



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

**“VALIDACIÓN DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN
CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE
TROMBOEMBOLIA PULMONAR EN UN HOSPITAL DE
REFERENCIA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA**

PRESENTA:
DRA. CLAUDIA ITZE DIAZ MORALES.

TUTORA: D. en C. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA

ASESOR DE TESIS: DR. RAUL H. CASTRO PEREZ

MÉXICO., D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. C. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA
TUTORA DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO CLÍNICO 3
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR. RAÚL H CASTRO PEREZ
ASESOR DE TESIS

ADSCRITO AL SERVICIO DE IMAGENOLOGIA .

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme la oportunidad de vivir ,de ser tan generoso conmigo al permitir, estar en la carrera que es, una de las más nobles y que en ella abunda la ciencia, técnica, pero que es un arte ejercerla.

A la Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña por ser una persona que integra en exactitud entre la inteligencia, hermandad, vocación por su profesión, la belleza que exalta en su persona y ser.

A la Dra. Carmen Cano Salas por su apoyo en todo momento pero más, en el tiempo que más vulnerable me encontraba y la generosidad que mostro.

A todos mis adscritos de este Instituto por contribuir en mi formación .

Dra. Dulce Angélica Espinosa Méndez, por ser una gran amiga, consejera, apoyo en todo momento

.

A mis compañeros y amigos que ahora ya son Neumólogos por su apoyo en tiempos difíciles: Filiberto Cruz, Yadira Rodríguez , Mari Chan, Leydi Bazan, Rosaura Benitez, Carlos Camarena, Alfonso Arango.

A todos mis compañeros de generación por mostrarme su hermandad y humanismo cuando lo amerite en especial a mi guardia de ese año: Paola, Berenice, Mónica, Gustavo, Alejandro, Víctor, Joana, Miguelina, Angélica, Monraz, Fadia, Virginia.

Pero en especial agradecimiento y dedicación a mis padres (Grimoaldo, a mis dos madres que me otorgo Dios: Yolanda y Gloria), hermanos José Osvaldo y Daniel Arturo por su apoyo en los triunfos, fracasos, tolerar mis virtudes y pecados.

Alexa Daniela López Díaz que es la mayor motivación para seguir en esta vida de pie y dando batalla a la misma vida, enseñarme a ser su madre y agradecida con ella, porque he conocido el amor más sublime que hay de un ser humano a otro ser humano en la forma más desinteresada.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	5
2. RESUMEN	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. OBJETIVO	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
7. RESULTADOS	32
8. DISCUSIÓN	35
9. CONCLUSIONES	41
10. BIBLIOGRAFÍA	42
11. ANEXOS	46

ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva
AOS	Apnea obstructiva del sueño
DE	Desviación estándar
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligada a enzimas
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERP	Enfermedad respiratoria previa
EVC	Enfermedad vascular cerebral
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
IC	Insuficiencia cardíaca
IIC	Intervalo intercuartil
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno
TCMD	Tomografía computada de multidetectores
TEP	Tromboembolia pulmonar
TVE	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombosis venosa profunda
USG	Ultrasonografía
V/Q	Ventilación/perfusión
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

RESUMEN

Introducción: La presentación clínica de la tromboembolia pulmonar (TEP) es variable, se requiere de alta sospecha clínica para su diagnóstico y abordaje, el cual en ocasiones es complicado, por lo que actualmente están disponibles diversas reglas de predicción clínica que permiten estratificar a los pacientes en probabilidades de diagnóstico, sin embargo, su validez deriva de estudios realizados en hospitales generales en donde el tipo y frecuencia de enfermedades es diferente a un hospital de referencia de enfermedades respiratorias. Actualmente no hay información científica suficiente sobre el desempeño de estas reglas de predicción, cuando se utilizan en escenarios diferentes de los que ellas han sido validadas.

Objetivo: Evaluar la validez de los criterios de Wells, Ginebra y Ginebra revisado en pacientes con sospecha clínica de tromboembolia pulmonar de un hospital de referencia de enfermedades respiratorias

Material y métodos: Diseño prospectivo, transversal de pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias del INER con sospecha clínica de TEP durante el periodo Octubre 2012 a Julio 2015. Se realizó una evaluación clínica, radiológica, gasométrica y medición de dímero-D, posteriormente se calculó la probabilidad clínica de tromboembolia pulmonar de acuerdo a las reglas de predicción de Wells, Ginebra y Ginebra revisado. El diagnóstico de TEP se estableció o descartó de acuerdo al algoritmo propuesto en las guías internacionales vigentes. Las variables clínicas y paraclínicas se resumieron con estadística descriptiva y se compararon entre quienes tuvieron TEP y los que no; mediante tablas de contingencia 2x2 se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, negativos y razones de verosimilitud de cada índice de probabilidad en estudio de acuerdo a la presencia o ausencia de TEP y se determinó el área bajo la curva (ROC) de cada uno.

Resultados: Se incluyeron 125 pacientes y se confirmó TEP en 80 de ellos. La frecuencia de TEP en las categorías de probable e improbable de Wells fueron 80% y 20% respectivamente, los resultados en la probabilidad baja, intermedia y alta de acuerdo a los criterios de Wells fueron 8.75%, 65% y 26.25%, para los de Ginebra 20%, 72.5% y 7.5% y Ginebra revisado 3.75%, 71.25% y 20% respectivamente. El mejor desempeño para cada regla de predicción se obtiene con un punto de corte > 5 en Wells con ABC 0.73, >5 en Ginebra con ABC 0.53 y para Ginebra revisado >9 con ABC 0.66; se evaluó el dímero D con punto de corte > 1200 con ABC 0.76

Conclusión En este estudio, la exactitud de la reglas de predicción clínica, cuando hay sospecha de TEP, fue en términos generales variable y modesta, pero permite estimar el grado de probabilidad pre- prueba, sobre las cuales esta escalas de predicción pueden confirmar o descartar TEP. El desempeño conjunto de la escala Wells dicotómica que estratifica a los pacientes en TEP probable e improbable y dímero D \geq 1200 ng/ml es la que mostró la mejor exactitud.

ANTECEDENTES

La TEP es una enfermedad frecuente y en ocasiones fatal. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias esta patología se encuentra dentro de las primeras diez causas de mortalidad hospitalaria.

Cuando hay una sospecha clínica inicial de EP, los clínicos utilizan reglas de predicción clínica que permiten estratificar a los pacientes en probabilidades de diagnóstico como probable o improbable, o bien probabilidad baja, moderada o alta. Estas reglas de predicción clínica se han validado en el paciente hospitalizado y en el departamento de urgencias y per se no significa que permitan establecer el diagnóstico de EP con toda precisión, su utilidad se sustenta en que son una guía para el clínico al establecer una probabilidad pre-prueba de EP y así orientar el abordaje diagnóstico apropiado para cada paciente (dímero d, angiotomografía, gamagrama pulmonar, etc).

Los lineamientos actuales sobre el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de EP incluyen la evaluación de la probabilidad pre-prueba en base a las reglas de predicción clínica de Wells, Ginebra y Ginebra revisado, sin embargo su validez deriva de estudios realizados en hospitales generales en donde el tipo y frecuencia de enfermedades es diferente a un hospital de referencia de enfermedades respiratorias. Actualmente no hay información científica suficiente sobre el desempeño de estas reglas de predicción, cuando se utilizan en escenarios diferentes de los que ellas han sido validadas.

El tromboembolismo pulmonar, TEP es la tercera causa más común de las enfermedades cardiovasculares, después del infarto al miocardio y de los eventos vasculares cerebrales.⁽¹⁾

En Estados Unidos se ha estimado 530,000 casos de tromboembolia pulmonar ocurren anualmente y 300 000 personas mueren cada año de tromboembolia pulmonar aguda. ⁽²⁾

Se ha estimado que en Europa la TEP no diagnosticada causa más de 200 000 muertes al año.⁽³⁾

En México Sigler analizó por 9 años 1,685 necropsias. Se encontraron 252 casos con TEP (15%), y esta entidad fue causa directa de muerte en el 28% de los casos, contribuyó indirectamente en 62% y constituyó un hallazgo incidental en el 10% ⁽⁴⁾

Sandoval y cols por 9 años realizaron 1,032 necropsias de 3,751 defunciones. Se observó diagnóstico de TEP 231 casos y en 100 de ellos la 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.⁽⁵⁾

En el INER en un estudio realizado por Espinosa y Cols sobre el diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar de Octubre 2012 a Julio 2013. Se incluyeron 54 pacientes y se confirmó TEP en 29 de ellos. La frecuencia de TEP en las categorías de probable e improbable de Wells fueron 21% y 71% respectivamente. ⁽⁶⁾

De acuerdo al Departamento de Bioestadística del INER durante el periodo 2013 y 2014 la tromboembolia pulmonar está dentro de la Morbilidad el 15° lugar y de Mortalidad dentro de las primeras 10 causas, ambos años siendo el lugar 8° en el 2013 y en el 2014 en 6° lugar.

En el INER en el transcurso de estos dos años se reportó por Bioestadística como diagnóstico principal de egreso 82 casos.

DEFINICIÓN

Tromboembolia pulmonar se refiere a la obstrucción de la arteria pulmonar o una de sus ramas por un coágulo que se originó en otra parte de su cuerpo y se puede clasificar por tiempo de presentación.

Agudas - Los pacientes con Tromboembolia aguda suelen desarrollar síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares.

Subaguda - Algunos pacientes con TEP pueden también presentar subaguda en cuestión de días o semanas después del evento inicial.

Crónicas - Los pacientes con TEP crónica lentamente desarrollan síntomas de la hipertensión pulmonar durante muchos años.

La presencia o ausencia de la estabilidad hemodinámica se clasifica en Tromboembolia pulmonar inestable (masiva) y estable (submasiva).

Tromboembolia pulmonar hemodinámicamente inestable es la que da lugar a hipotensión. La hipotensión se define como una presión arterial sistólica <90 mm Hg durante un período > 15 minutos o que requieran vasopresores o soporte inotrópico y no explicados por otras causas, como la sepsis, arritmias, disfunción ventricular izquierda de la isquemia aguda de miocardio o infarto, o hipovolemia.⁽²⁾

Tromboembolia pulmonar hemodinámicamente estable, se define como que no cumple con la definición de la TEP hemodinámicamente inestable. Hay un espectro de gravedad

dentro de esta población que van desde los pacientes que se presentan con pequeña tromboembolia pulmonar asintomáticos a los que presentan con hipotensión leve o límite que estabiliza en respuesta a la terapia de fluidos, o los que se presentan con la disfunción del ventrículo derecho.⁽²⁾

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de la tromboembolia pulmonar está relacionada con la tríada de Virchow consta de estasis venosa, lesión endotelial y un estado de hipercoagulabilidad. ^(7,8,9)

Los factores de riesgos para tromboembolia pulmonar:

En el estudio PIOPED II se encontró que 94% de los pacientes tenían por lo menos alguno de los siguientes factores de riesgo: antecedente de trombosis venosa profunda, cirugía mayor en los 3 meses previos al evento, trauma de las extremidades inferiores o pelvis, inmovilidad secundaria a viaje de más de 4 hrs de duración en el último mes, parálisis, reposo en cama por más de 3 días durante el último mes, residencia en hospital, cáncer, estados con incremento de estrógenos como el embarazo o puerperio, terapia hormonal, instrumentación venosa central en los 3 meses previos, tabaquismo, comorbilidades como la EPOC, IC y EVC, obesidad o coagulopatías hereditarias tales como mutación del factor V de Leiden, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C o S y disfibrinogenemia. De los factores de riesgo para TEP antes mencionados, el más frecuente fue la inmovilización mayor a 3 días durante el mes previo siendo la cirugía la principal condicionante de esta inmovilidad ^(10,11)

Un estado protrombótico puede definirse como aquella situación en la que existe alguna alteración en la homeostasis que condiciona hipercoagulabilidad, debido a la activación patológica de la cascada de coagulación y que no presenta signos clínicos de trombosis o evidencia de depósitos de fibrina. Estos estados pre trombóticos pueden ser congénitos o adquiridos, los primeros se deben a alteraciones hereditarias claramente identificadas, mientras que en los segundos el mecanismo aún no es claro tal como en las enfermedades inflamatorias crónicas y la infección aguda. Las enfermedades inflamatorias crónicas comprenden un grupo heterogéneo de padecimientos que afectan diversos órganos y se relacionan a factores genéticos, hormonales y ambientales, por mecanismos aún no bien identificados se asocian al acumulo de células y citocinas pro inflamatorias

con liberación de enzimas que ocasionan daño tisular local, el cual juega un papel central en el inicio de la coagulación inducida por inflamación.^(12,13)

En este sentido, se ha calculado el riesgo relativo para TVP en diversas enfermedades, en lupus eritematoso sistémico es 4.3, artritis reumatoide 2, colitis ulcerativa 1.9, síndrome nefrótico 1.7, hipotiroidismo 1.6, enfermedad de Crohn 1.2, infección por virus de inmunodeficiencia humana 1.2, diabetes mellitus 1.1, cirrosis hepática alcohólica 0.5 y cirrosis hepática no alcohólica 0.7. Las enfermedades agudas también se asocian a un riesgo de tromboembolismo.⁽¹¹⁾

Las principales causas de exacerbaciones de la EPOC son debidas a un proceso infeccioso subyacente en el 70% de los casos, 10% a contaminantes ambientales y 30% son de etiología desconocida, algunos otros autores han reportado que la TEP puede ser la causa de 25 a 30% éste último tipo de exacerbaciones estadios moderados a graves de la enfermedad; cabe mencionar que durante las exacerbaciones agudas existe un mayor aumento del fibrinógeno.⁽¹²⁾

El EPOC es un estado protrombótico y en el caso de agudizaciones se agregan otros factores para TEP como son la inmovilización, presencia de un proceso infeccioso agudo bronquial o neumonía, estasis venosa e insuficiencia cardiaca derecha y la probabilidad de TEP incrementa significativamente conforme al aumento de Dímero D durante las exacerbaciones de EPOC.⁽¹²⁾

La fibrosis pulmonar intersticial también puede considerarse un estado hipercoagulable mediante la activación de la vía extrínseca por el factor tisular como en los estados inflamatorios crónicos, además existe evidencia de niveles elevados de factor tisular y fibrina en tejido pulmonar de pacientes con FPI, niveles elevados PAI-1 en modelos de fibrosis pulmonar, además de disminución de la activación de proteína C en el líquido de lavado bronquiolo alveolar.^(13,14)

La Apnea Obstructiva del Sueño, se asocia a anomalías en la coagulación que podrían promover el desarrollo de TEV; algunos pacientes con AOS presentan aumento del hematocrito, afectando la viscosidad de la sangre y la agregación plaquetaria que puede condicionar disminución en el flujo sanguíneo, estasis y formación de coágulos con obstrucción de los vasos sanguíneos; la activación plaquetaria puede generarse por

diversos factores como la trombina, colágeno y células proinflamatorias, además de estímulos físicos como la hipoxia que conduce a la liberación de sustancias derivadas de plaquetas, las cuales poseen en su superficie fosfolípidos con carga negativa que permiten la unión y activación del factor tisular y factores de coagulación; también se ha encontrado aumento en los niveles de factores procoagulantes como el ligando CD40, la selectina-P soluble, proteína C-reactiva, fibrinógeno, dímero D, factor tisular activado, factor XIIIa, trombina-antitrombina y aumento en PAI-1.^(15,16)

Dentro de la fisiología de la TEP, la mayoría de los émbolos se cree que surgen de las venas proximales de las extremidades inferiores (ilíaca, femoral y poplítea), ya que más del 50 por ciento de los pacientes con trombosis venosa profunda vena proximal (TVP) tiene tromboembolia pulmonar concurrente en la presentación ^(17,18,19).

La TVP rara vez se emboliza al pulmón debido a que dos tercios de la pantorrilla trombos de vena se resuelven espontáneamente después de la detección. ^(20,21) Sin embargo, si no se trata, un tercio de la TVP venas de la pantorrilla se extiende en las venas proximales, donde tienen mayor potencial para embolizar.

La mayoría de los trombos se desarrollan en los sitios de disminución del flujo en las venas de las extremidades inferiores, tales como cúspides de la válvula o bifurcaciones. Sin embargo, también pueden tener su origen en las venas con mayor caudal venoso incluyendo el corazón derecho, la vena cava inferior, o las venas de la pelvis y en las venas de las extremidades inferiores no incluyendo las venas de las extremidades renales y superior.⁽²²⁾

Dentro de la fisiopatología de la TEP, aproximadamente el 10% de los pacientes, los trombos pequeños embolizan distalmente en vasos segmentarios y subsegmentarios son resultantes en el infarto pulmonar.⁽²³⁾ Estos pacientes son más propensos a tener dolor torácico pleurítico y hemoptisis, se considera que sea debido a una intensa respuesta inflamatoria en el pulmón y la pleura visceral y parietal adyacentes.

El deterioro de intercambio de gases a partir de embolismo pulmonar se debe a la obstrucción mecánica del lecho vascular alterando la relación de ventilación y la perfusión, también a la inflamación que resulta en la disfunción del surfactante y atelectasia resultando en el cortocircuito intrapulmonar funcional. Ambos mecanismos causan hipoxemia ^(24,25). La inflamación también se cree que es responsable de estimular el

impulso respiratorio resultando en hipocapnia y alcalosis respiratoria. Hiper-capnia y la acidosis son inusuales en TEP a menos de choque está presente.

La hipotensión del TEP se debe a la disminución del volumen sistólico y el gasto cardíaco. En los pacientes con TEP, la resistencia vascular pulmonar se incrementa debido a la obstrucción física del lecho vascular con trombos y vasoconstricción hipóxica dentro del lecho vascular pulmonar. El aumento de la resistencia vascular pulmonar, a su vez, impide la salida del ventrículo derecho y provoca la dilatación del ventrículo derecho y aplanamiento del tabique interventricular. Tanto el flujo disminuido desde el ventrículo derecho y la dilatación del ventrículo derecho a reducir la precarga del ventrículo izquierdo comprometiendo así el gasto cardíaco.

CLÍNICA DE PRESENTACIÓN, EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

En la TEP dispone de una amplia variedad de características que presenta, que van desde la ausencia de síntomas hasta la muerte súbita. El síntoma de presentación más frecuente es la disnea seguida de dolor pleurítico, tos y síntomas de la trombosis venosa profunda. La hemoptisis es un síntoma inusual. (23)

De acuerdo al estudio PIOPED II los síntomas más frecuentes en la población general, incluyendo a quienes tenían enfermedad cardiopulmonar previa, fueron disnea 79% (de esfuerzo 69%), dolor pleurítico (47%), tos (43%), edema de pantorrilla o muslo (39%), dolor en la pantorrilla o en el muslo (42%) y los signos más comunes taquipnea mayor de 20/min (57%), taquicardia (26%), alteraciones pulmonares principalmente estertores, disminución de los ruidos respiratorios (21% cada uno) y datos clínicos de TVP en muslo o pantorrilla. En términos generales los signos y síntomas fueron iguales en personas jóvenes y ancianos, sin embargo la disnea y taquipnea fueron menos frecuentes en ancianos sin enfermedad cardiopulmonar previa. En este estudio en 77% de los casos se demostró embolismo en las arterias proximales (lobares), 21% en arterias segmentarias y 1% subsegmentarias; la disnea de reposo o de esfuerzo, ortopnea, taquipnea y $\text{PaCO}_2 \leq 35\text{mmHg}$ fueron más frecuentes en pacientes con TEP proximal. Aun cuando algunos autores consideran que la TEP puede incrementar los síntomas de enfermedades respiratorias como la disnea, tos, expectoración y dolor torácico, en este estudio no se encontraron diferencias significativas al comparar los resultados del grupo de pacientes con TEP sin enfermedad cardiopulmonar previa y la población en general. (11)

Para la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP que están hemodinámicamente estable, se sugiere un enfoque que combina la evaluación de la probabilidad clínica, el dímero-D y de diagnóstico por imagen definitiva incluye la angiografía por tomografía computarizada pulmonar y menos comúnmente, gammagrafía de perfusión ventilación. Para los pacientes que están hemodinámicamente inestables y la ecocardiografía de cabecera se puede utilizar para obtener un diagnóstico presuntivo de TEP para justificar la administración de fibrinolíticos. (26)

En 1998 Wells y cols desarrollaron un modelo clínico para el manejo seguro de pacientes con sospecha de TEP mediante una combinación sistemática de puntuaciones que incluye factores de riesgo para trombosis venosa, signos y síntomas y determinación de la posibilidad de un diagnóstico alternativo que permite categorizar la probabilidad pre-prueba de TEP en baja (0-1 puntos), intermedia (2 a 6 puntos) o alta (≥ 7 puntos). En el trabajo original la prevalencia de TEP fue de 3.4 en el grupo de baja probabilidad, 27.8% en intermedia y 78.4% en el de alta. Actualmente la probabilidad puede ser dicotomizada en probable ≥ 4 puntos e improbable < 4 puntos. Este modelo ha sido validado en pacientes que acuden al servicio de urgencias y en hospitalizados (19,27,28)

En el 2001 desarrollaron un modelo de puntuación para evaluar la probabilidad clínica en el área de urgencias, actualmente conocido con reglas de predicción de Ginebra, basado en 8 variables: cirugía reciente, evento tromboembólico previo, edad avanzada, hipocapnia, hipoxemia, taquicardia, hallazgos radiográficos como atelectasias o elevación del hemidiafragma; con un punto de corte ≤ 4 se identifica a los pacientes de bajo riesgo, con prevalencia de TEP de 10%, 5-8 puntos riesgo intermedio y ≥ 9 alto riesgo con prevalencia de 44% y 81% respectivamente. Considerando que en algunos hospitales puede existir limitación para realizar gasometría y radiografía de tórax. (29)

El score de Ginebra revisado, lo proponen en 2006 cuenta con 8 variables pero estas son: edad mayor de 65 años, trombosis venosa profunda o TEP previa, cirugía o fractura en el mes previo, neoplasia maligna activa, dolor en extremidades inferior, hemoptisis, frecuencia cardíaca de 75 – 95 o mayor de 95 latidos/minuto, dolor a la palpación profunda en miembro inferior y edema unilateral; durante la validación de estas reglas de predicción en la categoría de baja probabilidad (0-3 puntos) la prevalencia fue de TEP fue 8%, en la intermedia (4 a 10 puntos) 28% y 74% en la de alta probabilidad (≥ 11 puntos). (30)

En el trabajo realizado en INER en 2013 por Espinosa y cols. En ese estudio los criterios de Wells y Ginebra revisado tuvieron mejor desempeño, no así los criterios de Ginebra. Las reglas de predicción clínica de Wells y Ginebra revisado son útiles y válidas para evaluar la probabilidad de TEP en pacientes que acuden al servicio de urgencias del INER. ⁽⁶⁾

Radiografía

En la evaluación diagnóstica de la TEP es indispensable indagar los factores predisponentes ya que la probabilidad de esta enfermedad aumenta de acuerdo a la presencia de mayor número de dichos factores; si bien es de suma importancia considerar el cuadro clínico y los hallazgos radiográficos, estos no son sensibles ni específicos. La radiografía de tórax puede ser normal en 24% de las ocasiones y los hallazgos más frecuentes son cardiomegalia (27%), derrame pleural 23%, elevación del hemidifragma (20%), ensanchamiento de la arteria pulmonar (19%), atelectasias (18%) e infiltrados pulmonares 17%

En menos del 30% de los casos es posible advertir zonas de oligoemia (signo de Westermark), opacidad periférica en forma de cuña (joroba de Hampton) o crecimiento de la arteria pulmonar derecha descendente (signo de Palla). ⁽³²⁾

Dímero D

El dímero D plasmático es un producto de degradación de la fibrina, por lo tanto es muy específico a manera de que su concentración normal hace que la TEP o TVP sean poco probables, sin embargo la fibrina también se produce en procesos inflamatorios, cáncer, necrosis, daño tisular, disección aórtica por lo que el valor predictivo negativo de esta prueba es alta y el valor predictivo positivo es bajo. ⁽³³⁾

Dímero-D es muy sensible (más de 95%) en excluyendo la trombosis venosa profunda aguda o pulmonar embolia, por lo general por debajo de un umbral de 500 ng / ml. Por lo tanto, una concentración inferior a este valor descarta tromboembolismo venoso agudo, por lo menos en los pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia.

La sensibilidad del Dímero D se relaciona con el método utilizado para su determinación siendo mayor en el análisis cuantitativo mediante ELISA (sensibilidad > 95% y especificidad de 40% aproximado) que mediante análisis de aglutinación de sangre entera y pruebas cuantitativas derivadas del látex (sensibilidad 85-90%), por lo tanto niveles bajos de dímero D pueden excluir el diagnóstico de TEP en pacientes con probabilidad baja.

Varios estudios han demostrado que los niveles de d ímero D aumentan con la edad. Marc Righini, y cols realizan un estudio, donde buscan ajustar el d ímero D de acuerdo a l a edad, combinada con scores de pr obabilidad para TEP y fue particularmente cierto en ancianos los pacientes, con un i ncremento de 5 veces en proporción de negativos los resultados de la prueba de d ímero D en pacientes de 75 años o más. Proponen la siguiente ecuación edad de pacientes mayores de 50 años x 100. (33) Un resultado positivo de d ímero-D orienta a la necesidad de realizar pruebas diagnósticas complementarias.

Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar empleada desde finales de la década de los sesentas, ha sido considerada como la prueba más exacta (prueba de referencia) en la evaluación del embolismo pulmonar. Sin embargo, en la actualidad la angiografía pulmonar es un método invasivo, infrutilizado, poco disponible, costoso y que posee un riesgo pequeño, pero bien definido. Sólo en 12% a 14 % de los pacientes con una prueba de V/Q indeterminada, subsecuentemente se realiza una angiografía pulmonar. Muchos pacientes con sospecha de TEP son tratados con anticoagulantes sólo con base en la sospecha clínica y a los resultados paraclínicos inespecíficos. Su uso exclusivamente diagnóstico se limita a facilidades médicas que no cuentan con TCMD, o cuando los hallazgos clínicos son discordantes con los resultados TCMD. Los avances recientes en la tecnología de la TC han demostrado que la angiografía invasiva es una prueba de referencia imperfecta, menos exacta de lo que previamente se pensaba, tanto a nivel de los vasos pulmonares centrales como a nivel subsegmentario en donde además existe una variabilidad interobservador del 34%. En el estudio PIOPED II, la angiografía pulmonar invasiva tuvo mayor cantidad de falsos negativos que la TCMD.; otros signos directos aunque aún no validados de TEP son el flujo lento del contraste, hipoperfusión regional, flujo pulmonar venoso disminuido. (34)

Las complicaciones fatales llegan a presentarse en 0.2- 0.5%, las mayores en 1% como son insuficiencia respiratoria que requiere asistencia mecánica ventilatoria invasiva, insuficiencia renal aguda con necesidad de terapia de remplazo de la función renal, hematomas que requieren hemotrasfusiones y las no fatales como angina, hipotensión, urticaria, hematomas, arritmias en 5% de los casos. (35,1)

Angiografía por Tomografía Computada de Multidetector

La TC, inventada por Godfrey Hounsfield en 1972, ha tenido una evolución insospechada y un empleo prácticamente ilimitado. Godwin y colaboradores, en 1980, fueron los primeros en describir imágenes de TEP por TC. Actualmente, esta técnica no invasiva se ha convertido en la prueba de elección de múltiples instituciones en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de TEP.

La angiotomografía computarizada helicoidal de 1D surgió como una técnica novedosa a principios de la década de los noventa. La principal ventaja que ofrecía, era la visualización directa del trombo/émbolo alojado en la(s) arteria(s) pulmonar(es). Con esta tecnología era posible identificar con cortes de 5 mm de grosor y posteriormente de 3 mm, defectos de llenado en las arterias centrales y segmentarias. Sin embargo, este grosor de corte limitaba la detección de trombos en vasos de menor calibre debido a la aparición de defectos de volumen parcial. La sensibilidad oscilaba entre 53% y 93%, con una especificidad del 81% a 97% al compararla con la angiografía convencional. No permitía la evaluación de los vasos subsegmentarios, por lo que de acuerdo a los reportes iniciales no era considerada como el método de imagen inicial. A finales de los años noventa, fueron desarrollados equipos más rápidos (tiempo de rotación del gantry de 0.75 segundos) que a su vez permitían cortes de 2 mm de grosor. Se sugirió por primera vez que la TC pudiera reemplazar a las pruebas de V/Q como el método de imagen inicial en caso de sospecha de TEP. La sensibilidad y especificidad en la evaluación de defectos de llenado centrales y segmentarios mejoraron siendo similares a los reportados en las pruebas de V/Q. Sin embargo, dado que la visualización de las regiones subsegmentarias continuaba limitada con equipos helicoidales de un detector, hoy día este método no es considerado como prueba de referencia. (1, 36,37)

PIOPED II es el estudio más grande e importante evaluar el uso de la TCMD en el diagnóstico de la TEP.

El acuerdo interobservador para la angiotomografía es de moderado a casi excelente con valores de kappa de 0.59 a 0.94, para TEP en áreas subsegmentarias $K=0.56-0.85.44$ La sensibilidad y especificidad descrita para la TCMD (4 detectores) en el estudio PIOPED II fue de 83% y 96% respectivamente, en pacientes con probabilidad pre-prueba baja, intermedia y alta el VPN para TEP es de 96%, 89 % y 60% respectivamente, mientras que el VPP es 58% para la baja probabilidad, 92% intermedia y 96% en caso de alta probabilidad, de tal forma que se sugiere realizar otros estudios diagnósticos (angiografía)

en caso de que exista discordancia entre el juicio clínico y la angiotomografía, aunque de acuerdo a las guías actuales de diagnóstico y tratamiento para TEP aguda se sugiere que si la calidad de la angiotomografía es adecuada y el resultado es negativo no es necesario realizar otros estudios ni establecer tratamiento (con nivel de evidencia A) (1,36.37.38,39)

CUADRO 1 : Signos directos e indirectos en TEP aguda y crónica.

Signos	TEP AGUDA	TEP CRONICA
Directos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oclusión de la luz arterial c/s ensanchamiento vascular. 2. Signo del anillo (defecto central con ángulos agudos) 3. Signo de la vía del tren. 4. Pérdida abrupta del vaso 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oclusión de la luz arterial cuyo diámetro es menor al de los vasos circundantes. 2. Defecto de llenado periférico con ángulos obtusos. 3. Engrosamiento de la pared. 4. Bandas o redes intravasculares. 5. Irregularidades de la íntima. 6. Defecto de llenado por más de tres meses
Indirectos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infarto/hemorragia pulmonar. 2. Oligoemia segmentaria. 3. Atelectasia. 4. Derrame pleural. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Flujo colateral. 2. Dilatación de la arteria pulmonar principal. 3. Calcificación de la pared vascular. 4. Perfusión en mosaico.

Gammagrafía

La gammagrafía pulmonar V/Q se basa en la inyección de partículas de albúmina marcada con tecnecio ^{99m}Tc que bloquean una pequeña fracción de los capilares pulmonares permitiendo la evaluación escintigráfica de la perfusión a nivel tisular, cuando existe oclusión de las arterias pulmonares el lecho capilar no recibe estas partículas observándose como “un área fría”; en el estudio de ventilación se utilizan trazadores como Xenon-133, aerosoles o micropartículas marcadas con ^{99m}Tc con el objetivo de aumentar la especificidad mediante la identificación de hipoventilación como causa no embólica de hipoperfusión por vasoconstricción reactiva, por lo tanto podemos decir que en la TEP se espera que exista un desajuste V/Q. (39,40)

La gammagrafía V/Q ha sido reemplazada por la angiotomografía multidetector como prueba diagnóstica de elección. En el momento actual se suele reservar para pacientes

con alergia a contrastes yodados, para algunos casos con insuficiencia renal o para mujeres embarazadas con sospecha de TEP. (39,40)

En el estudio PIOPED el VPN de una gammagrafía normal fue del 97% y el valor predictivo positivo de una gammagrafía de alta probabilidad del 85-90%. Sin embargo, la gammagrafía fue diagnóstica (normal o de alta probabilidad) en tan solo el 30-50% de los pacientes. (39,40)

Se recomienda la realización de pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con sospecha de TEP y gammagrafía V/Q no concluyente. (39)

La gammagrafía de ventilación-perfusión tiene una mayor sensibilidad que la angiografía pulmonar TC para detectar pulmonar tromboembólica crónica. (40)

Sin embargo, gammagrafía V/Q no permite determinación de la magnitud, ubicación o punto proximal de la enfermedad y por lo tanto no pueden predecir su operatividad quirúrgica. La gammagrafía V/Q también no ayuda a identificar otras causas de la pulmonar hipertensión. (39)

Ecografía venosa de extremidades inferiores

La Ecografía venosa en extremidades inferiores es el método de elección para la detección de TVP concomitante en pacientes con TEP. Los pacientes con trombosis venosa profunda proximal que implican las venas de las piernas se consideran de mayor riesgo para el desarrollo de embolia pulmonar. Estudios posteriores en los que los autores utilizan venografía detectado la presencia de trombosis venosa profunda de la parte baja extremidades en 70% a 90% de los pacientes con embolia pulmonar con la mayoría de los trombos que se encuentran en las venas proximales de la pierna.

La Venografía había sido considerada como el estándar de oro prueba para el diagnóstico de trombosis venosa profunda, y es la prueba más fiable para la identificación de la trombosis aislada de las venas de las piernas. Sin embargo, con el advenimiento de la ecografía, su uso de la venografía es en gran parte sólo de interés histórico. (41)

El criterio diagnóstico usado en el ultrasonido en extremidades inferiores es la falta de compresibilidad de la luz venosa. Es especialmente sensible y específica en pacientes con síntomas de TVP y en el territorio femoropoplíteo, pero su rendimiento disminuye cuando la TVP es asintomática o se localiza en el territorio sural. Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEP aguda sintomática presentan TVP concomitante en el momento del diagnóstico, de las cuales solo la mitad son sintomáticas. Actualmente su uso se reserva para pacientes con discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado

de las pruebas de imagen torácicas, para pacientes con pruebas torácicas no concluyentes y para pacientes embarazadas como primera exploración en el algoritmo diagnóstico.⁽⁴¹⁾

La ecografía de compresión se ha demostrado que tienen una sensibilidad y especificidad de aproximadamente el 97%.⁽⁴¹⁾

Ecocardiografía transtorácica

Tiene una sensibilidad de 60% a 70% para el diagnóstico de TEP. Su utilidad radica en la identificación de datos indirectos de TEP como son la dilatación ventricular, hipertensión arterial pulmonar y el gradiente sistólico de la válvula tricúspide que traducen sobrecarga del ventrículo derecho. Los datos que sugieren sobrecarga de V D son diámetro ventricular > 40 mm, disfunción sistólica de moderada a severa y gradiente sistólico tricuspídeo mayor a 50 mmHg.

Los signos más importantes para el diagnóstico diferencial, aún en presencia de enfermedad cardiorrespiratoria previa y como pronóstico, son el signo de McConell y el signo de 60–60. El primero consiste en hipocinesia de los tercios basal y medio de la pared libre del VD comparados con su ápex. El signo 60–60 es un tiempo de aceleración de la tricúspide menor a 60 ms en presencia de un gradiente sistólico tricuspídeo mayor a 30 pero menor a 60 mmHg.

El ecocardiograma puede encontrar trombos o defectos de llenado en arterias centrales en algunos casos, sin embargo de forma general no es un estudio diagnóstico. Si no se encuentran datos de sobrecarga del VD o disfunción del mismo se descarta TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica; por otra parte, permite descartar otras patologías que causen la clínica del paciente tales como tamponada, disfunción valvular e infarto del miocardio.

En conclusión el ecocardiograma no es útil como estudio diagnóstico pero tiene un importante papel en el pronóstico de TEP, sin embargo en caso de inestabilidad hemodinámica sí descarta TEP como causa de la misma en ausencia de signos de sobrecarga del VD.⁽⁴²⁾

PRONÓSTICO Registros recientes y estudios de cohortes sugieren que el 10% de todos los pacientes con TEP aguda mueren dentro de los 3 primeros meses después del diagnóstico. De todos los pacientes ingresados en hospitales, 1% muere de Embolismo Pulmonar aguda y 10% de todos en el hospital muertes están relacionadas con el embolismo pulmonar.

Modelos de pronóstico que incorporen los hallazgos clínicos con o sin pruebas de laboratorio puede predecir la muerte y / o recurrencia. Entre los modelos de pronóstico, el Índice de Severidad de la embolia pulmonar (PESI) y el PESI simplificada

JUSTIFICACIÓN

La Tromboembolia pulmonar es una enfermedad frecuente y en ocasiones fatal. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias esta patología se encuentra dentro de las primeras diez causas de mortalidad hospitalaria.

Los lineamientos actuales sobre el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de TEP incluyen la evaluación de la probabilidad pre-prueba en base a las reglas de predicción clínica de Wells, Ginebra y Ginebra revisado, sin embargo su validez deriva de estudios realizados en hospitales generales en donde el tipo y frecuencia de enfermedades es diferente a un hospital de referencia de enfermedades respiratorias, por lo que el desarrollo del presente estudio permitirá identificar el impacto de estas reglas de predicción en un escenario distinto al que estas reglas fueron validadas, así mismo, es posible que indique la necesidad de desarrollar y evaluar en el futuro otros instrumentos.

.

.

OBJETIVO

Evaluar la validez del criterio de Wells, Ginebra y Ginebra revisado en pacientes con sospecha clínica de TEP de un hospital de referencia de enfermedades respiratorias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio, lugar y período del estudio

Diseño prospectivo, transversal de pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar de Octubre 2012 a Julio 2015 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Método de muestreo y tamaño de muestra

El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia y los pacientes se incluyeron de forma consecutiva.

En un estudio previo de tipo retrospectivo realizado en el INER⁽⁴³⁾, la sensibilidad aproximada de las reglas de predicción clínica fue de 60%, de tal manera al utilizar la fórmula para el cálculo del número de sujetos necesarios para una prueba diagnóstica.

$$N = \frac{Z^2 \alpha^2 P(1-P)}{i^2} \quad \text{en donde:}$$

N= número de sujetos necesarios

Z alfa: valor de Z correspondiente al riesgo alfa fijado

P: valor de la sensibilidad que se supone existe en la población

i: precisión con que se desea estimar el parámetro.

Se obtienen tamaños de muestra a sensibilidad del 60 y 50%, a diferentes niveles de precisión (i) con un nivel de confianza del 95% (1- alfa = 0.05) y Z alfa de 1.96. Como se describe en el cuadro 2.

Cuadro 2. Tamaño de muestra a diferentes niveles de precisión, con sensibilidad de 50 y 60%.

P	I	N
0.60	0.100	92
	0.070	188
	0.060	256
	0.050	369
	0.040	576
	0.020	2305
	0.010	9220
0.50	0.100	96
	0.070	196
	0.060	267
	0.050	384
	0.040	600
	0.20	2401
	0.010	9604

Sin embargo, en base a la información previa sobre el número de casos por año de TEP en el INER se consideró la factibilidad de reclutar al menos a 50 pacientes para el desarrollo de la presente tesis.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

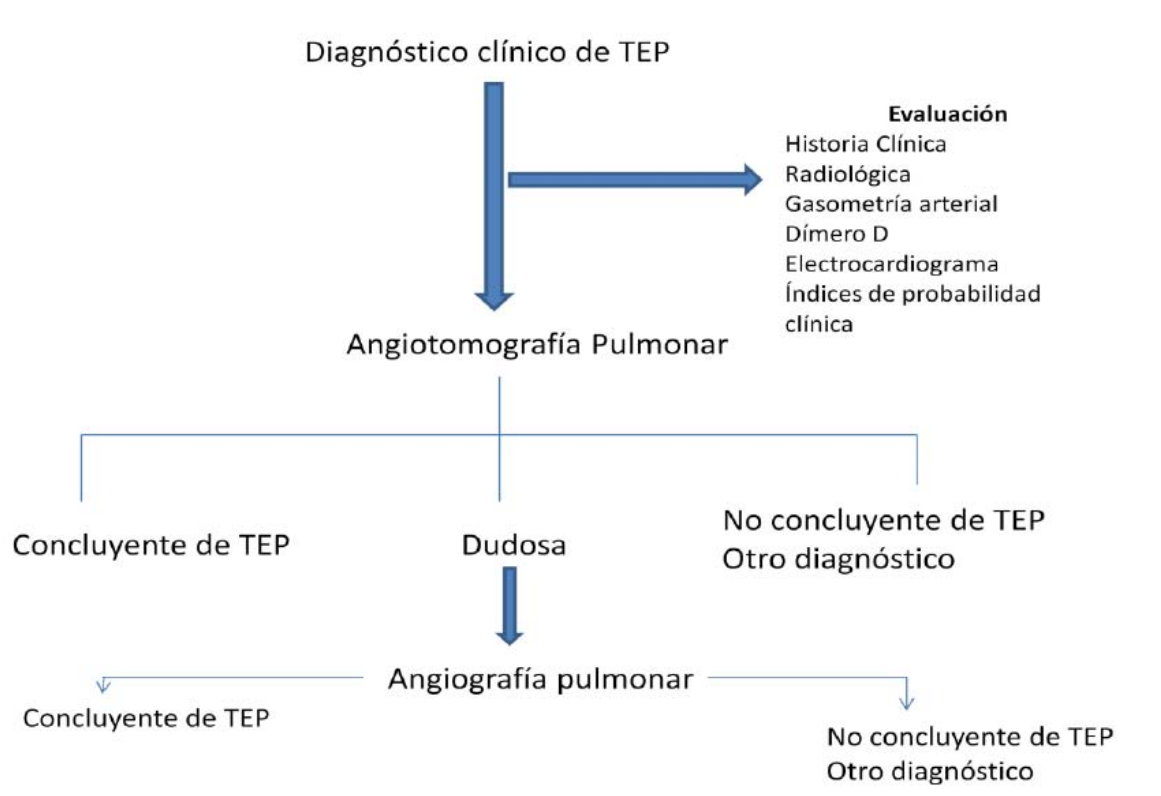
1. Pacientes con diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar que ingresen al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
2. Adultos mayores de 18 años de cualquier género.

Criterios de exclusión

1. Embarazadas

Criterios de eliminación

1. Pacientes en cuyo abordaje de estudio existió falta de apego al algoritmo diagnóstico (Figura 1 y 2)

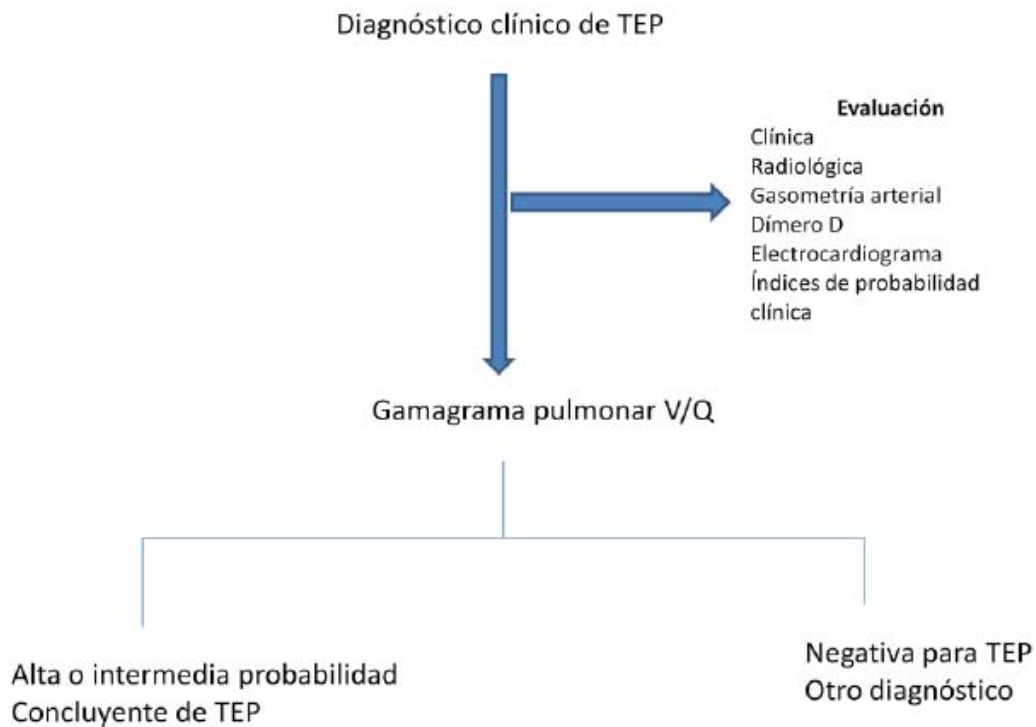


Se realizó angiografía pulmonar en los casos de probabilidad clínica alta para tromboembolia pulmonar y angiotomografía pulmonar o gama-grama pulmonar ventilatorio/perfusorio no diagnósticos. (Figura 1).

Este estudio se realizó en este Instituto por médicos hemodinamistas, mediante un equipo marca Siemens, modelo Artys izee.

En caso de contraindicación para la angiotomografía se realizó gammagrama pulmonar.

Figura 2



PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN, INSTRUMENTOS A UTILIZAR Y MÉTODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Los pacientes que se reclutaron fueron todos aquellos que tuvieron cualquier grado de probabilidad clínica de tromboembolia pulmonar. Todos los pacientes fueron estudiados de la misma manera conforme al siguiente protocolo estandarizado que se describe a continuación:

Evaluación Clínica: se realizó junto con la tutora de la tesis, quién tiene experiencia en los procedimientos de diagnóstico de tromboembolia pulmonar. La evaluación incluyó una historia clínica detallada para identificar enfermedad/es concomitante/es, factores de riesgo para trombosis venosa profunda, síntomas, signos con especial atención en disnea, si fue gradual, súbita y si fue asociada a otros síntomas como ortopnea.

La radiografía antero-posterior y postero anterior de tórax, fue evaluada en todos los pacientes al ingreso al instituto, por médico radiólogo participante y por la alumna de especialidad, para la presencia o ausencia de las siguientes alteraciones del parénquima pulmonar (consolidación, atelectasias, oligohemia, imagen sugestiva de infarto pulmonar), presencia o ausencia de derrame pleural, amputación súbita de la vasculatura pulmonar, prominencia de la arteria pulmonar, cardiomegalia

Se realizaron mediciones de gases arteriales e interpretación.

Todos los datos clínicos, resultados de laboratorio clínico y estudios paraclínicos se registraron en una hoja de datos estandarizada y desarrollada para el protocolo (Formato de protocolo de recolección de datos (pág 61).

En los pacientes se realizó angiotomografía pulmonar, mediante la técnica estandarizada. Se utilizó un tomógrafo helicoidal multicorte de 64 detectores Figura 1).

DEFINICIONES

Caso de Tromboembolia pulmonar: Todo aquel caso que cumpla con al menos uno de los siguientes criterios

- Angiotomografía pulmonar (multicorte) con al menos un defecto de perfusión.
- Angiografía pulmonar con defecto de perfusión
- Gammagrama Pulmonar Ventilatorio-Perfusorio de alta e intermedia probabilidad para tromboembolia pulmonar

Caso en el que se excluye el diagnóstico de TEP: Todo aquel que cumpla con uno de los siguientes criterios

- Angiotomografía pulmonar (multicorte) negativa para TEP.
- Angiotomografía pulmonar (multicorte) dudosa y angiografía pulmonar normal.
- Angiografía pulmonar normal
- Gamagrama Pulmonar Ventilatorio-Perfusorio de baja probabilidad y angiografía pulmonar normal.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: presencia de disnea, tos crónica o esputo y/o historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad, con espirometría con FEV1/FVC post broncodilatador <0.7 , sin respuesta a broncodilatador.

Asma: episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y/o tos, particularmente durante la noche o por la mañana, con espirometría simple con FEV1/FVC < 0.7 e incremento $\geq 12\%$ y $\geq 200\text{ml}$ en FEV1 o en FVC postbroncodilatador.⁵⁵

Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño: aumento de los episodios repetitivos de obstrucción total (apnea) o parcial (hipoapnea) de la vía aérea superior durante el dormir, que a menudo ocasionan disminución de la saturación sanguínea de oxígeno y normalmente terminan en un breve despertar (alertamiento), con índice de apnea - hipopnea > 5 mediante polisomnografía o score clínico de apnea del sueño (SACS) > 47 , asociado a síntomas, evaluado por un médico especialista en trastornos del dormir documentado en el expediente clínico.^{56,57}

Neumopatía intersticial: conjunto de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas, funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones

anatomopatológicas afectan a las estructuras alveolo intersticiales. Diagnóstico por consenso documentado en expediente clínico..

OTRAS VARIABLES A ESTUDIAR

Sociodemográficas

Características clínicas: factores de riesgo para tromboembolia pulmonar, comorbilidad, síntomas y signos, tiempo de evolución del padecimiento.

Descripción de las alteraciones radiológicas en la proyección postero-anterior

Obesidad (IMC >30 Kg/m²)

Desnutrición (IMC < 18.5 Kg/m² para mujeres y para hombres < 20 Kg/m²)

Pruebas de laboratorio clínico rutinario para estos pacientes

Tiempo entre el inicio del padecimiento y la decisión del tratamiento.

Necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva

Desarrollo de estado de choque cardiogénico.

Desarrollo de insuficiencia renal secundaria

Mortalidad intrahospitalaria.

Estudios de laboratorio clínico: biometría hemática, perfil hepático, electrolitos séricos.

Diagnósticos de egreso en los pacientes en los que se descartó tromboembolia pulmonar.

Estudios de diagnóstico específicos para TEP

Dímero D: mediante un análisis inmunoenzimático cuantitativo (VIDAS CMV IgG) , mediante técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Ultrasonido Doppler: realizado por un Médico Radiólogo adscrito, mediante un Ultrasonido Marca Aloka, modelo 5000.

Ecocardiograma: realizado por un Médico Cardiólogo con especialización en Ecocardiografía y Hemodinamia mediante un Ecocardiógrafo marca Phillips, modelo IE 33 con transductor S51 para adultos.

Angiotomografía: se realizó en el servicio de Imagenología por médicos Imagenólogos con especialidad en Imagenología torácica mediante un Tomógrafo Multicorte de 64 detectores, marca Siemens, Modelo Somatom Volum 200m.

Gamagrama Pulmonar: se realizó mediante un equipo marca Siemens, de tipo Híbrido (SPECT CT), modelo Symbia True point.

El Ecocardiograma y ultrasonido doppler se indicaron de forma individualizada según lo requirieron los casos en estudio.

Medición de los índices de probabilidad pre-prueba para TEP:

Esta se realizó mediante el uso de los índices de Wells, Ginebra y Ginebra revisado (Cuadro 3,4 y 5).

ESCALA DE WELLS	PUNTOS
Primera Posibilidad diagnóstica de TEP	3
Signos de Trombosis Venosa Profunda	3
TEP o TVP Previas	1.5
FC >100	1.5
Inmovilización al menos 3 días previos o cirugía en los 4 semanas previas	1.5
Cáncer tratado en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1
<u>PROBABILIDAD CLINICA</u>	
Baja	0-1
Intermedia	2-6
Alta	>7
Improbable	<4
Probable	>4

ESCALA DE GINEBRA	PUNTOS
Cirugía reciente	3
TEP o TVP	2
PaO ₂ (mm Hg)	
<48.7	4
48.7 -59.9	3
60-71.2	2
71.3-82.4	1
PaCO ₂ (mm Hg)	
< 36	2
36-39	1
Edad (años)	
>80 años	2
60-79	1
FC> 100 lat/ min	1
Atelectasias	1
Elevación del Hemidiafragma	1

PROBABILIDAD CLINICA	
Baja	0-4
Intermedia	5-8
Alta	>9

ESCALA DE GINEBRA REVISADA	PUNTOS
Edad > 65 años	1
TVP o TEP previos	3
Cirugía o fractura en el mes previo	2
Malignidad Activa	2
Dolor en miembro pélvico inferior	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardiaca	
75a 94 lpm	3
>95	5
Dolor en el miembro pélvico inferior a la palpación o edema unilateral	
PROBABILIDAD CLINICA	
Baja	0-3
Intermedia	4-10
Alta	>11

En el presente proyecto participaron médico radiólogo, cada uno del turno vespertino, quienes supervisaron la realización correcta e interpretación de la radiografía de tórax, angiotomografía y ultrasonido Doppler de miembros inferiores.

Validez de Mediciones

Medición y evaluación: La evaluación de los métodos diagnósticos para tromboembolia pulmonar así como los índices de probabilidad pre-prueba para tromboembolia pulmonar se midieron de forma independiente y éstos últimos se midieron a ciegas con respecto al estándar de referencia (oro) para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

Representatividad

Los índices de probabilidad pre-prueba para tromboembolia pulmonar fueron evaluados en pacientes con diferentes niveles de expresión de gravedad del cuadro clínico y fueron representativos de los pacientes a los que se otorga atención médica en el Instituto.

ANALISIS DE RESULTADOS.

Las variables de estudio, tanto clínicas como paraclínicas se resumieron con estadística descriptiva, para variables continuas se utilizó la mediana e intervalo intercuartil, para variables categóricas frecuencia y porcentajes.

Las variables se compararon entre el grupo en el que se documentó TEP y el que se descartó dicho diagnóstico. Las comparaciones entre grupos para variables numéricas se realizaron mediante estadística no paramétrica con la prueba U-Mann Whitney y para variables categóricas con la prueba de Ji².

Mediante tablas de contingencia 2x2 se midió la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como razones de verosimilitud de cada uno de los índices de probabilidad en estudio, en población total y por grupo, tomando como estándar de oro para el diagnóstico de Tromboembolia pulmonar.

Se construyeron curvas ROC para identificar el mejor punto de corte para cada una de las escalas así como para el dímero D. Los indicadores de prueba diagnóstica se evaluaron a los siguientes puntos de corte: Wells a 5 y a 4 puntos, Ginebra 5 puntos, Ginebra revisado 9 puntos, dímero D 1200 unidades, y de forma conjunta Wells dicotómico y dímero D > 1200 ng/mL.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue evaluado por el comité de investigación y el comité de ciencia y bioética de investigación del INER, aprobándose con el código C08-13.

En el estudio solo se realizaron observaciones y recolección de resultados, no se realizó ningún procedimiento adicional a la atención rutinaria, la cual se basó en los lineamientos internacionales de diagnóstico y tratamiento para pacientes con tromboembolia pulmonar, por lo que solo fue necesario el consentimiento informado institucional.

Todos los resultados fueron manejados para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad. Los registros fueron guardados en un lugar seguro. Debido a la naturaleza de los datos, el mantener la confidencialidad de la información clínica es una alta prioridad. Los cuestionarios fueron colocados en sitios accesibles solo a personal seleccionado. Los archivos computarizados tienen únicamente códigos de identificación, las claves solo son accesibles para los investigadores. Todos los reportes y publicaciones hacen referencia únicamente a datos agrupados

RESULTADOS.

Durante el periodo Octubre 2012 a Julio 2015 acudieron al servicio de urgencias 131 pacientes con la sospecha clínica de tromboembolia pulmonar, 6 (%) fueron excluidos del estudio ya que no se pudo concluir o descartar el diagnóstico de TEP por incumplimiento algoritmo diagnóstico. Se incluyeron 125 pacientes en total, con mayor predominio de mujeres 72 (57.60%) a comparación de hombres 53(42.40%); con el diagnóstico de TEP 80 (64%) y sin TEP 45 (36%), edad en promedio de 57(±17) años. La estancia hospitalaria 15días (±10) en promedio. Hubo la admisión en la UCI de 15 pacientes en total (12%) y estos pacientes admitidos tenía confirmación TEP 15 (18.75%). El uso de ventilación mecánica fue de 26(26.8%).La mediana (IIC) del dímero D 3244 (1264 - 5227)

Se encontró la muerte de 2 (1.60%) pacientes en total, del grupo con TEP fue 1 (1.25%) y del grupo sin TEP 1 (2.22%).El antecedente de tabaquismo activo se encontró en 21(16.8%) de los casos, encontrándose mayor número en grupo con TEP 15 (18.75%). La mediana (IIC) de índice tabáquico de paquetes-año. Fueron 37 pacientes que estuvieron expuestos al humo de leña con una mediana (IIC) de índice de exposición de 84 horas-año. (Cuadro 6)

Cuadro 6 .Características generales de la población estudiada.*

	Población total n = 125	Con TEP n (%) 80 (64)	Sin TEP n (%) 45 (36)	Valor de p
Sexo				
Masculino	53 (42.40%)	34 (42.50%)	19 (42.22%)	0.976
Femenino	27 (57.60%)	46 (57.50%)	26 (57.78%)	
Edad**	54 (17)	54 (17)	55 (17)	0.6102
Días de hospitalización**	15 (10)	17 (10)	12 (9)	0.0059
Ingreso a la UCI	15 (12%)	15 (18.75%)	0	0.002

Muerte	2 (1.60 %)	1 (1.25)	1 (2.22%)	0.678
Tabaquismo activo	21 (16.80%)	15 (18.75%)	6 (13.33%)	0.437
Índice tabáquico (paquetes año)***	6 (1-20)	7 (1-15)	3 (1-26)	0.6886
Exposición a humo de leña	37 (29.60%)	16 (20%)	21 (46.67%)	0.002
Índice de exposición a humo de leña (horas año)***	84 (32- 190)	84 (36-210)	83 (23-170)	0.6149
Ventilación mecánica	26 (20.80%)	12 (15%)	14 (31.11%)	0.033
Dímero D Total***	3244 (1264 - 5227)	3830 (1910-6567)	1242 (548 - 3579)	0.0000

*Los resultados están frecuencias y porcentajes

**Promedio (DE)

***Mediana (Intervalo intercuartil IIC), (valor mínimo máximo)

En 87 (71.2%) pacientes tuvieron factores de riesgo para tromboembolismo venoso, siendo la mayor parte en pacientes con grupo con TEP 59 (73.75%) y el grupo sin TEP 30 (66.67%). Siendo más frecuente de los riesgos : el antecedente de varices 30 (24%) con el grupo de TEP fue mayor 26 (32.5%) sin TEP 4 (8.89%), otro factor frecuente fue la inmovilidad más de tres días 27 pacientes (21.6%), en el primer grupo 19 (23.75%), el segundo grupo 8 (17.78 %), cirugía 14 (11.20%) pacientes en total y en los grupos quedaron TEP (10 %) vs sin TEP (13.3%), infección 13 (10.4%), de acuerdo a los grupos fue 7.5 % vs 15.56 %, previo tromboembolismo venoso 11 (8.8%), Cáncer 10 (5,6%), anticonceptivos orales 4 (3,2%), quedando igual en EVC, viaje, postparto, cada uno de ellos con 3 pacientes (2.4%). (Cuadro 7)

Cuadro 7. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso

	Población total n = 125	Con TEP n (%) 80 (64)	Sin TEP n (%) 45 (36)	Valor de p
Al menos un factor de riesgo	89 (71.20%)	59 (73.75%)	30 (66.67%)	0.401
Mas de tres días de inmovilidad	27 (21.60%)	19 (23.75%)	8 (17.78%)	0.436
Historia TEV	11 (8.80%)	9 (11.25%)	2 (4.44%)	0.197
Varices	30 (24%)	26 (32.50%)	4 (8.89%)	0.003
Cirugía	14 (11.20%)	8 (10%)	6 (13.33%)	0.571
EVC	3 (2.40%)	2 (2.50%)	1 (2.22%)	0.922
Viaje	3 (2.40%)	1 (1.25%)	2 (4.44%)	0.263
Infección	13 (10.40%)	6 (7.50%)	7 (15.56%)	0.157
Cáncer	10 (5.56%)	7 (8.75%)	3 (6.67%)	0.680
Postparto	3 (2.40%)	2 (2.50%)	1 (2.22%)	0.922
Anticonceptivos orales	4 (3.20%)	4 (5%)	0	0.127

Los signos y síntomas de los pacientes con tromboembolia pulmonar que con mayor frecuencia presentaron fue: Disnea 105 (84%), siendo mayor la frecuencia en pacientes con TEP 67 (83.75%), sin TEP 38 (84.4%), el signo con mayor frecuencia fue la presencia de desaturación 88 (70.4%) con TEP 67.5% y sin TEP 75.56%, tos 71 (56.80%), dolor torácico 59 (47.20%) pacientes, de acuerdo a los grupos fue 57.5% versus 28.89%, expectoración 45 (45%), 32.5% vs 42.22%), taquicardia mayor de 110 latidos por minuto 36 (28.8%) 28.75% versus 28.89%, trombosis venosa profunda 33 (26.4%) con TEP 33.75%, sin TEP (13.33%), disnea súbita 30 (24%) 23.75% versus 24.44%, hemoptisis 25 (20%) 22.5% con pacientes con diagnóstico de TEP versus 15.56% sin TEP, febrícula o fiebre se presentó en total 23 (18.40%) pacientes, 18.75 tuvieron TEP versus 17.78% sin TEP, taquipnea (mayor 30 respiraciones por minuto) 18

(14.4%)y en cada grupo fue 11.25% vs 20%, sibilancias 13 (10.4 %) total, pero ya por subgrupos con TEP y sin TEP 8.75% vs 13.64 %, palpitaciones 7 (5.6%) con mayor frecuencia en paciente con TEP 7.5% versus sin TEP 2.22 % y el menor frecuencia hemoptoicos 4 (3.2%). La media ICC de la evolución para el padecimiento actual es de 13 días. (Cuadro 8)

Cuadro 8 : Signos y síntomas de los pacientes con tromboembolia pulmonar

	Población total n = 125	Con TEP n (%) 80 (64)	Sin TEP n (%) 45 (36)	Valor de p
Evolución del padecimiento actual (días)*** n = 115	13 (4-30)	15 (5-30)	7 (3-21)	0.0638
Disnea	105 (84%)	67 (83.75%)	38 (84.44%)	0.919
Disnea súbita	30 (24%)	19 (23.75%)	11 (24.44%)	0.930
Dolor torácico	59 (47.20%)	46 (57.50%)	13 (28.89%)	0.002
Hemoptoicos	4 (3.23%)	4 (5.06%)	----	0.125
Hemoptisis	25 (20%)	18 (22.5%)	7 (15.56%)	0.351
Sibilancias	13 (10.40%)	7 (8.75%)	6 (13.64%)	0.395
Tos	71 (56.80%)	41 (51.25%)	30 (66.67%)	0.095
Expectoración	45 (45%)	26 (32.50%)	19 (42.22%)	0.277
Taquipnea (FR > 30 lpm)	18 (14.40%)	9 (11.25%)	9 (20%)	0.181
Taquicardia (FC > 110 lpm)	36 (28.80%)	23 (28.75%)	13 (28.89%)	0.987
Febrícula o Fiebre T > 38.5°C	23 (18.40%)	15 (18.75%)	8 (17.78%)	0.305
Desaturación[#]	88 (70.40%)	54 (67.50%)	34(75.56%)	0.344
Palpitaciones	7 (5.60%)	6 (7.50 %)	1 (2.22%)	0.218

Al menos en 65 (52%) pacientes tiene una comorbilidad, la más frecuente es la cardiopatía 46 (36.8%), obesidad 36 (28.8%), hipertensión arterial sistémica 35 (28%), diabetes 19 (15.2%), cáncer 10 (5.56%). Las enfermedades respiratorias como comorbilidad la más frecuente fue SAOS 19 (15.2%), siendo mas frecuente en el grupo sin TEP 24.4% versus con TEP 10%, enfermedad intersticial 14 (11.2%) en grupo TEP 5% ,el grupo sin TEP 22.22% , asma 6 (4.6%) siendo mayor frecuencia en grupo sin TEP 8.89% y con TEP 2.50% . (Cuadro 9)

Cuadro 9 Principales comorbilidades asociadas

	Población total n = 125	Con TEP n (%) 80 (64)	Sin TEP n (%) 45 (36)	Valor de p
Comorbilidad	65 (52%)	35 (43.75%)	30 (66.67%)	0.014
Cardiopatía	46 (36.80%)	28 (35%)	18 (40%)	0.578
Hipertensión arterial sistémica	35 (28%)	15 (18.75%)	20 (44.44%)	0.002
Diabetes	19 (15.20%)	14 (17.50%)	5 (11.11%)	0.340
Obesidad	36 (28.80%)	24 (30%)	12 (26.67%)	0.693
Intersticial	14 (11.20%)	4 (5%)	10 (22.22%)	0.003
EPOC	8 (6.40%)	4 (5%)	4 (8.89%)	0.394
SAOS	19 (15.20)	8 (10%)	11 (24.44%)	0.031
Asma	6 (4.8%)	2 (2.50%)	4 (8.89%)	0.109
Cáncer	10 (5.56%)	7 (8.75%)	3 (6.67%)	0.680

Al aplicar las reglas de predicción clínica de Wells los puntos de criterios para la probabilidad de esta escala en la población total fue en promedio de 4.5 y en el grupo con TEP fue de 5.1 y sin TEP 3.48. Al establecer tres categorías de probabilidad para TEP se observó que en el grupo con éste diagnóstico el 26.25% tenía alta probabilidad, 65% intermedia, baja 8.75%, mientras que en el grupo sin TEP el 71.11% tenía probabilidad intermedia y 8.89 % alta y baja probabilidad 20%(p.025) ; al realizar una categoría

dicotómica el 80% tuvo probabilidad de TEP en el grupo en que se confirmó el diagnóstico, mientras que en el grupo sin TEP el 66.67 % había sido categorizado como improbable y 33.3 % como probable (p.000) . (cuadro 10)

Respecto a los criterios de probabilidad de Ginebra puntos en promedio en grupo con TEP fue 5.53 y al grupo sin TEP 5.27. En el grupo de TEP el 72.5% tuvo probabilidad intermedia, Baja 20% de probabilidad y 7.5% alta. En el grupo sin TEP el 68.89 % intermedia mientras que ninguno tuvo alta probabilidad y en baja probabilidad 31.11 % (p0.086). Finalmente, al aplicar los criterios de probabilidad de Ginebra Revisado, los puntos en promedio en 7.8 en grupo con TEP y en el sin TEP fue 6.2. Al aplicar la probabilidad para TEP en el grupo con el diagnóstico confirmatorio, el 3.75% tenía baja probabilidad, 71.25 % intermedia y 25 % alta, en el grupo sin TEP el 15.5 % baja probabilidad, 73.33 % intermedia y 5 % alta (p0.020.) (Cuadro 10)

Cuadro 10

Probabilidad de Embolismo Pulmonar de acuerdo a los criterios de Wells, Ginebra y Ginebra revisado

	Población total n = 125	Con TEP n (%) 80 (64)	Sin TEP n (%) 45 (36)	Valor de p
Puntos criterios de Probabilidad de Wells*	4.5 (2.12)	5.1 (1.99)	3.48 (1.97)	0.0000
Criterios de Probabilidad de Wells				
Baja	16 (12.80%)	7 (8.75%)	9 (20%)	0.025
Intermedia	84 (67.20%)	52 (65%)	32 (71.11 %)	
Alta	25 (20 %)	21 (26.25 %)	4 (8.89 %)	
Criterios de Probabilidad de Wells dicotómica				
Improbable	46 (36.80%)	16 (20%)	30 (66.67%)	0.000
Probable	79 (63.20%)	64 (80%)	15 (33.33%)	
Criterios de Probabilidad de Ginebra				
Puntos Ginebra*	5.43 (1.85)	5.53 (1.92)	5.27 (1.72)	0.4549

Probabilidad				
Baja	39 (24%)	16 (20%)	14 (31.11%)	0.086
Intermedia	89 (71.20%)	58 (72.5%)	31 (68.89%)	
Alta	6 (4.80%)	6 (7.5%)	-----	
Criterios de Probabilidad de Ginebra Revisado				
Puntos*	7.24 (3.13)	7.8 (3.11%)	6.24 (2.92%)	0.0071
Probabilidad				
Baja	10 (8%)	3 (3.75)	7 (15.56%)	0.020
Intermedia	90 (72%)	57 (71.25%)	33 (73.33%)	
Alta	25 (20%)	20 (25%)	5 (11.11%)	

Los hallazgos radiográficos más frecuentes en la población total fueron las opacidades parenquimatosas 65 (52%), 55% en grupo de TEP versus 46.67 % en el sin TEP), cardiomegalia 46 (36.8 %) pacientes total y por grupo 35 % vs 40 %, amputación de la vasculatura pulmonar 42 (33.6%) 40% versus 22.22 %, prominencia pulmonar 40 (32%) 31.25 % en pacientes con TEP versus en 33.33% en pacientes sin TEP, Derrame pleural 31 (24.80 %) , 27.5 % vs 20%. Atelectasia 24 (19.20 %), 20% versus 17.78 %,elevación de diafragma se presentó en 19 (15.20%) de mayor predominio en el primer grupo 20 % a comparación 6.6% el grupo sin TEP. Oligohemia 10 (8%), 11.25% vs 2.22 %.

Cuadro 11 Características radiográficas de pacientes con embolismo pulmonar

	Población total n = 125 n (%)	Con TEP n (%) 80 (64)	Sin TEP n (%) 45 (36)	Valor de p
Sin alteración	6 (4.80%)	3 (3.75%)	3 (3.67%)	0.464
Elevación hemidiafragma	19 (15.20%)	16 (20%)	3 (6.67%)	0.046
Derrame pleural	31 (24.80%)	22 (27.50%)	9 (20%)	0.351
Oligohemia	10 (8%)	9 (11.25%)	1 (2.22%)	0.074
Atelectasia	24 (19.20%)	16 (20%)	8 (17.78%)	0.762
Consolidación que sugiere infarto	2 (1.60%)	1 (1.25%)	1 (2.22%)	0.678
Prominencia arteria pulmonar	40 (32%)	25 (31.25%)	15 (33.33%)	0.811
Amputación de la vasculatura pulmonar	42 (33.6%)	32 (40%)	10 (22.22%)	0.012
Opacidades parenquimatosas	65 (52%)	44 (55%)	21 (46.67%)	0.371
Cardiomegalia	46 (36.80%)	28 (35%)	18 (40%)	0.578

Se confirmó TEP en 80 casos, mediante angiotomografía pulmonar en 66 pacientes (82.5%), arteriografía pulmonar 8 (10%), gammagrama V/Q 2 (2.5%) al igual que por ECOTT 1 (1.25%); con probabilidad clínica alta 3(3.75%) ; se excluyó este diagnóstico en 45 pacientes, 30 (66.67%) por angiotomografía , arteriografía pulmonar 1 (2.22%) por dímero D bajo (< 500ng/ml) 12(26.67%) paciente (cuadro 12)

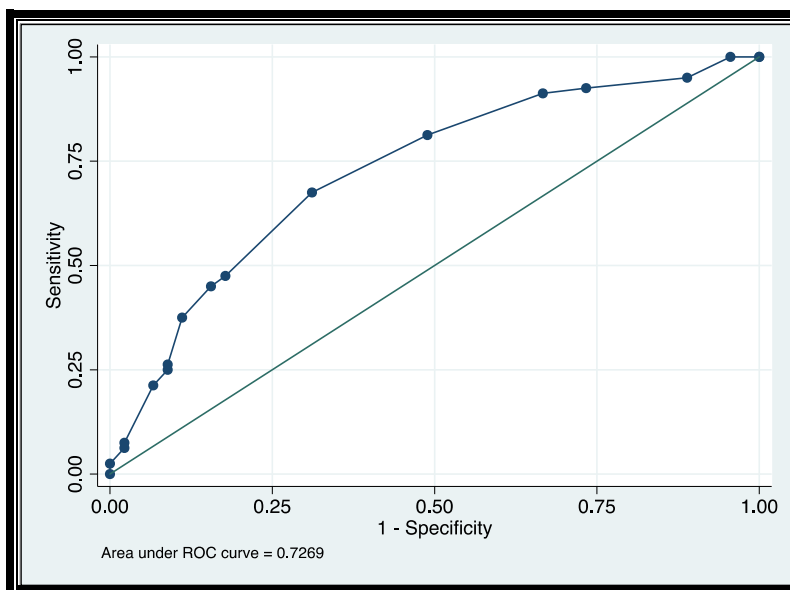
Cuadro 12

Estudios confirmatorios o para descartar el diagnóstico de tromboembolia pulmonar

Estudio confirmatorio de TEP	Con TEP n (%) 80 (64)	Sin TEP n (%) 45 (36)
Angiotomografía pulmonar	66 (82.50)	30 (66.67)
Arteriografía pulmonar	8 (10)	1 (2.22)
Gamagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio	2 (2.50)	2 (4.44)
Ecocardiograma transtorácico	1 (1.25)	-----
Probabilidad clínica alta	3 (3.75)	-----
Dímero D < 500		12 (26.67)

De acuerdo a los indicadores de diagnóstico para los índices de probabilidad clínica pre-prueba se observa que los criterios de Wells a un punto de corte mayor a 5 se obtiene un área bajo la curva de 0.73 (95% IC , 0.63-0.82) con 48 % de sensibilidad (95 IC 39%-56%), 82% especificidad (95% IC 76% -89%), VPP de 83% (95%IC, 76-89%) y VPN 47% (95% IC, 38-56%) con 60 % de los pacientes correctamente clasificados y razón de verosimilitud positiva 2.67. (Cuadro 13) Figura 3

Figura 3 .Curva ROC para la escala de predicción clínica de Wells

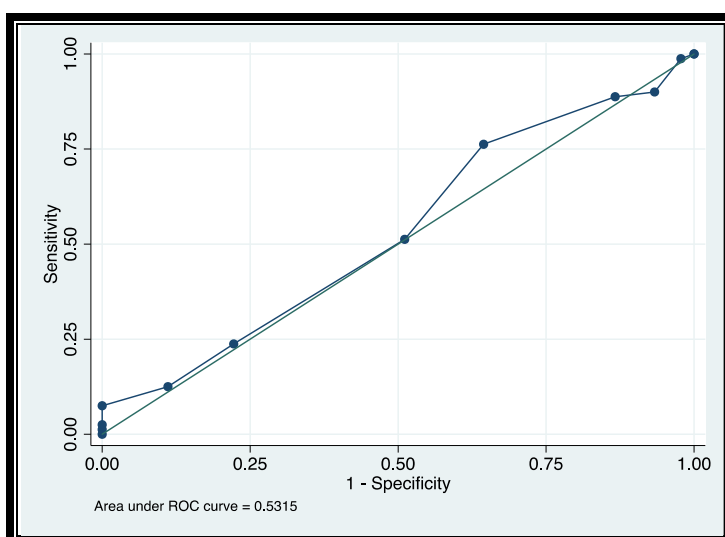


En escala de predicción de Wells dicotómico con 4 puntos de corte se clasifican correctamente 64%, sensibilidad de 68% (IC 95%) 59 %-76%, especificidad 69% (IC95%) 62%-77%,VPP 79%, (95 % IC72%-77 %),VPN 54% (95% IC 46%-63%) y razón de verosimilitud positiva 2.19 y la verosimilitud negativa 0.46).ABC no aplica.

Se observa con los criterios de Ginebra ya que a un punto de corte mayor de 5 se obtiene un ABC de 0.53 (95% IC, 0.43-0.64), 76% de sensibilidad (95% IC, 69%-84%), 36% especificidad (95% IC, 27%-44%), VPP de 68% (95% IC, 60%-76%), VPN 46% (95% IC, 37%-54%) clasificando correctamente al 62% de los pacientes. (Cuadro 13, figura 4).

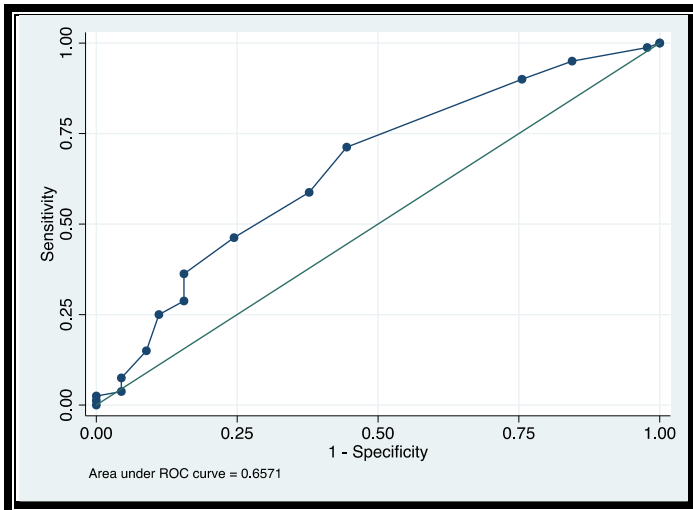
Figura 4.

Curva ROC para la escala de predicción clínica de Ginebra



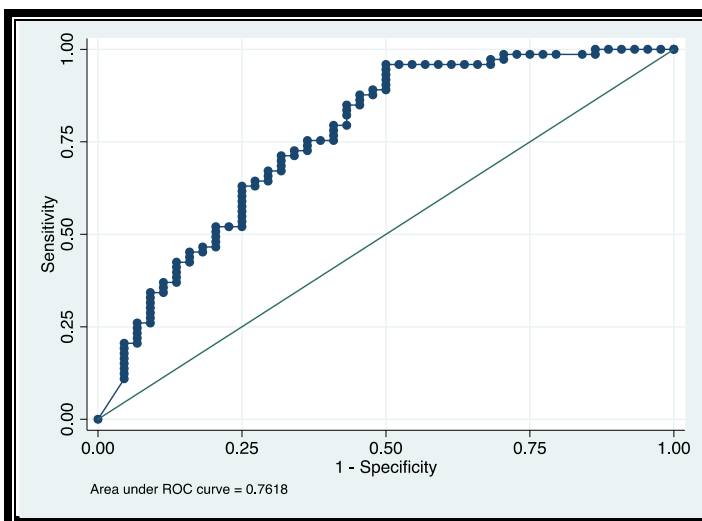
Con los criterios de Ginebra Revisado fue la menor des empeño a un punto de corte mayor de 9 se obtiene ABC de 0.66 (95% IC, 0.56-0.76), 36% de sensibilidad (95% IC, 28-45%), 84% de especificidad (95% IC, 78-91%), VPP de 81% (95% IC, 74-87%), VPN de 43% (95% IC, 34%-51%), razón de verosimilitud positiva 2.33, razón de verosiltud negativa 0.75, calificando correctamente al 54% de los pacientes.(figura 5)

Figura 5 Curva de ROC para la escala de predicción de Ginebra revisada



El mayor rendimiento se observó con el dímero D a un punto de corte superior a 1200 ng/ml, con ABC de 076 (0.67-0.86), 96% de sensibilidad (93- 99%), 50 % especificidad (41 - 59%), VPP de 76% (95% IC, 68 - 84 %), VPN de 88% (95% IC, 82-94 %) y razón de verosimilitud positiva de 1.92 clasificando al 79 % de los pacientes de forma correcta. (Figura 6)

Figura 6 . Curva de ROC para niveles séricos de Dímero D.



Se realiza la comparación de los indicadores de diagnóstico para los índices de probabilidad clínica pre prueba para TEP del Wells a un punto de corte de 4 puntos y niveles séricos de Dímero D mayor de 1200 ng/ ml , se clasifico correctamente a los pacientes 62%, con sensibilidad 67% (59%-76%),especificidad 84% (77 % -91%), con VPP 88 (95 % IC 82%-93%), Valor predictivo negativo 61 %(85% IC 52%-70%),razón de verosimilitud positiva 4.19 y la razón verosimilitud negativa 0.39. ABC no aplica . (Cuadro 13)

Cuadro 13 .Indicadores de diagnóstico para los índices de probabilidad clínica pre-prueba para tromboembolia pulmonar.

	Wells	Wells dicotómico	Ginebra	Ginebra revisado	Dímero D	Wells >4 y DD > 1200
Punto de corte	> 5	> 4	> 5	> 9	> 1200	
Sensibilidad (IC 95%)	48% (39% - 56%)	68% (59%-76%)	76% (69% - 84%)	36% (28% - 45%)	96% (93% - 99%)	67 (59%-76%)
Especificidad (IC 95%)	82% (76% - 89%)	69 (62%-77%)	36% (27% - 44%)	84% (78% - 91%)	50% (41% - 59%)	84 (77%-91%)
Valor predictivo positivo (IC 95%)	83% (76% - 89%)	79 (72%-87%)	68% (60% - 76%)	81% (74% - 87%)	76% (68% - 84%)	88 (82%-93%)
Valor predictivo negativo (IC 95%)	47% (38% - 56%)	54 (46-63%)	46% (37% - 54%)	43% (34% - 51%)	88% (82% - 94%)	61 (52%-70%)
Razón de verosimilitud positiva	2.67	2.19	1.18	2.33	1.92	4.19
Razón de verosimilitud negativa	0.64	0.46	0.67	0.75	0.08	0.39
Correctamente clasificados	60%	64%	62%	54%	79%	62%
Área bajo la curva (ROC) (IC 95%)	0.73 (0.63 - 0.82)	NA	0.53 (0.43 - 0.64)	0.66 (0.56 - 0.76)	0.76 (0.67 - 0.86)	NA

DISCUSIÓN

Durante el periodo Octubre 2012 a Julio 2015 se incluyeron de forma consecutiva a 125 pacientes que acudieron al servicio de urgencias del INER con sospecha diagnóstica de TEP, emitiendo de acuerdo al caso probabilidad baja, intermedia, alta, probable o improbable. EL índice de predicción clínica de Wells y Wells dicotómico tuvieron mejor desempeño que las reglas de predicción clínica de Ginebra y Ginebra revisado al evaluar la probabilidad de TEP. Pero al combinar la escala de Wells a corte mayor de 4 puntos con niveles séricos de Dímero D incrementó la sensibilidad y especificidad y fue la que mayor razón de verosimilitud tuvo.

Los pacientes incluidos en este estudio son representativos de aquellos a quienes se les otorga atención médica en el INER e incluyeron diferentes grados de gravedad en la enfermedad; se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de TEP, éste diagnóstico se confirmó en el 64% de los casos en total, 82.5% mediante angiotomografía, 10% por angiografía pulmonar, 2% por gammagrama V/Q y 1 % por ecocardiograma transtorácico. El diagnóstico se descartó en 45 pacientes, 66.67 % por angiotomografía y 26.67 % por dímero D < 500 ng/ml.

Respecto a las características generales de la muestra la edad promedio fue de 54 años, el género femenino fue el que más predominó tanto en grupo con TEP y sin TEP. Los pacientes que mayor días requirieron de hospitalización fue el grupo con TEP con promedio de 17 días, en este mismo grupo de TEP requirieron estancia en terapia intensiva con 18.75%. En el grupo sin TEP no hubo ingresos en unidad de cuidados intensivos. A diferencia de otros estudios la mortalidad fue más baja (1.6% versus 11 a 25%) probablemente en relación a la muestra pequeña; el factor de riesgo para TEV más frecuente fue la presencia de várices y la no la inmovilización por más de 3 días en el mes previo siendo más frecuente en el grupo de TEP. En este estudio la presencia de comorbilidades en la población total estudiada fue 52%. En el grupo de sin TEP en su población fue 66.67% tenía una comorbilidad. Dentro de las comorbilidades en la población total, las más frecuentes es la cardiopatía (36.8%), obesidad (28.8%), hipertensión arterial sistémica (28%). Las enfermedades respiratorias con mayor frecuencia fue el SAOS 15,2 % y enfermedades intersticial 11.2 % ; frecuencia mayor a lo reportado en base a los resultados del estudio PIOPED II en donde el 69% de los pacientes con TEP y el 58% sin TEP no tenían historia previa de enfermedades.

Los pacientes que acudieron al servicio de urgencias tenían en promedio 13 días de evolución; los síntomas más frecuentes fueron disnea 84% , tos 56.8%, dolor torácico 47.2 %expectoración 45% y los signos más comunes desaturación en 77% de los casos seguido de taquicardia 28.8%, fiebre o febrícula 18.4% y taquipnea 14.4 %; dentro de los signos de trombosis venos profunda se presento26.4% y predominando en grupo con TEP 33.75% a comparación del grupo sin TEP 13.3 % .

Los hallazgos radiográficos en la población total en orden de frecuencia fueron opacidades parenquimatosas, cardiomegalia, amputación de la vasculatura pulmonar, prominencia de la arteria pulmonar, derrame pleural y atelectasia. Mientras que la elevación del hemidiafragma, oligohemia, opacidades parenquimatosas y amputación de la vasculatura pulmonar fueron significativamente más frecuentes en el grupo con TEP. Los resultados son semejantes a lo reportado por el estudio PIOPED II,⁽¹⁾ estando de acuerdo en que el cuadro clínico y radiológico resulta inespecífico en nuestra población estudiada.

Los estudios PIOPED y PISAPED subrayan la importancia de la evaluación de la probabilidad clínica para el diagnóstico de TEP.

En la puntuación del modelo de predicción Ginebra Revisado es estandarizado y se basa exclusivamente en la información clínica. Se permite a los médicos para clasificar a los pacientes en 3 categorías correspondientes a una prevalencia cada vez mayor de embolia pulmonar. En la muestra de validación, la prevalencia de la embolia pulmonar fue del 8%, 29% y 74% en las bajas, intermedias y altas categorías de probabilidad clínica, respectivamente.⁽³⁰⁾ El score de Ginebra revisado es una puntuación dicotomizada, la cual agrupa en TEP poco probable que se combina con un dímero D negativo, se encontró la exclusión de TEP en los 330 pacientes , en contraste con el 42% del grupo Probable TEP (153/368).^(30,45)

En 1998, Wells et al, ideó un sistema de puntuación que pacientes estratificados con sospecha de TEP en baja probabilidad, intermedia y la categoría de alta probabilidad, utilizando una escala de 7 puntos . Los mismos investigadores más tarde propusieron una versión dicotomizada de la puntuación de Wells (TEP probable o poco probable) y también introdujo el concepto de que crucialmente una prueba de dímero D negativo en pacientes de baja probabilidad, potencialmente excluyó con seguridad TEP. En estudio prospectivo realizado 2001:930 pacientes que se encontraba en el servicio de urgencias

con sospecha de TEP, Wells et al, encontraron que sólo 1 de 437 pacientes con baja probabilidad de TEP y el dímero D negativo tuvieron TEP, durante 3 meses se dio seguimiento. La importancia de esto es la prevalencia general de 9% de TEP y que el algoritmo de puntuación de Wells no coincide conforme a la clínica hasta en el 10% de los pacientes a pesar de eso la práctica de la proyección de imagen se reserva para pacientes con alta probabilidad o pacientes no de alta probabilidad con los D-dímeros positivos. (3,44)

Sin embargo, se dispone de poca información sobre el desempeño de estas reglas de predicción clínica cuando se utilizan en un escenario distinto de que derivaron. En estudio realizado 2009 pacientes con EPOC y TEP presentan con más frecuencia una probabilidad clínica baja y un mayor retraso en el diagnóstico de la TEP que los pacientes sin EPOC. La EPOC se asocia de manera significativa a mortalidad por TEP en los 3 meses posteriores al diagnóstico. (46)

Tillie-Leblond y cols hizo estudio en 211 pacientes los fumadores activos o inactivos con EPOC, que fueron ingresados en el hospital por una exacerbación grave de origen desconocido y que no requieren ventilación mecánica invasiva. Y encontró 49 de 197 pacientes, cumplieron con los criterios de diagnóstico para el TEP. Un total de 9,2%. La puntuación de Ginebra y la puntuación de Ginebra modificados deben ser evaluados de forma prospectiva en pacientes con EPOC reportaron que las reglas de predicción clínica de Ginebra no son adecuadas para estratificar el riesgo de TEP en pacientes con EPOC, ya que existe una prevalencia sustantiva de TEP en aquellos clasificados como de baja probabilidad; en este estudio en base a un análisis exploratorio se propone que el rendimiento de este modelo podría mejorar si se sustituye el rubro de cirugía previa por el de malignidad ya que es más probable encontrar este factor de riesgo para TEV en esta población, que podría ser una consideración aplicable a nuestro medio, sin embargo hacen falta realizar estudios para comprobarlo. (47)

En este estudio al validar las reglas de predicción clínica encontramos, a diferencia de lo descrito en los trabajos iniciales, que la proporción de pacientes en la categoría dicotómica de acuerdo al modelo de Wells fueron 63.20% probable y 36.8 % improbable y para las categorías baja 12.8%, intermedia 67.20% y alta probabilidad 20% fueron respectivamente en Wells. (Figura 3)

En Ginebra baja 24%, intermedia 71.2%, alta 4.8%. Ginebra revisado: baja 8%, intermedia 72%, Alta 20 %; Se observó un alta frecuencia de TEP en las categorías de baja probabilidad o improbable de Wells, al igual que en la de Ginebra y baja frecuencia en el rubro de alta en la de Ginebra y Ginebra revisado. (Figura 4)

Observamos que mediante los criterios de Ginebra a un punto de corte de mayor 5 permitió clasificar correctamente al mayor número de pacientes (62%) con ABC 0.53, sensibilidad 76% y especificidad 36%, VPP 68% y VPN 46%; para las reglas de predicción clínica de Wells un punto de corte mayor 5 puntos pudo clasificar pacientes en forma correcta 60%, con ABC 0.73, sensibilidad 48%, especificidad 82%, con valor predictivo positivo 83%, valor predictivo negativo 47%. (figura 4)

Ginebra revisado un punto de corte >9 clasificó correctamente al 54% de los pacientes con ABC 0.66, sensibilidad 36%, especificidad 84% y VPP 81% y VVN 43%. por lo que podemos decir que el desempeño global de la escalas para la probabilidad clínica de TEP en INER es la de Wells con un punto de corte de 5 el área bajo la curva 0.73. El menor desempeño se observó con la escala de Ginebra ya que con punto de corte >5 el ABC fue 0.53.

El desempeño de los criterios de Wells ha sido validado en base a los resultados obtenidos en el estudio PIOPED II, sin embargo las características generales de la población, cuadro clínico, signos, síntomas y hallazgos radiológicos de nuestra población son semejantes (excepto por comorbilidades), por lo que quizá la discrepancia en el desempeño en nuestra población pueda deberse a que la mayor puntuación en este

modelo se le otorga al juicio clínico, que es una medida subjetiva y que no puede estandarizarse; este punto cobra importancia ya que se está aplicando en un contexto en donde las principales causas de a tensión médica de urgencia son asma, EPOC, enfermedad pulmonar intersticial y cáncer pulmonar las cuales durante sus exacerbaciones o deterioro son diagnóstico diferencial de TEP.

Dentro de las limitaciones es la altura de la Ciudad de México, donde se encuentra el INER que esta 2238 metros sobre el nivel del mar y los valores normales para las personas aclimatadas que observamos PaO₂ 65.9mmHg, pCO₂ 32.7mmHg, SO₂ 92% y donde se hizo el score son parámetros gasométricos que fueron determinados a una altitud media de 373msn (Ginebra, Suiza).⁽⁴⁸⁾

El dímero D es un producto de la degradación de fibrina y un marcador de la formación de trombos. Sin embargo el Dímero D puede ser elevado en varias condiciones distintas de tromboembolismo venoso incluyendo insuficiencia renal, cáncer, cardiopatía isquémica, procesos inflamatorios y el embarazo.

En consecuencia, la especificidad y el valor predictivo positivo para la detección de la enfermedad tromboembólica venosa es baja, utilizado el umbral positivo para el dímero D es 500 ng / ml, que se correlaciona con una especificidad de aproximadamente sólo el 40%(aunque el límite recomendado puede variar de acuerdo con el ensayo utilizado).

Trabajos recientes han examinado si la variación del dímero D, el corte puede mejorar su especificidad sin comprometer su alta sensibilidad. Algunos investigadores han buscado en si los algoritmos de probabilidad pre test podrían hacerse más sofisticado utilizando diferentes valores de corte para la probabilidad embolismo pulmonar. Este estudio, se calculó que la duplicación del umbral de D-dímero a 1,000 ng / ml para los pacientes que fueron categorizados como TEP poco probable sobre la escala de Wells habría aumentado la tasa de falsos negativos para el embolismo pulmonar del 3,8% al 5,4%.⁽³⁾

El estudio Adjust-PE, informó recientemente los resultados de una prospectiva investigación > 3000 servicios de urgencias, con una tasa de prevalencia del TEP 19%. En este estudio, una corte dímero D ajustada por edad (calculado mediante la fórmula: edad x 10 ng / ml) se utilizó para los pacientes mayores de 50 años en lugar de una cifra fija de 500 ng / ml. Se encontró que la tasa de fallos de diagnóstico adicional de esta

intervención era sólo el 0,3%, sin embargo, al mismo tiempo que se produjo un 23% reducción de la necesidad de nuevas imágenes.⁽⁴⁹⁾

En el INER es un centro de referencia nacional de patologías respiratorias, dentro de las frecuentes en la población estudiada neumopatías intersticiales, apnea del sueño, EPOC, asma y son considerados estados protrombóticos a excepción del asma.

El dímero D que se cuantificó en la población total fue con niveles séricos en promedio de 3244 ng/ml, siendo mayores en el grupo con TEP de 3830 ng/ml en promedio con máximo de 6567 ng/ml y el menor de este grupo 1910 ng/ml. En cambio en el grupo sin TEP el promedio de los niveles séricos de Dímero D fue 1242 ng/ml. Con el máximo en ese grupo de 3579 ng/ml y el mínimo de 548 ng/ml. (p0.0000).

En este trabajo, se observó que el dímero D el punto de corte mayor de 1200 ng/ml, clasificó correctamente al 79%, ABC 0.76, sensibilidad 96%, especificidad 50% , valor predictivo positivo 76 %, valor predictivo negativo 88%.

Finalmente, es importante mencionar que de continuar este estudio hasta marzo 2016 será factible reclutar 150-200 pacientes y esos resultados serán de utilidad para proponer una regla de predicción clínica en el INER.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

Una de las limitantes de este estudio es que se cuenta con n pequeña, además se tuvieron que excluir a pacientes por incumplimiento del algoritmo durante su abordaje diagnóstico; finalmente, la categorización del riesgo mediante las reglas de predicción clínica fueron realizadas por un solo clínico, de forma que la variabilidad interobservador no fue evaluada.

CONCLUSIONES

En este estudio, la exactitud de la reglas de predicción clínica, cuando hay sospecha de TEP, fue en términos generales variable y modesta, pero permite estimar el grado de probabilidad pre- prueba, sobre las cuales esta escalas de predicción pueden confirmar o descartar TEP. El desempeño conjunto de la escala Wells dicotómica que estratifica a los pacientes en TEP probable e improbable y dímero D ≥ 1200 ng/ml es la que mostró la mejor exactitud.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Kimura Eric-Hayama, Canseco Nadia, Santiago Serna. Angiotomografía computarizada multidetector: nueva era en la evaluación de tromboembolia pulmonar .Arch Cardiol Méx 2011; 81(2):137-150.
- 2.- Pelliccia Francesco, Schiartti Michelle, et al. Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Update on Newer Pharmacologic and Interventional Strategies. Biomed Research International. 2014; 16:6
- 3.-Devaraj Anand, Sayer Charlie, et al. Diagnosing Acute Pulmonary Embolism with Computed Tomography.JThorac Imaging 2015;30:176-192.
- 4.- 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.
- 5- Sandoval ZJ, Martínez GML, Gómez A, Palomar A, Pulido T, Zevallos M. PAC Cardio1. Tromboembolia pulmonar aguda. Sociedad Mexicana de Cardiología. Editorial Intersistemas, México, DF. 1998; 7-9.
- 6.- Espinosa M. Validación de las reglas de predicción Clínica para el diagnóstico de Tromboembolia pulmonar en un hospital de referencia de enfermedades de enfermedades respiratorias .Tesis para la especialidad en Neumología, México: Universidad Autónoma de México.
- 7.-Saghazadeh Amene, Hifazi Sina, Rezaei Nima. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or Consequence. International Immunopharmacology, 28(2015) 655-665.
- 8.-[Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. Univ Toronto Med J 2004; 5:81:166.](#)
- 9.-[Bagot Catherine, Arya Roopen. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Hematology 2008; 143: 180-190.](#)
- 10.- [Goldhaber, Grodstein F, Stampfer, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism women.JAMA1997; 277:642.](#)
- 11.-Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med 2007; 120: 871.
- 12-Howida M, Eslalam A, Mohamed AM, et al. Hypercoagulability in different respiratory diseases. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2013) 62:331-41
- 13.-Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. Eur Respir J 2012; 39: 125-32.

BIBLIOGRAFIA

14.- Panos RJ, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88:396-404

15- Liak C, Fitzpatrick M. Coagulability in obstructive sleep apnea. *Can Respir J* 2011; 18 (6):338-48

16-. Toraldo DM, Peverini F, De Benedetto M, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis. *Lung* 2013;, Vol 191; 1-7

17. [Girard P, Decousus M, Laporte S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. 2001; 164:1033.](#)

18.- [Van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Hematology* 2013; 98:309.](#)

19.-Samuel Z. Goldhaber. Risk Factors for Venous Thromboembolismo .*Journal of the American College of Cardiology* Vol. 56, No. 1, 2010

20.-[Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; June17;107:\(23 suppl 1\):22-30](#)

21.- Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Rodrigo G, Guazzaloca G, Brusi C, ValdréL, Conti E, Sartori M, Legnani C. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5)

[22.- Moser KM.Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990:141:235](#)

23.- Xingqi Deng, Yanyan el at. Gender Differences in the Symptoms, Signs, Disease History, Lesion Position and Pathophysiology in Patients with Pulmonary Embolism. *PLOS*, 2015;10:1397

[24-Nakos G, Kitsioui EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1504.](#)

[25.-Kati C, Alacam H, Duran L, Guzel A, Akdemir HU, Sisman B, Sahin C, Yavuz Y, Altintas N, Murat N, Okuyucu A.](#) The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism. [Clin Lab.](#) 2014;60(9):1457-1464.

26.- Wilbur Jason, Shian Brian, Diagnostic of Deep venous Thrombosis and pulmonary embolism *American Family Physician* Volume 86, Number 10 November 15, 2012.

27.- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* (1998); 129:997-1005

BIBLIOGRAFIA

28 Arch Bronconeumol. 2013;49(12):534–547

29.-Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Pierre A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. Arch Intern Med (2001); 161:92-97.

30.- Le Gal G, Righini M, Roy MP, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006 Feb 7; 144(3):165-71.

31-Elliot G, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. CHEST 2000; 188:33-38.

32-JE Morales-Blanhir, et al. Proceso diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. Neumología Cir Torax, Vol. 72, No. 4, Octubre-diciembre 2013.

33.- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ (2013) 3; 346: f 2492 .

34.- European Society of Cardiology. Task Force Members. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2008) 29; 2276-315.

35.- Stein PD, Athanasoullis , Greenspan RH, Hales CA, Saltzman, Vreim CE, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation (1992); 85:462-68.

36.-[Rémy-Jardin M](#), [Baghaie F](#), [Bonnel F](#), [Masson P](#), [Duhamel A](#). Thoracic helical CT: influence of subsecond scan time and thin collimation on evaluation of peripheral pulmonary arteries. [Eur Radiology](#). 2000;10(8):1297-303

37-Eng J, Krishnan JA, Segal JB, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic literature review. AJR 2004; 183:1819-1827.

38-Cronin Paul, Weg John G. et al. The Role of Multidetector Computed Tomography Angiography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism. Semin Nucl Med 38:418-431 2008

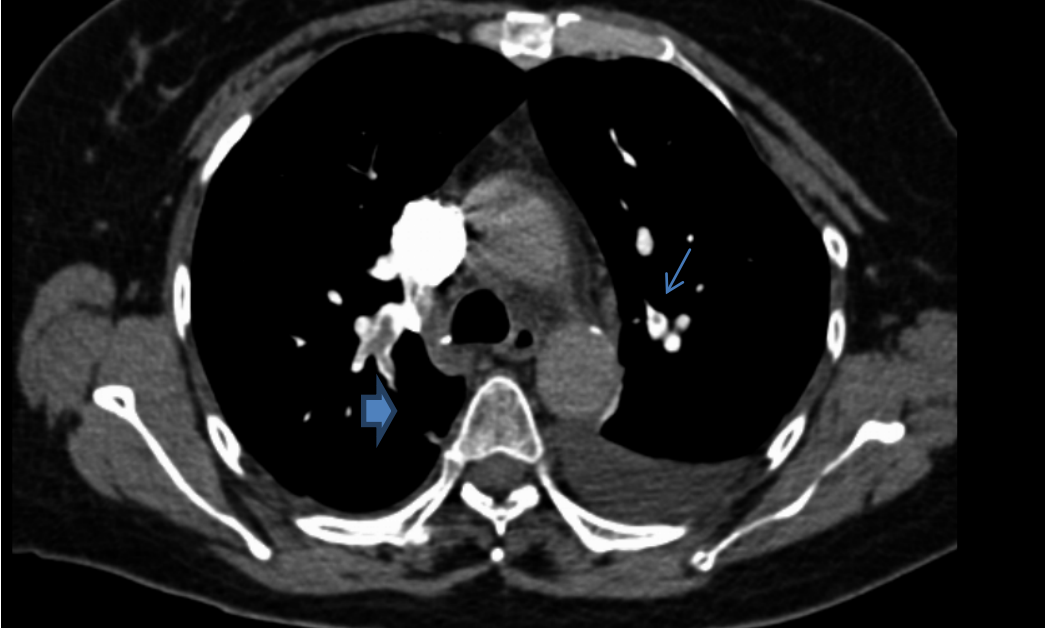
39.-Freeman Leonard, G. Stein Evan et al. The Current and Continuing Important Role of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in Evaluating Patients With Suspected Pulmonary Embolism. Semin Nucl Med 38:432-440 2008.

40.-Castañer Eva, Gallardo Xavier et al. CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. Radiographic 2009; 29:31–53

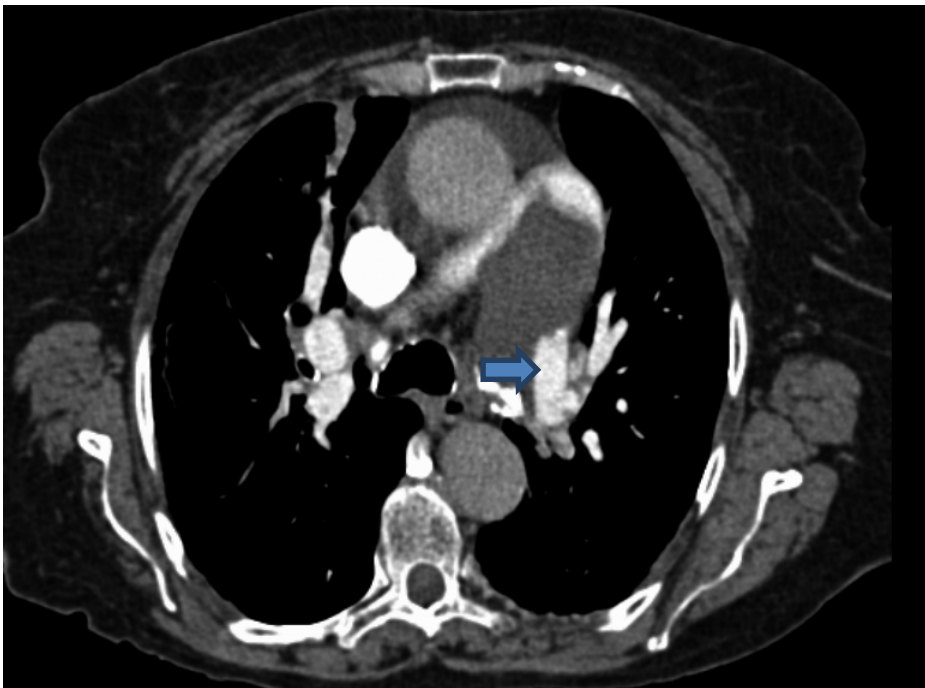
- 41.-David R. Anderson David, Barnes David. The Use of Leg Venous Ultrasonography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Semin Nucl Med* 38:412-417 2008.
- 42.- [Ancion A](#), [Melissopoulou M](#), [Lancellotti P](#). Diagnosis of acute pulmonary embolism. European guidelines. [Rev Med Liege](#). 2015 Jan; 70(1):17-21.
- 43.-Báez R, Uncal M, Cisneros I, Aburto O. Clinical manifestation and prediction rules in patients with pulmonary embolism and prior respiratory disease. *Eur Resp J*(2011); 38 Supl 55.
- 44.- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, [Stiell I](#), [Dreyer JF](#), [Barnes D](#), [Forgie M](#), [Kovacs G](#), [Ward J](#), [Kovacs MJ](#). 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 (2): 98–107.
- 45.-Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008;168:2131–2136.
- 46.- Fernández C, Jimenez David el at. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:286-90. - Vol. 45 Núm.06
- 47.- Tillie-Leblond, [Marquette CH](#), [Perez T](#), [Scherpereel A](#), [Zanetti C](#), [Tonnel AB](#), [Remy-Jardin M](#). Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors.[Ann Intern Med](#). 2006 :144(6):390-396.
- 48.-Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R. Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios de mayor altitud en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000 vol 13 (1) ene-mar: 6-13
- 49.- Righini M, Van EJ, Den Exter PL, et al. Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117–1124.

ANEXOS

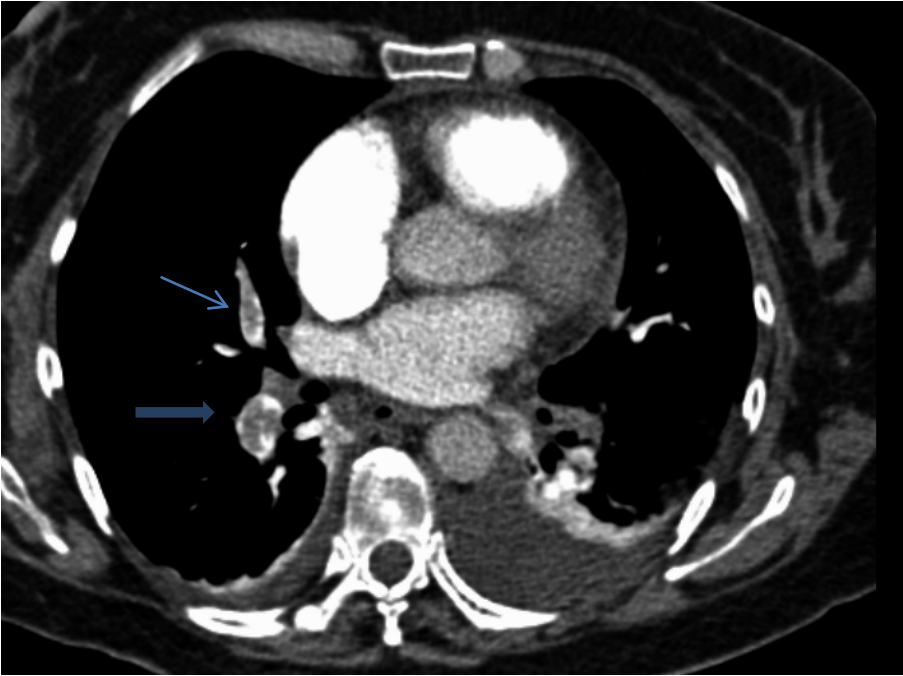
IMÁGENES DE ANGIOTOMOGRAFIA DE PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR (TOMADAS DEL INER).



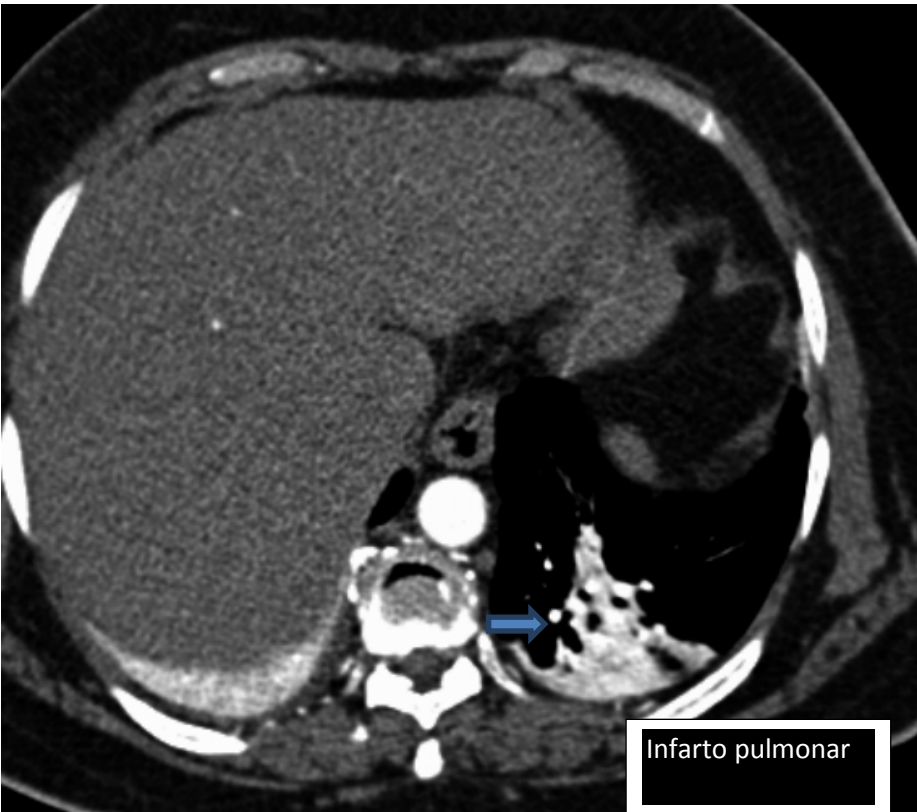
DEFECTO DE LLENADO EN ARTERIAS SEGMENTARIA Y SUBSEGMENTARIA.

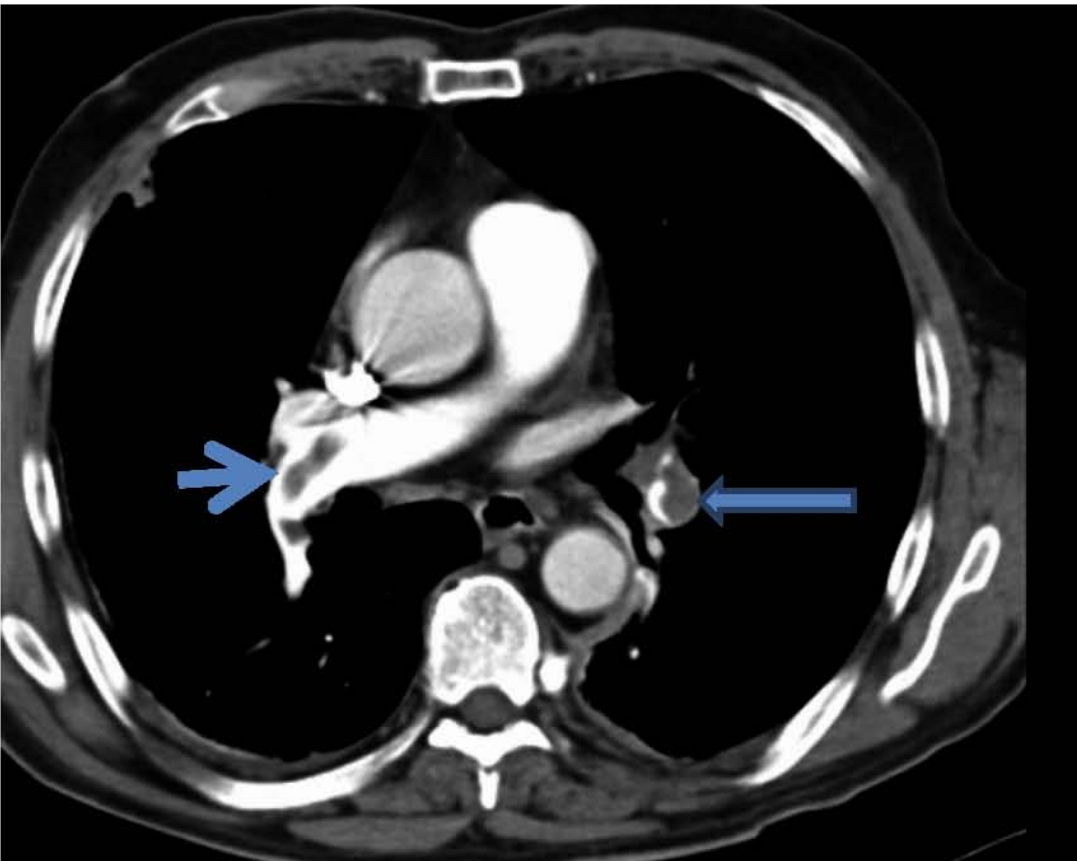
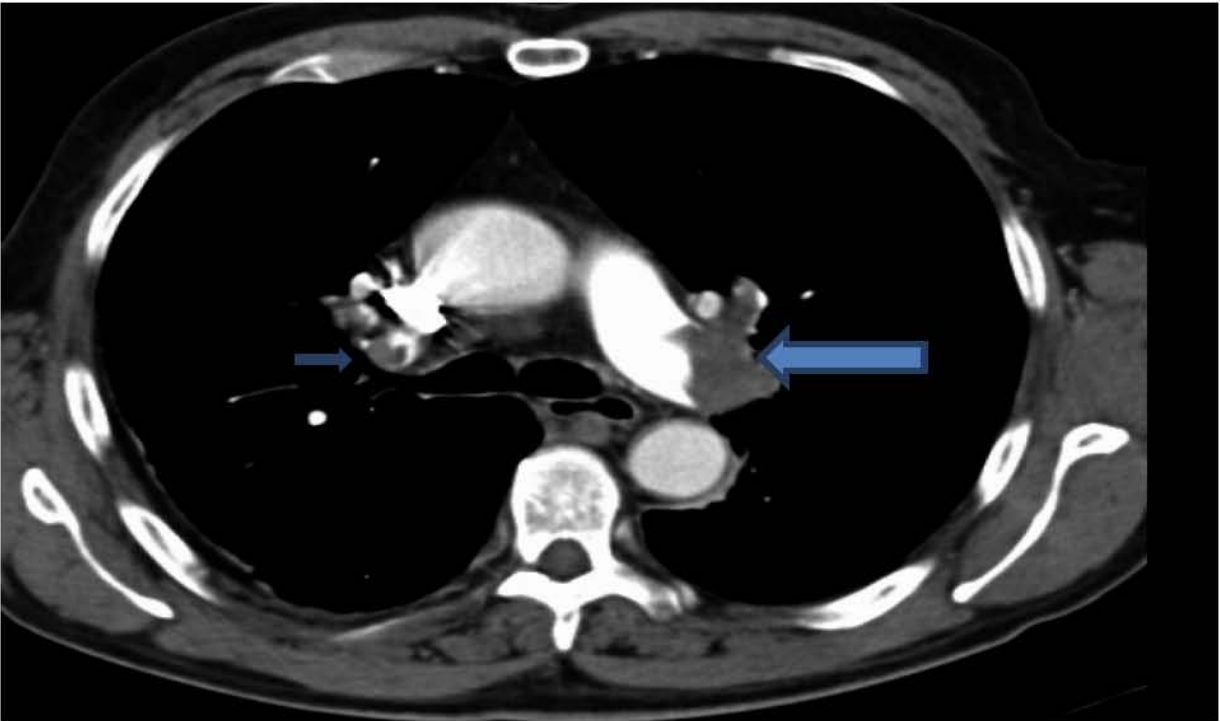


DEFECTO DE LLENADO EN ARTERIA PRINCIPAL. Y SEGMENTARIAS.

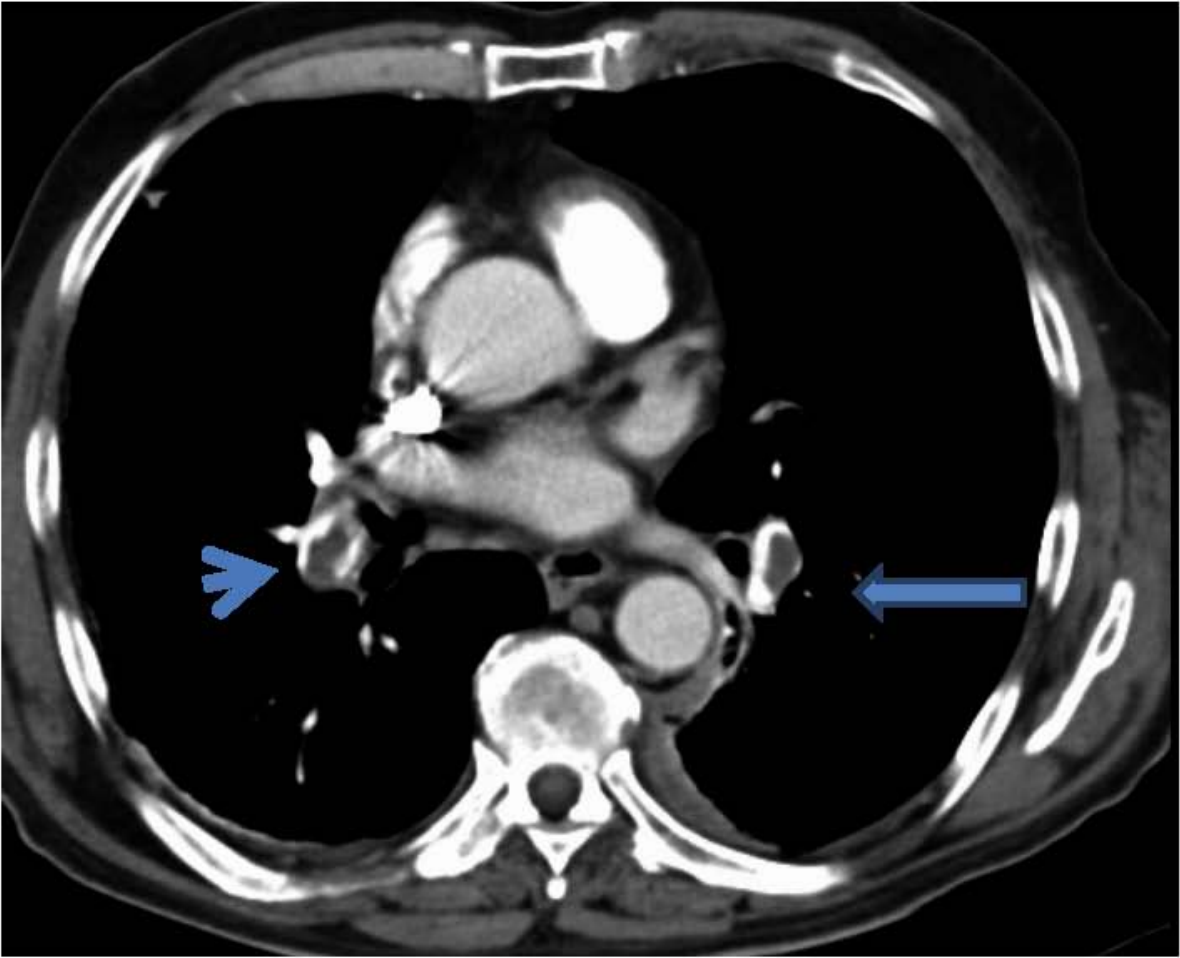


[

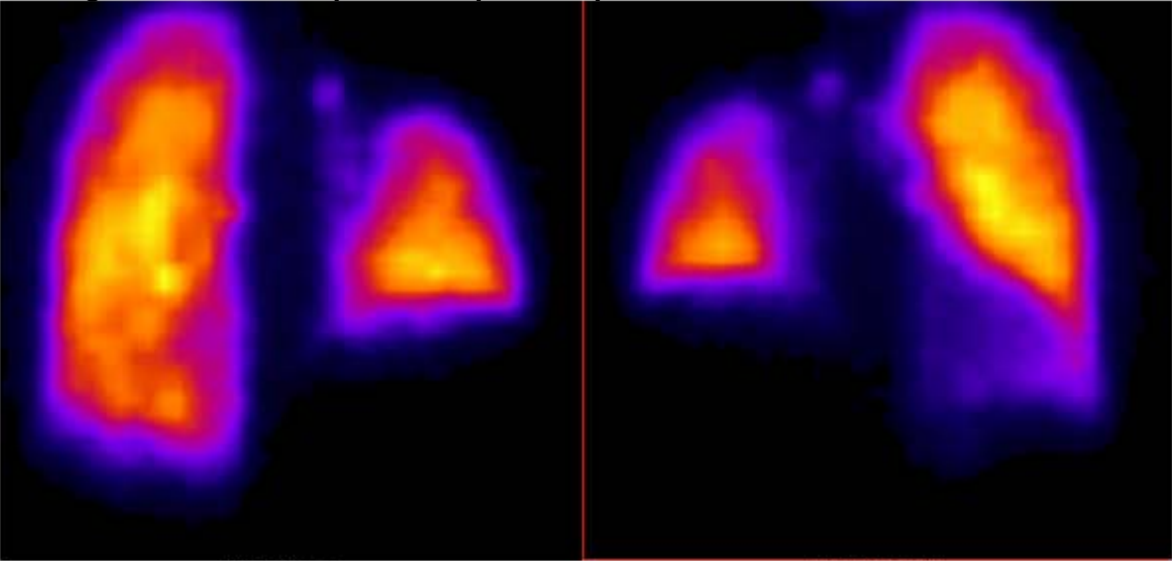




DEFECTO DE LLENADO DE ARTERIA PULMONAR DERECHA Y SEGMENTARIA IZQUIERDA.



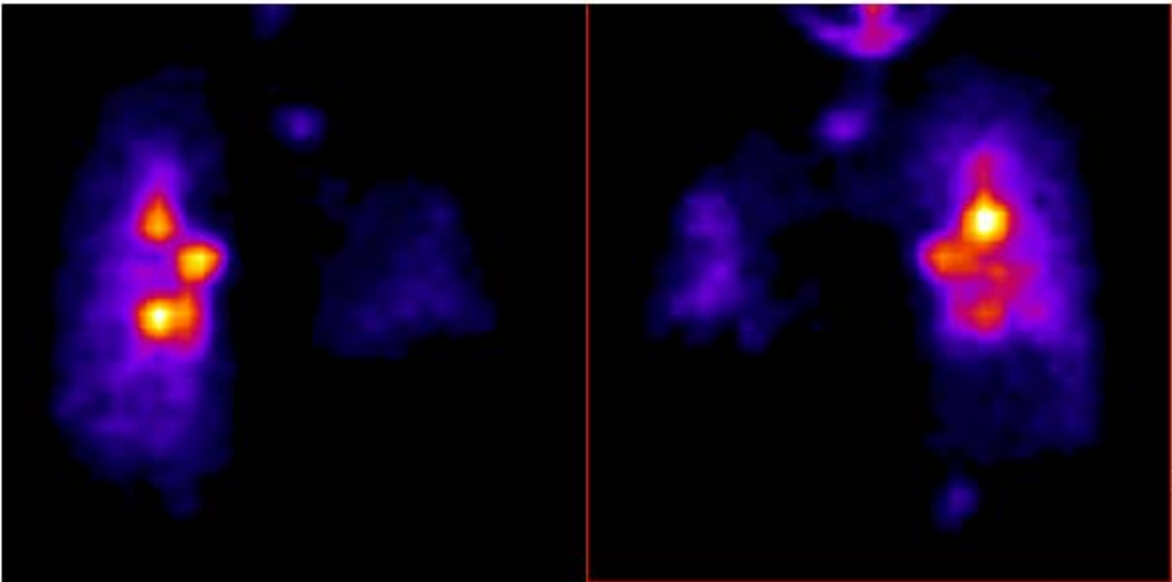
Gamagrafia ventilación perfusión positiva para TEP



ANTERIOR

POSTERIOR

ESTATICAS PERFUSION



ANTERIOR

POSTERIOR

ESTATICAS VENTILACION