64-66.
2. Taylor BT, Kabrhel C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. [Internet]. Ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2017. [citado el 5 de julio del 2018]; Recuperado a partir de: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-anddiagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonaryembolism>
3. F. Uresandi et al. Normativa SEPAR: Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(12):534-47.

4. Fuentes Camps E, del Val García JL, Bellmunt Montoya S, Hmimina Hmiminad S, Gómez Jabalera E, Muñoz Pérez MA. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. *Aten Primaria*. 2016;48(4):251-57.
5. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AAW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345(8961):1326-30.
6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2)Suppl:e419S-94S.
7. González Vergara D, Calero Acuña C, Otero Candelera R. Auditoría del manejo diagnóstico en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar en un Hospital Universitario. *Rev Esp Patol Torac*. 2015;27(3): 151-57.
8. Roy P, Meyer G, Vielle B et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2006;(144):157-64.
9. Arnasson T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thomb Haemost*. 2007;(97):195-201.
10. Van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(4):253-61.
11. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem, A, Denberg, TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;163:701-11.

12. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296–304.
13. Nemenqani D, Fayek MH, Ahmad SA, Elnashar H, Asaad H. Validation of new D-dimer cutoff values to increase its diagnostic utility as biochemical marker in acute venous thromboembolic disease. *Egypt J Hosp Med.* 2015;61:363-70.
14. Lippi G, Cervellin G, Casagrandi I, Morelli B, Testa S, Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5):621-28.
15. Ochoa Sangrador C, Orejas G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (IV): Pruebas diagnósticas. *An Esp Pediatr.* 1999;50:301-14.
16. Arana-Arri E, Lekerika N, López L. Análisis de situación, revisión sistemática y validación de un algoritmo diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (TEP) en los servicios de urgencias hospitalarias del Servicio Vasco de Salud. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. Informe Osteba D-13-12. 2013. [citado el 5 de julio del 2018]. Recuperado a partir de:
<http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2011866018&DocumentID=AEV000111>
17. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2011;154:709-18.
18. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Nordenholz KE, et al. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med.* 2010;55(4):307-15.