

# Probabilidad clínica de tromboembolismo pulmonar: beneficio diagnóstico de las escalas de predicción y de los dímeros D

NATALIA LEKERIKA<sup>1</sup>, EUNATE ARANA-ARRI<sup>2</sup>, ANA GARCÍA MONTERO<sup>3</sup>, LARRAITZ GARCÍA<sup>4</sup>, AINHOA GÓMEZ<sup>4</sup>, MAGDALENA CARRERAS<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesia y Reanimación, <sup>2</sup>Unidad de Epidemiología Clínica, <sup>3</sup>Servicio de Urgencias Generales, <sup>4</sup>Servicio de Neumología, <sup>5</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Cruces, Osakidetza, Barakaldo, España.

## CORRESPONDENCIA:

Natalia Lekerika  
Servicio de Anestesia y  
Reanimación  
Hospital Universitario Cruces  
Plaza Cruces, 12  
48903 Barakaldo, España  
E-mail: eunatea@euskaltel.net

## FECHA DE RECEPCIÓN:

26-8-2013

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

19-12-2013

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## AGRADECIMIENTOS:

Al servicio de urgencias del Hospital Universitario Cruces que ha colaborado en la captación de pacientes y en la recogida de datos. Al servicio de radiología del Hospital Universitario Cruces, que ha colaborado en la realización de los informes de las pruebas radiológicas. A Lorea Martínez Indart y a Arantza Urkaregi Etxepare.

**Objetivo:** Determinar la precisión de las escalas de Wells, Ginebra y los dímeros-D en pacientes con sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP).

**Método:** Estudio de cohorte prospectivo de precisión diagnóstica de la sospecha de TEP (escalas de Wells y Ginebra y los dímeros D). Análisis de una base de datos de 637 pacientes consecutivos con sospecha de TEP ingresados en el servicio de urgencias generales de un hospital terciario. La medida de resultados muestra la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo/negativo (VPP/VPN) y las razones de verosimilitud positivas y negativas (RV+/RV-). El patrón oro fue la confirmación de TEP mediante la tomografía computarizada y el seguimiento a 3 meses.

**Resultados:** La edad media fue de 67,9 (DE: 16,3) años y el 54,6% fueron mujeres. La prevalencia global de TEP fue 15,1%. Para la escala de Wells el VPN fue 85,3% (IC 95%: 82,1-88,0), el VPP 62,5% (IC 95%: 42,7-78,8), la sensibilidad 15,6% (IC 95%: 9,7-24,2), la especificidad 98,1% (IC 95%: 96,5-99,0), la RV+ 8,3 (IC 95%: 3,7-18,4) y la RV- 0,86 (IC 95%: 0,78-0,95). Para la de Ginebra, el VPN fue 82,8% (IC 95%: 78,9-86,0), el VPP 58,8% (IC 95%: 36,0-78,4), la sensibilidad 11,8% (IC 95%: 6,5-20,3), la especificidad 98,1% (IC 95%: 96,1-99,1), la RV+ 6,2 (IC 95%: 2,42-15,74) y la RV- 0,90 (IC 95%: 0,81-1,0). Para el dímero-D, el VPN fue 99,2% (IC 95%: 95,4-99,9), el VPP 21,7% (IC 95%: 18,1-25,9), la sensibilidad 98,9% (IC 95%: 94,2-99,8), especificidad 26,4% (IC 95%: 22,6-30,7), la RV+ 1,34 (IC 95%: 1,27-1,43) y la RV- 0,04 (IC 95%: 0,01-0,29).

**Conclusiones:** De acuerdo con los resultados obtenidos la escala de Wells y Ginebra son buenas candidatas para ser utilizadas en urgencias como escalas para establecer la sospecha de TEP; y la de Wells sería la escala de elección por su superior especificidad. Sin embargo ninguna de ellas puede ser utilizada como herramienta diagnóstica por su baja sensibilidad. Así mismo, los dímeros D son una prueba que nos permite excluir el TEP, cuando el resultado es negativo, pero éstos debieran ser aplicados conjuntamente con las escalas. [Emergencias 2014;26:243-250]

**Palabras clave:** Tromboembolismo pulmonar. Escalas de predicción de la probabilidad clínica. Dímero D. Precisión diagnóstica.

## Introducción

Una vez se sospecha la presencia de tromboembolismo pulmonar (TEP), el paso inicial para cualquier estudio diagnóstico consiste en la evaluación de la probabilidad clínica del paciente de tener la enfermedad. A pesar de la escasa sensibilidad y especificidad de los síntomas individuales, los signos y las pruebas comunes, la combinación de estas va-

riables, de forma implícita por el clínico<sup>1-4</sup> o por el uso de una regla de predicción<sup>5-7</sup>, permite discriminar pacientes con sospecha de TEP.

Las principales limitaciones del juicio implícito son la falta de normalización y la dificultad de transmisión. Por lo tanto, en los últimos años se han desarrollado varias pautas explícitas de predicción clínica. La regla de uso más frecuente es la regla de Canadá, descrita por Wells *et al.* en el

año 2000<sup>5</sup>. Es simple y se basa en una sencilla recogida de información. Sin embargo, se encontró variabilidad en la reproducibilidad interobservadores<sup>6-8</sup>, debido al peso de un elemento subjetivo en la escala (diagnóstico alternativo menos probable que el TEP). Por otro lado, tanto la escala de Ginebra como su versión revisada se utilizan en Europa<sup>9,10</sup>. Estas escalas son simples de utilizar, pero tienen el inconveniente de conferir un peso importante a pruebas diagnósticas como la gasometría arterial. Cualquiera que sea la escala utilizada, la proporción de pacientes con TEP es de alrededor del 10% en la categoría de baja probabilidad, el 30% en la categoría de probabilidad media y el 65% en la categoría alta probabilidad clínica. En resumen, la evaluación clínica permite clasificar a los pacientes en categorías de probabilidad que corresponde a una creciente prevalencia de TEP.

Los dímeros D plasmáticos son un producto de degradación de la fibrina entrecruzada, y han sido investigados ampliamente en los últimos años<sup>11,12</sup>. La rentabilidad diagnóstica de los dímeros D se basa en su especificidad, que varía en función de las características del paciente. La especificidad de los dímeros D en la sospecha de TEP disminuye progresivamente con la edad y puede llegar a ser inferior o menor del 10% en pacientes mayores de 80 años<sup>13</sup>. Los dímeros D también suelen estar frecuentemente elevados en pacientes con cáncer<sup>14,15</sup>, hospitalizados<sup>16</sup> y durante el embarazo<sup>17</sup>. Por lo tanto, el número de pacientes con sospecha de TEP en los que los dímeros D deben ser medidos para excluir un TEP (también conocido como el número necesario a tratar) varía entre 3 en el servicio de emergencias a 10 o más en las situaciones específicas mencionadas anteriormente<sup>18</sup>.

De cara a conocer la exactitud diagnóstica y reproducibilidad de las dos escalas más recomendadas en la actualidad en la literatura, decidimos realizar un estudio de pruebas diagnósticas en condiciones reales, en un servicio de urgencias (SU) de un hospital terciario; tanto para las escalas de Wells y Ginebra, como para los dímeros D; y así establecer su aplicabilidad en nuestro medio; ya que existen pocos datos en la literatura sobre la exactitud diagnóstica y la reproducibilidad de las escalas de evaluación de la probabilidad clínica en situaciones reales en los SUH.

## Método

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo sobre exactitud clínica de 2 escalas de predicción, con seguimiento de la evolución (durante 3 me-

ses) de TEP en un único centro (Hospital Universitario Cruces) que da cobertura a una población de 675.000 habitantes. Los datos fueron recopilados durante 12 meses.

Se siguió un algoritmo diagnóstico con un primer escalón que incluía la medición de los dímeros D y la estimación de la probabilidad clínica. Para establecer la estratificación de la probabilidad clínica de TEP se utilizaron las escalas de Wells<sup>5</sup> y Ginebra<sup>9</sup> (Tabla 1). La regla de uso más frecuente de predicción clínica es la regla de Canadá, descrita por Wells *et al.* en 2000. Esta escala ha sido ampliamente validada utilizando un esquema de tres categorías, así como otro de dos categorías<sup>19,20</sup>. Se decidió utilizar la de tres categorías, para poder realizar comparaciones con la de Ginebra.

Posteriormente se realizaron pruebas no invasivas secuenciales, según la estratificación de la probabilidad clínica de TEP. En pacientes con una probabilidad baja/intermedia, se midieron los valores de dímeros D mediante la técnica STA Liatest®, a partir de la muestra de coagulación obtenida del paciente en la extracción analítica. El laboratorio informó del resultado en todos los casos de forma cuantitativa (ng/ml), (resultado positivo igual o superior a 250 ng/ml). A estos pacientes se les realizó una tomografía computarizada (TC) y en el caso de que el resultado fuera negativo o no concluyente, se les realizó una ecografía venosa de extremidades inferiores (EVEI). En los casos en los cuales la TC fue positiva para TEP o la ecografía mostró trombosis venosa profunda (TVP) se instauró tratamiento anticoagulante, mientras que este tipo de tratamiento no se indicó en los pacientes en los que ambas pruebas fueron negativas. En pacientes con una alta probabilidad clínica, no se solicitó la prueba de dímeros D. A estos pacientes directamente se indicaba una TC y en el caso de un resultado negativo o no concluyente una EVEI. Los pacientes con resultados positivos fueron tratados.

A la hora de seleccionar a los pacientes, se realizó un muestreo consecutivo. Para el tamaño de la muestra se tomó como referencia una prevalencia de TEP en población adulta de 43,3% y con una precisión del 5% (error  $\alpha = 0,05$ ), estimamos el tamaño muestral en 334. Con el fin de aumentar la representatividad de la muestra y paliar el efecto de las pérdidas, se incrementó el tamaño de la muestra hasta 450. Dado que se esperaba una participación global de alrededor del 90%, la muestra final esperada era 405.

Se seleccionaron pacientes que acudieron de forma consecutiva al SUH con sospecha de primer episodio de embolia pulmonar (EP) aguda; definida ésta como: la aparición de signos o síntomas

**Tabla 1.** Escalas de probabilidad clínica

Wells <sup>5</sup>		Wells simplificada <sup>20</sup>		Ginebra <sup>6</sup>	
Variable	Puntuación	Variable	Puntuación	Variable	Puntuación
Factores predisponentes		Factores predisponentes		Factores predisponentes	
Antecedentes de TVP o TEP	+1,5	Cirugía reciente o inmovilización	+1	Cirugía reciente	+3
Cirugía o inmovilización recientes	+1,5	Historia previa de TEP o TVP	+1	Antecedentes de TVP o TEP	+2
Cáncer	+1	Cáncer	+1	Edad	
Síntomas		Síntomas		60-79 años	+1
Hemoptisis	+1	Hemoptisis	+1	≥ 80 años	+2
Signos clínicos		Signos clínicos		Signos clínicos	
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	+1,5	Frecuencia cardíaca > 100 lpm	+1	Frecuencia cardíaca > 100 lpm	+1
Signos clínicos de TVP	+3	Signos clínicos de TVP	+1	Radiografía de tórax	
Juicio clínico		Juicio clínico		Atelectasias	+1
TEP como primera posibilidad diagnóstica	+3	TEP como primera posibilidad diagnóstica	+1	Elevación del hemidiafragma	+1
				PaO <sub>2</sub>	
				< 49 mmHg	+4
				49-59 mmHg	+3
				60-71 mmHg	+2
				72-82 mmHg	+1
				PaCO <sub>2</sub>	
				< 36 mmHg	+2
				36-38,9 mmHg	+1
<b>Probabilidad clínica</b>	<b>Total</b>	<b>Probabilidad clínica</b>	<b>Total</b>	<b>Probabilidad clínica</b>	<b>Total</b>
3 niveles			≤ 1		
Baja	0-1		> 1		
Media	2-6			Baja	0-4
Alta	≥ 7			Media	5-8
2 niveles				Alta	≥ 9
TEP "poco probable"	0-4	TEP "poco probable"			
TEP "probable"	≥ 4	TEP "probable"			

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

(disnea brusca, disnea progresiva, síncope o dolor torácico) sin otra causa obvia. Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, esperanza de vida inferior a 3 meses, contraindicación para la realización de una TC o imposibilidad de seguimiento.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital de referencia y todos los pacientes fueron incluidos previa firma del consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones de la conferencia de Helsinki para la investigación biomédica.

En relación al seguimiento a tres meses, los pacientes fueron seguidos por sus médicos de familia correspondientes y fueron entrevistados por teléfono por uno de los coordinadores del estudio al final del periodo de seguimiento. Se contactó con el médico de familia cada vez que un posible caso era sospechoso y se revisaron todas las readmisiones hospitalarias por cualquier causa.

Los diagnósticos de eventos tromboembólicos durante el seguimiento se establecieron con los criterios habituales para la TVP (resultados anormales en la EVEI) y para el TEP (diagnóstico en la TC).

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas tanto para las escalas de Wells y Ginebra, como para los dímeros D. Se calcularon los parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

positivo y negativo (VP+/VP-), con sus respectivos intervalos del confianza (IC) exactos del 95%.

La prevalencia es un factor determinante en los valores predictivos de un test. Por ello, resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de ella. Es por ello que se calcularon las razones de verosimilitud positiva y negativa (RV+/RV-). Éstas miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Un cociente igual a 1 indica que el resultado de la prueba no modifica la probabilidad de estar enfermo, si es mayor que 1 aumenta esta probabilidad y si es menor la disminuye. En principio, valores mayores de 10 (o inferiores a 0,1) indican que se trata de una prueba muy potente que apoya (o contradice) fuertemente el diagnóstico; de 5-10 (o de 0,1-0,2) indican poca potencia; de 2-5 (o de 0,2-0,5) indican que la aportación de la prueba es dudosa; y de 1-2 (o de 0,5-1) indican que la prueba no tiene utilidad diagnóstica.

Se compararon los resultados de las escalas y de los dímeros D frente al diagnóstico de TEP (sí/no), establecido mediante el resultado de la TC helicoidal conjuntamente con el seguimiento a 3 meses (considerando este conjunto como la prueba de patrón oro). En el seguimiento a 3 meses se establecía la ausencia de un diagnóstico no captado en el primer episodio de enfermedad tromboembólica.

Se realizó una regresión logística para ver cómo influye el resultado "alta" de las diferentes escalas en el diagnóstico de TEP y para ver la concordancia entre las dos escalas.

## Resultados

La media de edad fue 67,9 (desviación estándar: 16,3) años (rango: 18-97 años). El 54,6% fueron mujeres. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 2. Se evaluaron y siguieron 637 pacientes. La prevalencia final de TEP en esta población fue de 15,1%. Se realizó TC helicoidal en 577 (90,6%) de ellos y se estableció el diagnóstico de TEP (sí/no) en el resto mediante el seguimiento a 3 meses.

En la Tabla 3 se recogen los porcentajes de pacientes clasificados con cada escala según la probabilidad clínica y el porcentaje de TEP diagnosticado en cada grupo. También se pueden observar las diferencias encontradas en los porcentajes de las proporciones de falsos positivos y negativos entre las dos escalas analizadas. En ambos casos, la proporción de falsos negativos fue elevada.

El análisis de la curva ROC (*receiver operating characteristic*) tras la interpretación de la escala de

**Tabla 2.** Características de los pacientes

	N (%)
<b>Características</b>	
Edad, años [media (DE)]	67,9 (19,3)
Sexo mujer	348 (54,6)
<b>Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica</b>	
Insuficiencia cardíaca crónica	95 (14,9)
Accidente cerebrovascular	73 (11,4)
EPOC	54 (8,5)
Cirugía en < 1 mes	54 (8,5)
Encamamiento prolongado/dificultad deambulación	295 (46,3)
Cáncer	124 (19,5)
Terapia hormonal sustitutiva	0 (0)
Anticonceptivos orales	14 (2,2)
Embarazo o puerperio	4 (0,6)
<b>Síntomas de TEP</b>	
Disnea	391 (61,4)
Dolor torácico	142 (22,3)
Síncope o mareo	64 (10,0)
Dolor unilateral en extremidad inferior	24 (5,4)
Hemoptisis	3 (0,4)
<b>Hallazgos clínicos</b>	
Temperatura, °C [media (DE)]	36,4 (3,1)
Frecuencia respiratoria, rpm [media(DE)]	19,3 (6,5)
Frecuencia cardíaca, lpm [media(DE)]	93,0 (24,0)
Presión arterial sistólica, mmHg [media(DE)]	134,4 (28,1)
Insuficiencia venosa crónica	47 (7,4)
Varices en extremidades inferiores	6 (0,9)
Signos de TVP	28 (4,4)
<b>Analítica</b>	
Dímeros D (ng/mL) Mediana (amplitud intercuartil)	646 (1.424)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 3.** Distribución de pacientes tras resultado de las escalas de Wells y de Ginebra y los dímeros D

	Probabilidad clínica		
	Baja N (%)	Intermedia N (%)	Alta N (%)
Escala de Wells (N = 637)	338 (53,1)	276 (43,3)	23 (3,6)
Pacientes con TEP	18 (5,3)	64 (23,2)	14 (60,9)
Escala de Ginebra (N = 498)	275 (55,2)	204 (41,0)	19 (3,8)
Pacientes con TEP	39 (14,2)	37 (18,1)	9 (47,4)
	Positivos N (%) (IC 95%)	Negativos N (%) (IC 95%)	
Dímeros D (N = 598)	448 (74,9)	150 (25,1)	
Pacientes con TEP	92 (20,5)	1 (0,7)	
	Falsos negativos (%)		Falsos positivos (%)
Escala de Wells	84,4		1,9
Escala de Ginebra	88,2		1,9
Dímeros D	1,1		74,2

TEP: tromboembolismo pulmonar.

Wells evidenció un área bajo la curva de 0,78 (IC95% = 0,73-0,83) y para la escala de Ginebra de 0,58 (IC95% = 0,51-0,65).

Tras agrupar a la variable en probabilidad alta frente al resto (baja-intermedia), las escalas de Wells y Ginebra mostraron unos parámetros de sensibilidad, especificidad, VP+ y VP-, que se incluyen en la Tabla 4, para predecir la presencia de TEP si, en el caso de la escala de Wells, estos resultados muestran una RV+ de 8,3 (IC 95% = 3,7-18,4) y una RV- de 0,86 (IC 95% = 0,78-0,95). Teniendo en cuenta la RV+ la probabilidad de que el diagnóstico de TEP sea correcto tras realizar la escala de Wells incrementa de un 15,1% a un 59,7%. Por otra parte, al utilizar la RV-, la probabilidad pretest disminuye de un 15,1% previo a la escala de Wells a un 13,3%, en el caso de que el diagnóstico clínico sea un TEP. En el caso de la escala de Ginebra, estos resultados muestran una RV+ de 6,2 (IC 95% = 2,42-15,74) y una RV- de 0,90 (IC 95% = 0,81-1,0). Por lo tanto, tras realizar la escala de Ginebra, la probabilidad de que un diagnóstico de TEP sea correcto sube de un 15,1% a un 53,3%; y al utilizar la RV-, la probabilidad pretest disminuye de un 15,1% antes de realizar la

**Tabla 4.** Exactitud de las escalas de Wells y de Ginebra y de los dímeros D

Parámetros	Escala de Wells % (IC 95%)	Escala de Ginebra % (IC 95%)
Sensibilidad	15,6 (9,7-24,2)	11,8 (6,5-20,3)
Especificidad	98,1 (96,5-99,0)	98,1 (96,1-99,1)
Valor predictivo positivo	62,5 (42,7-78,8)	58,8 (36,0-78,4)
Valor predictivo negativo	85,3 (82,1-88,0)	82,8 (78,9-86,0)

Las escalas se recodificaron en dos grupos: probabilidad alta frente a probabilidad baja/intermedia.

**Tabla 5.** Parámetros de exactitud con diferentes niveles de corte como referencia de positivo o negativo para la prueba de dímeros D

Punto de corte dímeros-D, ng/mL	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VP+ % (IC 95%)	VP- % (IC 95%)	RV+	RV-	PPTP % (IC 95%)	PPTN % (IC 95%)
250	98,9 (94,2-99,8)	26,4 (22,6-30,7)	21,7 (18,1-25,9)	99,2 (95,4-99,9)	1,34	0,04	19,3 (15,8-23,3)	0,7 (0,1-4,4)
300	98,9 (94,2-99,8)	30,5 (26,6-34,8)	21,3 (17,7-25,5)	99,3 (96,3-99,9)	1,42	0,04	20,2 (16,7-24,3)	0,6 (0,1-3,6)
400	95,7 (89,5-98,3)	41,8 (37,6-46,1)	23,2 (19,3-27,7)	98,1 (95,3-99,3)	1,64	0,10	22,6 (18,7-27,1)	1,8 (0,7-4,6)
500	94,6 (88,0-97,7)	44,9 (44,4-49,5)	26,2 (21,8-31,1)	97,6 (94,5-99)	1,72	0,12	23,4 (19,2-28,2)	2,1 (0,8-5,1)
600	93,5 (86,6-97,0)	55,0 (50,7-59,3)	27,7 (23,0-32,9)	97,9 (95,5-99,0)	2,08	0,12	27,0 (22,4-32,2)	2,0 (0,9-4,4)
700	90,3 (82,6-94,8)	61,6 (57,3-65,7)	30,2 (25,1-35,9)	97,2 (94,7-98,5)	2,35	0,16	29,5 (24,4-35,1)	2,7 (1,4-5,1)
800	83,9 (75,1-90,0)	67,3 (63,1-71,3)	32,1 (26,5-38,2)	95,8 (93,1-97,4)	2,57	0,24	31,3 (25,8-37,4)	4,1 (2,5-6,7)
900	81,7 (72,7-88,3)	71,9 (67,8-75,6)	34,9 (28,8-41,4)	95,5 (93,0-97,2)	2,91	0,25	34,1 (28,1-40,6)	4,3 (2,7-6,9)
1000	79,6 (70,3-86,5)	77,8 (74,0-81,2)	39,8 (33,0-47,0)	95,4 (92,9-97,0)	3,59	0,26	39,0 (32,2-46,1)	4,5 (2,9-6,9)

VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV-: razón de verosimilitud negativa; PPTP: probabilidad posttest positiva; PPTN: probabilidad posttest negativa.

escala de Ginebra a un 13,8%, si el diagnóstico clínico fuera un TEP.

La prueba de dímeros D se realizó en 598 pacientes (93,9%). En la Tabla 3 podemos observar el porcentaje de pacientes con resultado positivo y negativo, así como el porcentaje de TEP diagnosticados en cada grupo. Además, se observa la relación de falsos positivos y negativos. En el caso de los dímeros D, y a diferencia de las escalas, hay un elevado número de falsos positivos. El análisis de la curva ROC de la prueba de dímeros D evidenció un área bajo la curva de 0,84 (IC 95% = 0,79-0,88). En la Tabla 5 podemos observar los parámetros de precisión diagnóstica obtenidos tras agrupar a la variable en dímeros D positivos o negativos (tomando diferentes puntos de corte), para predecir la presencia de TEP si y de TEP no. Con el punto de corte de 250 ng/dL (el referente en nuestro hospital), estos resultados muestran una RV+ de 1,34 (IC 95%= 1,27-1,43) y una RV- de 0,04 (IC 95%= 0,01-0,29). La probabilidad de diagnosticar correctamente un TEP tras realizar la prueba de dímeros D sube de un 15,1% a un 19,3%. Por otra parte, al utilizar la RV-, la probabilidad pretest cambia de un 15,1% antes de la combinación de las escalas a un 0,7%, en el caso de que el diagnóstico clínico sea un TEP.

Tras realizar una regresión logística bivariada de las tres pruebas calculando la *odds ratio* (OR) para cada una de ellas, pudimos observar como para la escala de Wells tenemos un OR de 10,1 (IC95% = 4,3-24,1) y para la escala de Ginebra de 4,8 (IC95% = 1,9-12,1); si enfrentamos la probabilidad alta de TEP frente a la probabilidad baja/intermedia. La OR calculada para los dímeros D fue de 0,025 (IC95% = 0,003-0,18), si enfrentamos el resultado negativo frente al positivo.

En la Tabla 6 podemos observar la correspondencia entre las probabilidades de las dos escalas utilizadas. Destacar que el 58,4% de los pacientes presentaban la misma probabilidad en las dos es-

calas. Por otra parte el 1,6% tenían una probabilidad alta en una escala y baja en la otra y el 4,8% media en una escala y alta en la otra. Tras agrupar a la variable en probabilidad alta frente al resto (baja-media), podemos observar como existe una concordancia en el 93,8% de los pacientes.

Ningún paciente de los 96 con TEP presentó un TEP recurrente. Tampoco hubo ningún ingreso por complicación hemorrágica tras instaurar el tratamiento anticoagulante, durante el seguimiento a 3 meses. Entre los pacientes que se dieron de alta sin diagnóstico de TEP, tan sólo hubo un paciente que fue diagnosticado de un TEP al mes tras acudir de nuevo a la urgencia.

## Discusión

En este estudio, se analizó la exactitud de dos escalas diferentes para la evaluación de la probabilidad pretest y posttest de TEP. En general, nuestros datos muestran que estas reglas son comparables en precisión. Sin embargo, hay que señalar varias diferencias importantes observadas.

Las escalas más ampliamente validadas y utilizadas hoy en día son las escalas de Wells de dos y tres niveles, la escala de Ginebra y la escala de Ginebra revisada. En el metanálisis publicado por Ceriani *et al.* en 2010<sup>21</sup>, se observó como de los 29 artículos recuperados para el análisis, 25 utilizaban diferentes versiones de la escala de Wells o la escala de Ginebra, y que representaban el 86% de los 31.215 pa-

**Tabla 6.** Correspondencia entre las probabilidades pronosticadas de tromboembolismo pulmonar de las escalas de Wells y de Ginebra

	Escala de Ginebra		
	Baja (%)	Media (%)	Alta (%)
Escala de Wells			
Baja	34,9	15,9	0,4
Media	19,3	22,9	2,8
Alta	1,2	2,0	0,6

cientes incluidos en el estudio. Estas escalas se asociaron con el mayor grado de validación de acuerdo a las normas metodológicas desarrolladas para reglas de predicción clínica<sup>22</sup>. Además, cada una de estas escalas ha sido evaluada en estudios de resultados finales en salud, lo que demuestra que los pacientes pueden ser tratados de manera segura sobre la base de la evaluación clínica de estos resultados. Estos resultados son consistentes con un metanálisis<sup>23</sup> publicado recientemente y otros estudios similares<sup>24,25</sup>.

La exactitud para predecir la prevalencia de TEP en un determinado grupo de probabilidad clínica no es la única característica de una regla de predicción clínica que impacta sobre la toma de decisiones. De hecho, la proporción de todos los pacientes clasificados en una determinada categoría también es importante porque determina la proporción de pacientes en los que una prueba de dímeros D puede ser aplicada. Los dímeros D no deben realizarse en pacientes con alta probabilidad clínica o una clasificación probable de TEP, ya que su VPN es menor en estos subgrupos<sup>18</sup>. Como se puede apreciar en nuestros resultados y en el estudio publicado por Righini *et al.*<sup>26</sup>, la utilidad clínica de la prueba de dímeros D depende de la probabilidad clínica, es decir, a mayor probabilidad clínica, la exclusión segura de un TEP mediante los dímeros D disminuye. Por ello, se observa como incrementando el punto de corte en pacientes con probabilidad clínica baja no aumenta la sensibilidad y sí la probabilidad postest negativa; así disminuyó la posibilidad de excluir un TEP tras un resultado negativo.

Las pruebas de alta sensibilidad de dímeros D pueden descartar un TEP en combinación con una probabilidad clínica baja o media, lo que representa alrededor del 90% de los pacientes con sospecha de TEP en la mayoría de las cohortes y en la nuestra. También se puede utilizar en pacientes clasificados como TEP "poco probable" mediante la regla de Wells de dos niveles, pero éstos representan una menor proporción de pacientes con sospecha de TEP (alrededor del 70% en comparación con el 90%). Por lo tanto, tendría sentido aplicar las reglas de tres niveles en combinación con el análisis de los dímeros D de alta sensibilidad para aumentar la proporción de pacientes en los que los dímeros D se pueden medir y, por ende, aumentar la proporción de pacientes en los que el TEP se puede descartar por esta prueba biológica sencilla<sup>27</sup>.

La proporción de pacientes clasificados en una categoría dada es también importante porque afecta a la proporción de pacientes que deben ser tratados con anticoagulantes a la espera de una

confirmación diagnóstica definitiva. Este método se incluye en la última conferencia de consenso del *American College of Chest Physicians*<sup>28</sup>, para cualquier paciente con una alta probabilidad clínica estimada mediante una escala de tres niveles o clasificados como TEP "probable" mediante una escala de dos niveles<sup>29</sup>. La aplicación de esta recomendación daría lugar a la aparición de una mayor proporción de pacientes (30%) con riesgo de ser tratados con anticoagulantes cuando se utiliza una escala de dos niveles en vez de una escala de tres niveles (sólo el 10% de los pacientes o menos, con una alta probabilidad clínica). Aunque el riesgo de una pauta corta de anticoagulantes (por lo general inferior a 24 h) es muy bajo, podría ser significativa en pacientes con riesgo elevado de hemorragia. Debido a la prevalencia de TEP en la categoría de probabilidad clínica media, los anticoagulantes también pueden ser recomendados durante el proceso diagnóstico en estos pacientes.

Nuestro estudio de precisión compara directamente las dos escalas con un mayor nivel de validación, como son la escala de 3 niveles de Wells y la escala de Ginebra, de cara a establecer la probabilidad de TEP. La importancia de la estimación de la probabilidad clínica ya ha sido ampliamente destacada. En estudios prospectivos<sup>28</sup>, utilizando la escala de Wells, del 1,3% al 27,9% de los pacientes con TEP fueron clasificados como probabilidad baja, del 8,6% al 54,2% como probabilidad media y del 33,3% al 100% como probabilidad alta. Del mismo modo, en dichos estudios se estima la prevalencia de TEP en las tres categorías de probabilidad clínica de la escala de Ginebra, que fue del 6,5% al 50,0% en la probabilidad baja, del 30,0% al 41,4% en la media y del 43,7% al 96,3% en la alta. Hemos podido observar como estos datos son similares a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Por otra parte, tras el cálculo de la RV+, se estimó como la probabilidad de encontrar un resultado positivo en la TC helicoidal es ocho veces mayor en los pacientes con TEP que en los pacientes sin TEP para la escala de Wells y seis veces mayor para la escala de Ginebra. Los parámetros de precisión diagnóstica son similares a los encontrados en otros estudios como el metanálisis de Lucassen *et al.*<sup>23</sup> de 2011 o el estudio de cohortes de Douma *et al.*<sup>30</sup> de 2011. Una vez realizada la regresión logística, cabría destacar que en nuestro estudio la escala de Wells tenía una OR superior a la escala de Ginebra, la probabilidad de encontrar un TEP en el caso de probabilidad alta con respecto a baja/intermedia fue 10,1 veces mayor para la escala de Wells y 4,8 para la de Ginebra. A este hecho, se

une que la escala de Wells es más sencilla de aplicar, ya que no requiere pruebas diagnósticas complementarias.

Nuestro estudio prospectivo nos ha permitido ver el grado de exactitud tanto de la escala de Wells de tres niveles, como de la escala de Ginebra, en condiciones de práctica clínica habitual. Demuestra que son buenas herramientas para estimar la probabilidad de diagnosticar correctamente un TEP. Así mismo, hemos podido observar cómo los dímeros D son una prueba que nos permite excluir el TEP, cuando el resultado es negativo, pero en base a los resultados de este estudio y otros similares, esta prueba debiera ser aplicada conjuntamente con las escalas<sup>24,25,30,31</sup>, y con un punto de corte estimado en base a la prevalencia de cada entorno<sup>26</sup>. Además, el cálculo de las puntuaciones en todos los pacientes permitió la comparación directa de las escalas en una población de pacientes individuales. Los resultados de nuestro estudio pueden ser aplicables en una amplia gama de entornos clínicos, ya que el estudio se ha hecho en condiciones de práctica habitual.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, al 21,8% de los pacientes no se les pudo calcular la escala de Ginebra por falta de pruebas diagnósticas. Sin embargo, las características de los pacientes incluidos en este grupo son representativos del total de pacientes con sospecha de TEP y de otras series recientes<sup>19,31</sup>. Por otra parte, un ensayo clínico aleatorizado sería un diseño de estudio alternativo, pero a la vista de las altas tasas de concordancia, probablemente hubiera sido ineficiente. Además, la TC helicoidal se realizó en todos los pacientes con resultados discordantes en las escalas, lo cual asegura un diagnóstico final seguro de todos los pacientes.

## Bibliografía

- Saltzman H A, Alavi A, Greenspan RH, Hales CH, Stein PD, Terrin M, et al. PLOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753-9.
- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in out patients. *Lancet*. 1999;353:190-5.
- Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med*. 2000;160:512-6.
- Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360:1914-20.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
- Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2004;44:503-10.
- Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2005;116:101-7.
- Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med*. 2005;12:587-93.
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001;161:92-7.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-304.
- 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;109:357-61.
- Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1239-42.
- Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006;95:715-9.
- Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J*. 1999;13:1365-70.
- Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*. 2001;115:150-2.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
- 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.
- Gibson NS, Söhne M, Kruij MJH, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;99:229-34.
- Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, Mendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:957-70.
- McGinn TG, GuyattGH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284:79-84.
- Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PMG, Reitsma JB, Moons KGM, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:448-60.
- Kruij MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med*. 2003;138:941-51.
- Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;125:e123-7.
- Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:2483-7.
- Lapner ST. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ*. 2013;346:f757.
- American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-e494S.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:S454-S455.

30 Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2001;134:709-18.

32 Perrier A, Roy PM, Aujesky D. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004;116:2919.

---

## Clinical suspicion of pulmonary embolism: diagnostic utility of prediction scores and D-dimer measurement

Lekerika N, Arana-Arri E, García Montero A, García L, Gómez A, Carreras M

**Objective:** To assess the utility of the Wells and Geneva scoring systems and D-dimer measurements when pulmonary embolism (PE) is suspected.

**Methods:** Prospective cohort study of the diagnostic performance of the Wells and Geneva scores and D-dimer measurement. We analyzed data for 637 consecutive patients suspected of having PE; the patients were being treated in the emergency department of a tertiary care hospital. The following performance measures were assessed: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV), and the positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-). PE was confirmed by computed tomography and the patients were followed for the recommended 3 months.

**Results:** The mean (SD) age was 67.9 (16.3) years and 54.6% of the patients were women. The prevalence of PE in the cohort was 15.1%. For the Wells score, the NPV was 85.3% (95% CI, 82.1%–88.0%), and the PPV was 62.5% (95% CI, 42.7%–78.8%). Sensitivity was 15.6% (95% CI, 9.7%–24.2%) and specificity 98.1% (95% CI, 96.5%–99.0%). The LR+ was 8.3 (95% CI, 3.7–18.4), and the LR- was 0.86 (95% CI, 0.78–0.95). For the Geneva score, the NPV was 82.8% (95% CI, 78.9%–86.0%), and the PPV was 58.8% (95% CI, 36.0%–78.4%). Sensitivity was 11.8% (95% CI, 6.5%–20.3%) and specificity 98.1% (95% CI, 96.1%–99.1%). The LR+ was 6.2 (95% CI, 2.42–15.74), and the LR- was 0.90 (95% CI, 0.81–1.0). For D-dimer level, the NPV was 99.2% (95% CI, 95.4%–99.9%), and the PPV was 21.7% (95% CI, 18.1%–25.9%). Sensitivity was 98.9% (95% CI, 94.2%–99.8%) and specificity 26.4% (95%, 22.6%–30.7%). The LR+ was 1.34 (95% CI, 1.27–1.43), and the LR- was 0.04 (95% CI, 0.01–0.29).

**Conclusions:** The Wells and Geneva scoring systems are good useful in the emergency department for establishing a preliminary clinical diagnosis of suspected PE. The Wells score has better specificity. However, diagnosis cannot be based on any of these tools because of their low sensitivity. Similarly, D-dimer measurement can allow PE to be ruled out when the result is negative, but this criterion must be used in conjunction with the scoring systems. [*Emergencias* 2014;26:243-250]

**Keywords:** Pulmonary embolism. Clinical prediction. Clinical scoring systems. D-dimer. Diagnosis, accuracy.