



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Búsqueda activa de la tromboembolia de
pulmón en las agudizaciones de la
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

TESIS DOCTORAL

Carmen Rodríguez Calle

Directores:

Dr. David Jiménez Castro

Dra. Raquel Morillo Guerrero

Alcalá de Henares, 2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento al director de esta tesis doctoral, Dr. D. David Jiménez Castro, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo. Gracias David por la confianza, motivación y estímulo constante durante toda esta etapa y desde que llegué al hospital.

A los compañeros del grupo de investigación de enfermedad tromboembólica pulmonar del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria por su colaboración desinteresada en este proyecto, así como a la Dra. Raquel Morillo Guerrero por su gran ayuda y guía en mi desarrollo personal y profesional.

A mis compañeros y a todo el Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal, por su colaboración y dedicación en mi formación como neumóloga, especialmente a Dña. Esther Barbero y D. Andrés Tenes, con quien he compartido proyectos, ilusiones y muchas alegrías durante estos últimos años.

A mis amigos, en especial a mis amigas Laura e Isabel, que siempre me han prestado un gran apoyo personal y humano, necesarios en los momentos difíciles de este trabajo y esta profesión.

A mis padres y mi hermana, por todo el esfuerzo que han realizado, por confiar y creer en mí, sin vosotros nada de lo que soy o donde estoy sería posible. Y a

ti Nacho, por tu constancia y apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado y sacarme una sonrisa cada vez que lo he necesitado. Gracias por ayudarme a que este proyecto llegue a su fin.

A todos los que han contribuido y han hecho posible la elaboración de este trabajo, tanto dentro como fuera de España.

ÍNDICE

ESTRUCTURA.....	5
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. La EPOC como problema de salud.....	10
1.2. Agudizaciones de EPOC.....	11
1.3. Asociación entre EPOC y TEP.....	14
1.4. La ETEV como causa de agudización de EPOC.....	18
1.5. Diagnóstico de la TEP en pacientes con agudización de EPOC.....	22
2. HIPÓTESIS.....	28
2.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL	29
2.2. HIPÓTESIS OPERATIVA	29
3. OBJETIVOS	30
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	31
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	31
4. RESULTADOS.....	32
4.1. RESUMEN DEL ARTÍCULO 1.....	33
4.2. RESUMEN DEL ARTÍCULO 2.....	36
4.3. RESUMEN DEL ARTÍCULO 3.....	47
5. DISCUSIÓN.....	63
6. CONCLUSIONES.....	75
7. BIBLIOGRAFÍA.....	77

ESTRUCTURA

Esta tesis se presenta como un compendio de los artículos siguientes:

Artículo 1

David Jiménez, Alvar Agustí, Eva Tabernero, Luis Jara-Palomares, Ascensión Hernando, Pedro Ruiz-Artacho, Gregorio Pérez-Peña, Agustina Rivas-Guerrero, María Jesús Rodríguez-Nieto, Aitor Ballaz, Ramón Agüero, Sonie Jiménez, Myriam Calle-Rubio, Raquel López-Reyes, Pedro Marcos-Rodríguez, Deisy Barrios, **Carmen Rodríguez**, Alfonso Muriel, Laurent Bertoletti, Francis Couturaud, Menno Huisman, José Luis Cobo, Roger D Yusen, Behnood Bikdeli, Manuel Monreal, Remedios Otero; SLICE Trial Group. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. *JAMA*. 2021; 326: 1277.

Artículo 2

Carmen Rodríguez, Luis Jara-Palomares, Eva Tabernero, Andrés Tenes, Sara González, Winnifer Briceño, José Luis Cobo, Raquel Morillo, Behnood Bikdeli, David Jiménez. Adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism in patients hospitalized for COPD exacerbation: results from the SLICE trial. *Thromb J* 2022; 20: 10.

Artículo 3

Carmen Rodríguez, Aurora Solier, Marta Marín, Andrés Tenes, Diego Durán,

Ana Retegui, Alfonso Muriel, Remedios Otero, Manuel Monreal, David Jiménez.

Prognostic significance of findings on CTPA supporting an alternative diagnosis

to PE among patients hospitalized for an exacerbation of COPD: predefined

subanalysis of the SLICE trial. Arch Bronconeumol 2022; 58: 412-417.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AngioTC: angiotomografía computarizada

AUC: área bajo la curva

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETV o ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

GOLD: iniciativa global para la EPOC

IC: intervalo de confianza

IL: interleucina

LPM: latidos por minuto

LTB4: leucotrieno quimioatrayente de neutrófilos B4

PAI: inhibidor del activador del plasminógeno

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

PESIs: PESI simplificada

RPM: respiraciones por minuto

TC: tomografía computarizada

TEP: tromboembolia de pulmón

TF: factor tisular

TVP: trombosis venosa profunda

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

V/Q: ventilación/perfusión

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La EPOC como problema de salud

Según la iniciativa global para la EPOC (**GOLD**), la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (**EPOC**) constituye una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, secundaria a la inhalación de humo de tabaco o a la exposición de la vía aérea a partículas o gases nocivos¹.

En la actualidad, la EPOC es un problema de salud pública de primer orden. Constituye la tercera causa de muerte (detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer) y es una de las principales causas de consumo de recursos sanitarios y de pérdida de la calidad de vida relacionada con la salud (**CVRS**) para los pacientes^{2,3}. Los dos estudios epidemiológicos más importantes realizados en nuestro país, IBERPOC-1997 (pacientes entre 40 y 69 años) y EPISCAN-2009 (pacientes entre 40 y 80 años), muestran resultados similares en cuanto a las cifras de prevalencia globales (10%) y su distribución por sexo (15% de hombres y 5% de mujeres)^{4,5}. Más recientemente, el estudio EPISCAN II encuentra que la prevalencia de EPOC en la población española de más de 40 años ha aumentado un 1,6% con respecto a la década previa hasta llegar al 11,8% en 2018 (14,6% en hombres y 9,4% en mujeres). Este estudio también confirma un aumento de la prevalencia con la edad, que alcanza el 35% en hombres y el 26% en mujeres de 80 años⁶. Por otro lado, los trabajos referidos confirman los datos procedentes de otros países en relación con el elevado infradiagnóstico (75%) y coste económico derivado de la enfermedad⁴⁻⁶.

1.2. Agudizaciones de EPOC

Las agudizaciones de la EPOC suponen el porcentaje mayor de la carga total de la enfermedad para el sistema de salud¹. Actualmente, la agudización de EPOC se define como un evento agudo en el curso natural de la enfermedad caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios, que requiere una intensificación del tratamiento habitual. La base fisiológica de la agudización es el empeoramiento de la inflamación de las vías respiratorias, producción de moco e hiperinsuflación dinámica, que contribuyen a un aumento de la disnea, síntoma cardinal de las agudizaciones.

Las agudizaciones de la EPOC constituyen una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias y representan el 2% de las urgencias médicas atendidas⁷, con amplias variaciones estacionales. Aproximadamente un 40% de los pacientes con una agudización de EPOC requieren ingreso hospitalario⁸. Un 4% de la población general europea consulta a su médico al menos una vez al año por agudización respiratoria y un 20% de estas consultas corresponde a pacientes con EPOC⁹. Si bien existe cierta controversia sobre el efecto de las agudizaciones en el curso natural de la EPOC, varios estudios han constatado un incremento significativo de la mortalidad tras agudizaciones que requieren ingreso hospitalario, con cifras que oscilan entre el 22-43% al año y el 36–49% a los 2 años, según la gravedad de la EPOC de los pacientes estudiados¹⁰⁻¹². De hecho, algunos estudios sugieren que las agudizaciones de EPOC que precisan ingreso hospitalario constituyen un factor de mal pronóstico independiente y, a

medida que aumentan la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, se incrementa de forma significativa la mortalidad¹³.

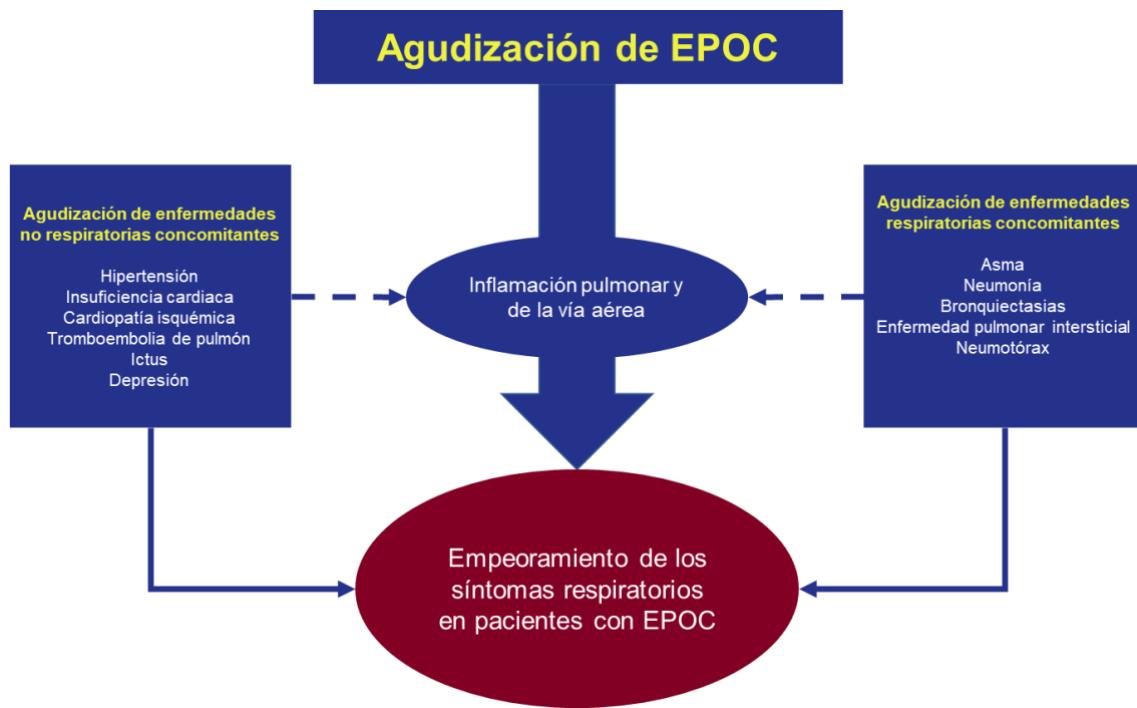
La etiología de las agudizaciones es muy variada y permanece indeterminada hasta en el 30% de los pacientes. Los desencadenantes más frecuentes (entre el 50 y el 70% de las ocasiones) son las infecciones del árbol traqueobronquial^{14,15}, mientras que la contaminación ambiental supone alrededor del 5-10% de las agudizaciones¹⁶. Las bacterias identificadas con mayor frecuencia son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*; aunque en las agudizaciones graves, las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* adquieren un papel más relevante^{17,18}.

Aunque se han descrito criterios clínicos y biomarcadores para realizar el diagnóstico diferencial de la causa de la agudización e indicar la necesidad de tratamiento antibiótico de estos pacientes¹⁹⁻²¹, dichos criterios no son suficientemente sensibles ni específicos para excluir o confirmar otras causas de agudización.

La presentación clínica de las agudizaciones de la EPOC se caracteriza por el empeoramiento de la disnea, el aumento de la tos y de la expectoración, y los cambios en el aspecto de la expectoración^{1,18}. Desde el punto de vista fisiopatológico, estos síntomas son consecuencia de un incremento de la inflamación local y sistémica, que a su vez puede afectar a otros órganos y descompensar enfermedades cardiovasculares o metabólicas subyacentes. A la

inversa, las agudizaciones respiratorias de los pacientes con EPOC también pueden ser causadas por la descompensación de otras comorbilidades, como la insuficiencia cardíaca congestiva, las arritmias cardiacas o la tromboembolia de pulmón (**TEP**). Por este motivo, en pacientes pluripatológicos los síntomas respiratorios causados por la descompensación de enfermedades concomitantes pueden ser particularmente difíciles de distinguir de los secundarios a una agudización de EPOC²² (**Figura 1**).

Figura 1. Asociación entre las agudizaciones de EPOC y la descompensación de enfermedades concomitantes (adaptado de ²²).

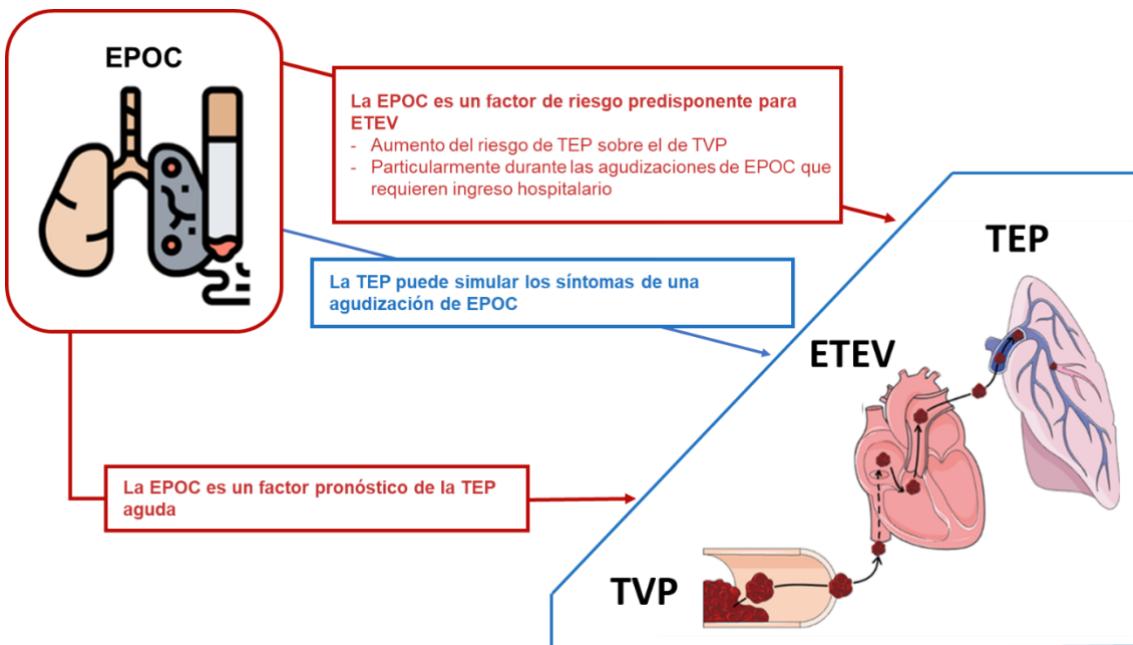


Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

1.3. Asociación entre EPOC y TEP

Existe una compleja asociación bidireccional entre la EPOC y la TEP (**Figura 2**).

Figura 2. Asociación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la tromboembolia de pulmón.



Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TEP, tromboembolia de pulmón; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; TVP, trombosis venosa profunda.

La EPOC constituye un factor de riesgo moderado (*odds ratio* entre 2 y 9) para la enfermedad tromboembólica venosa²³ (**ETEV**), similar al cáncer o al tratamiento anticonceptivo oral. La mayoría de los eventos trombóticos venosos de los pacientes con EPOC son provocados, habitualmente por la inmovilización (encamamiento) asociada a una agudización²⁴. Además, durante las

agudizaciones de EPOC se ha documentado un incremento de diversos marcadores de inflamación sistémica y lesión endotelial, como la interleucina (IL)-6 e IL-8, el factor tisular (TF), la endotelina-1, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y el leucotrieno quimioatrayente de neutrófilos B4 (LTB4), entre otros²⁵⁻²⁷. La amplificación de estos marcadores condiciona un desequilibrio de la hemostasia que facilita la aparición de fenómenos trombóticos²⁸.

Aunque la trombosis venosa profunda (TVP) suele ser dos veces más frecuente que la TEP en la población general²⁹, la TEP es la presentación clínica más frecuente en los pacientes con EPOC³⁰. Este hallazgo podría deberse a un sesgo diagnóstico, ya que la presencia de síntomas respiratorios asociados a la EPOC podría aumentar la solicitud de angiotomografía computarizada (**angioTC**) de tórax (versus ecografía de compresión de miembros inferiores). Sin embargo, esta hipótesis no se sustenta por los estudios de autopsia, que han encontrado una prevalencia elevada de TEP no diagnosticadas en pacientes que fallecieron por una agudización de EPOC^{31,32}.

Además, los antecedentes de EPOC empeoran el pronóstico a corto plazo de los pacientes con diagnóstico de TEP aguda sintomática. De hecho, la enfermedad pulmonar crónica es una de las variables incluidas en las escalas pronósticas *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* y su versión simplificada (**PESIs**), que se utilizan para identificar a pacientes con TEP de riesgo bajo (que podrían

beneficiarse de un alta precoz o incluso del tratamiento ambulatorio de su enfermedad) (**Tabla 1**)³³.

Tabla 1. Escala PESI y escala PESI simplificada (adaptado de ³³).

Parámetro	Escala PESI	Escala PESI simplificada
Edad	Edad en años	1 punto (si edad > 80 años)
Sexo masculino	+ 10 puntos	-
Cáncer	+ 30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+ 10 puntos	
Enfermedad pulmonar crónica	+ 10 puntos	1 punto
Frecuencia cardiaca ≥ 110 lpm	+ 20 puntos	1 punto
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	+ 30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+ 20 puntos	-
Temperatura > 36°C	+ 20 puntos	-
Alteración del estado mental	+ 60 puntos	-
Saturación de oxígeno < 90%	+ 20 puntos	1 punto
Estratificación del riesgo^a		
	Clase I: ≤ 65 puntos Muy bajo riesgo de mortalidad a los 30 días (0-1,6%)	0 puntos = riesgo de mortalidad a los 30 días: 1,0 % (IC 95% 0,0 – 2,1%)
	Clase II: 66-85 puntos Bajo riesgo de mortalidad (1,7 – 3,5%)	
	Clase III: 86 – 105 puntos Moderado riesgo de mortalidad (3,2 – 7,1%)	≥ 1 punto(s) = riesgo de mortalidad a los 30 días: 10,9 % (IC 95% 8,5 – 13,2%)
	Clase IV: 106 – 125 puntos Elevado riesgo de mortalidad (4,0 – 11,4%)	
	Clase V: > 125 puntos Muy elevado riesgo de mortalidad (10,0 – 24,5%)	

^aBasado en la suma de puntos

Abreviaturas: lpm, latidos por minuto; rpm, respiraciones por minuto; IC, intervalo de confianza.

Finalmente, la TEP puede ser la causa del empeoramiento clínico de los pacientes con EPOC y varias revisiones sistemáticas y metanálisis han evaluado la prevalencia de TEP en pacientes que requieren ingreso hospitalario por una agudización de su EPOC.

1.4. La ETEV como causa de agudización de EPOC

Varios estudios clínicos han evaluado la prevalencia de TVP en pacientes ingresados por agudización de EPOC³⁴⁻³⁸. Sin embargo, la validez de los resultados se ve limitada por el tamaño muestral y las técnicas de diagnóstico empleadas. Prescott et al.³⁴ realizaron una venografía de contraste y exploraciones con 125 I-Fibrinógeno en los 7 días posteriores al ingreso hospitalario de un grupo de 45 pacientes encamados por agudización de EPOC, y encontraron una tasa de TVP del 8,9% (en ausencia de profilaxis farmacológica y mecánica). En el estudio de Winter et al.³⁵, un grupo de 29 pacientes ingresados por agudización de EPOC se sometió a marcaje de plaquetas autólogas con indio-111 entre 4 y 13 días después del ingreso hospitalario y se objetivó una tasa de TVP del 44,8%. Todos los pacientes permanecieron en reposo desde el ingreso y no recibieron profilaxis antitrombótica.

El estudio mayor realizado hasta la fecha incluyó 196 pacientes con diagnóstico de EPOC grave, que se encontraban ingresados en una unidad de cuidados intensivos respiratorios por agudización de EPOC³⁶. Los autores encontraron una tasa de TVP del 10,7% diagnosticada mediante ecografía, la mayoría de ellas (85%) asintomáticas. No se observaron diferencias en cuanto a la gravedad de la EPOC en ambos grupos (con o sin TVP). Este estudio excluyó a los pacientes con EPOC que presentaban neoplasias activas, insuficiencia cardiaca concomitante o antecedentes de ETEV, por lo que la tasa real de TVP podría haber sido infraestimada.

En los últimos años se han publicado varios estudios y metanálisis que han evaluado la prevalencia de TEP en pacientes hospitalizados por agudización de EPOC. Sin embargo, los resultados han sido dispares debido a diferencias en el diseño, tamaño muestral, ámbito y criterios de inclusión y exclusión utilizados.

Tillie-Leblond et al.³⁷ realizaron una angioTC de tórax a 197 pacientes consecutivos con una agudización grave de su EPOC, y diagnosticaron una TEP en 86 pacientes (25%). La TEP fue central en 20 pacientes (46%), segmentaria en 21 pacientes (49%) y subsegmentaria aislada en 2 pacientes (5%). Sin embargo, este estudio se realizó en un grupo de pacientes altamente seleccionados con sospecha clínica de TEP. Otros estudios han encontrado prevalencias menores de TEP. Rutschmann et al.³⁸ realizaron un estudio observacional en el Servicio de Urgencias de dos hospitales universitarios en Ginebra y Lausanne (Suiza). Incluyeron pacientes consecutivos ingresados por agudización de EPOC de moderada a muy grave. Evaluaron la prevalencia de TEP mediante un algoritmo estandarizado que incluía la determinación de dímero D, la ecografía de miembros inferiores y la angioTC de tórax. La prevalencia de TEP fue del 3,3%: 6,3% (3 de 48 pacientes) en el grupo con sospecha de TEP, y 1,3% (1 de 75 pacientes) en el grupo sin sospecha de TEP.

Se han publicado varias revisiones sistemáticas y metanálisis que han evaluado la prevalencia de TEP en pacientes ingresados por agudización de EPOC^{39,40}. En un metanálisis que incluyó 5 estudios con 550 pacientes, la prevalencia de TEP fue del 19,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,7%- 33,0%)³⁹. En

el análisis de subgrupos, la prevalencia fue mayor en los pacientes hospitalizados (24,7%) que en los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias (3,3%). Un metanálisis más reciente que incluyó 7 estudios y 880 pacientes con agudización de EPOC de causa desconocida mostró una prevalencia de TEP del 16,1% (IC del 95%, 8,3%-25,8%)⁴⁰.

El estudio multicéntrico PEP⁴¹ evaluó la prevalencia de TEP en pacientes hospitalizados por agudización de EPOC. Los investigadores usaron un algoritmo diagnóstico basado en la escala de Ginebra, la determinación de dímero D, la ecografía de miembros inferiores y la angioTC de tórax. El evento primario fue el diagnóstico de TEP en las primeras 48 horas después de la inclusión en el estudio. Los eventos secundarios incluyeron la TEP, cualquier ETEV y la mortalidad por cualquier causa en los primeros 3 meses de seguimiento entre los pacientes sin un diagnóstico inicial de TEP. El estudio incluyó 740 pacientes (edad media, 68,2 años; 274 mujeres [37,0%]) y se diagnosticó una TEP en 44 pacientes (5,9%; IC del 95%, 4,5%-7,9%). La TEP fue central o lobar en 15 pacientes (34%) y se asoció a TVP en 27 pacientes (50%). Entre los 670 pacientes sin ETEV en el momento de la inclusión en el estudio y que no recibieron tratamiento anticoagulante, hubo 5 TEP (0,7%; IC del 95%, 0,3%-1,7%) durante el seguimiento, incluyendo 3 fallecimientos por la propia TEP. La prevalencia de ETEV fue del 11,7% (IC del 95%, 8,6%-15,9%) en los pacientes con sospecha inicial de TEP ($n = 299$) y del 4,3% (IC del 95, 2,8%-6,6%) entre los pacientes sin sospecha ($n = 441$). En resumen, comparado con los metanálisis previos, el estudio PEP encontró una prevalencia menor de TEP entre los pacientes ingresados por agudización de EPOC.

Particularmente entre los pacientes sin sospecha clínica, la prevalencia de TEP fue solo del 3,2% (IC del 95%, 1,9%-5,3%).

Algunos estudios han sugerido que un porcentaje de las TEP diagnosticadas mediante angioTC de tórax no tienen significación clínica para los pacientes. Anderson et al. aleatorizaron a pacientes con sospecha de TEP a una angioTC de tórax o a una gammagrafía ventilación/perfusión (**V/Q**)⁴². Aunque la angioTC diagnosticó aproximadamente un 30% más de TEP que la gammagrafía V/Q, las recurrencias trombóticas y la mortalidad de los pacientes que no fueron anticoagulados por un resultado negativo de la prueba de imagen no fueron diferentes entre los dos brazos. Este hecho tiene consecuencias prácticas importantes. En primer lugar, un porcentaje de pacientes podrían recibir tratamiento anticoagulante de forma innecesaria. Aproximadamente un 2% de los pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante para la TEP sufren complicaciones hemorrágicas mayores que pueden ser amenazantes para la vida^{43,44}. En segundo lugar, la hospitalización por la propia TEP, el tratamiento anticoagulante y sus posibles complicaciones aumentarían significativamente el uso de recursos sanitarios.

Por tanto, es necesario conocer si la búsqueda activa de la TEP es una estrategia eficaz y segura (con beneficio clínico neto) en pacientes hospitalizados por agudización de EPOC.

1.5. Diagnóstico de la TEP en pacientes con agudización de EPOC

Hasta la fecha, no existen pruebas aisladas suficientemente sensibles o específicas para descartar o confirmar la presencia de TEP en pacientes con agudización de EPOC. Por este motivo, el diagnóstico de la TEP se realiza mediante la combinación de la probabilidad clínica, los resultados del dímero D y las pruebas torácicas de imagen.

La evaluación estandarizada, mediante reglas de predicción de la probabilidad clínica, clasifica a los pacientes en categorías con prevalencia de TEP distinta (aproximadamente 10% para probabilidad baja, 25% para probabilidad intermedia y > 60% para probabilidad alta) y facilita la interpretación de las demás pruebas diagnósticas⁴⁵⁻⁴⁹. Las escalas de predicción clínica más utilizadas y validadas son la escala de Wells⁵⁰ (o su versión simplificada) (**Tabla 2**) y la escala revisada de Ginebra⁵¹ (**Tabla 3**).

Tabla 2. Escala de Wells y escala de Wells revisada (adaptado de ³³).

Variables	Puntos de la regla de decisión clínica	
	Versión original	Versión simplificada
Antecedente de TEP o TVP	1,5	1
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	1,5	1
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que la TEP	3	1
Probabilidad clínica		
Puntuación de tres niveles		
Baja	0-1	-
Media	2-6	-
Alta	≥ 7	-
Puntuación de dos niveles		
TEP poco probable	0-4	0-1
TEP probable	≥ 5	≥ 2

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; TVP, trombosis venosa profunda; lpm, latidos por minuto.

Tabla 3. Escala de Ginebra revisada (adaptado de ³³).

Variables	Puntos de la regla de decisión clínica	
	Versión original	Versión simplificada
Antecedente de TEP o TVP	3	1
Frecuencia cardiaca		
75-94 lpm	3	1
> 95 lpm	5	2
Cirugía o fractura en el mes previo	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Dolor unilateral en EEII	3	1
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4	1
Edad > 65 años	1	1
Probabilidad clínica		
Puntuación de tres niveles		
Baja	0-3	0-1
Media	4-10	2-4
Alta	≥ 10	≥ 5
Puntuación de dos niveles		
TEP poco probable	0-5	0-2
TEP probable	≥ 6	≥ 3

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; TVP, trombosis venosa profunda; lpm, latidos por minuto; EEII, extremidades inferiores.

No obstante, en pacientes con EPOC y sospecha de TEP el rendimiento de estas escalas clínicas podría ser menor que en la población general⁵²⁻⁵⁴. Furcada et al. analizaron la sensibilidad y especificidad de las escalas de Wells y Ginebra en una población de 168 pacientes ingresados por agudización de EPOC y sospecha de TEP, mediante el uso sistemático de la angioTC de tórax⁵². Al considerar un punto de corte de la escala de Wells superior a cuatro, la sensibilidad y la especificidad fueron del 24% y del 90%, respectivamente. Por otro lado, el punto de corte más utilizado para la escala de Ginebra simplificada (tres o más puntos) tuvo una sensibilidad y especificidad del 59% y del 43%, respectivamente. Gunen et al. encontraron una precisión diagnóstica significativamente mayor para la escala de Wells (área bajo la curva [**AUC**] 0,882; IC del 95 %, 0,819–0,940) que para la de Ginebra (AUC 0,663; IC del 95%, 0,532–0,794), en una población de 138 pacientes ingresados por agudización de EPOC⁵³.

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo, que se genera cuando ésta es proteolizada por la plasmina. Es una prueba de alta sensibilidad pero de baja especificidad para el diagnóstico de la TEP, ya que su elevación se asocia también a otras situaciones clínicas como la edad avanzada⁵⁴, infección⁵⁵, cáncer^{56,57}, embarazo^{58,59} o ingreso hospitalario⁶⁰. En pacientes con probabilidad baja o intermedia de TEP, un valor normal de dímero D (i.e., < 500 ng/mL) excluye la TEP con seguridad⁶¹. Con el fin de reducir la solicitud de pruebas de imagen (i.e., resultados falsos positivos del punto de corte fijo del dímero D), en los últimos años se han evaluado nuevas estrategias para el diagnóstico de la TEP basadas en el uso de puntos de corte de dímero

D ajustados. La primera consiste en el uso de un punto de corte ajustado a la edad (edad multiplicada por 10) en pacientes de más de 50 años⁶². La segunda (estrategia YEARS) consiste en el uso de un punto de corte de dímero D de 1.000 ng/mL en pacientes sin ninguno de los criterios siguientes: 1) síntomas o signos de TVP, 2) hemoptisis y 3) TEP como diagnóstico más probable; y de un punto de corte de 500 ng/mL en caso de presentar uno o más de los criterios anteriores⁶³. La tercera consiste en el uso de un punto de corte de dímero D de 1.000 ng/mL en pacientes con probabilidad clínica baja de TEP (según la escala de Wells); y de 500 ng/mL en aquellos con probabilidad clínica moderada⁶⁴. En la población general con sospecha de TEP, estas estrategias presentan tasas de fracaso similares o inferiores a la estrategia clásica, y una eficiencia (pacientes en los que se evita la realización de pruebas de imagen) mayor⁶⁵. Sin embargo, no se ha aclarado completamente la seguridad y eficiencia de estas estrategias en pacientes con EPOC y sospecha de TEP. Varios estudios demuestran que los niveles de dímero D son más altos en pacientes con agudización de EPOC que en la población general, incluso en ausencia de TEP^{66,67}.

Todo ello obliga a evaluar las nuevas estrategias para el punto de corte del dímero D en pacientes con agudización de EPOC y sospecha de TEP.

La angioTC de tórax multidetector se ha convertido en la prueba de imagen de elección (sobre la gammagrafía V/Q) para la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP⁶⁸⁻⁷⁰. El estudio prospectivo PIOPED II, que incluyó 824 pacientes con sospecha de TEP, encontró una sensibilidad y especificidad de la

angioTC del 83% y del 96%, respectivamente. En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia de TEP, el valor predictivo negativo (**VPN**) de una angioTC negativa fue del 96% y 89% respectivamente, pero se redujo al 60% cuando la probabilidad clínica era alta. Por el contrario, el valor predictivo positivo (**VPP**) de una angioTC positiva fue alto en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta (92% y 96%, respectivamente), pero bajó al 58% en pacientes con probabilidad clínica baja⁷¹. En los pacientes con EPOC y sospecha de TEP, se incrementa el porcentaje de gammagrafías V/Q indeterminadas respecto a la población general con sospecha de TEP⁷²⁻⁷⁴, por lo que la angioTC de tórax es la prueba de imagen de elección. Además, la angioTC permite visualizar el parénquima pulmonar y podría identificar diagnósticos alternativos a la TEP responsables de la sintomatología del paciente (ej., infección, insuficiencia cardiaca, otros)⁷².

Por tanto, resulta crucial conocer si la realización rutinaria de una angioTC de tórax a pacientes que requieren hospitalización por una agudización de EPOC podría mejorar el diagnóstico etiológico y la supervivencia de estos pacientes.

2. HIPÓTESIS

Las hipótesis de la presente tesis doctoral son:

2.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL

- La búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón mejora el pronóstico de los pacientes con agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

2.2. HIPÓTESIS OPERATIVA

- La búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón en los pacientes con agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario reducirá del 40% al 30% (reducción relativa del 25%) un evento clínico compuesto de mortalidad por cualquier causa, recurrencia trombótica no fatal o reingreso de causa respiratoria en los primeros 90 días después de la aleatorización.

3. OBJETIVOS

Podemos resumir nuestros objetivos en los siguientes puntos:

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia y seguridad de la búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón en los pacientes con agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar el punto de corte de dímero D óptimo para descartar la tromboembolia de pulmón en los pacientes con agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario.
- Evaluar el porcentaje (y tipo de diagnósticos) identificados en la tomografía computarizada (**TC**) de tórax realizada a los pacientes con agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario.
- Evaluar el significado pronóstico de la presencia de un diagnóstico específico identificado en la TC de tórax realizada a los pacientes con agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

4. RESULTADOS

4.1. RESUMEN DEL ARTÍCULO 1

Título: Ensayo clínico sobre el efecto de la búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón en pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

Importancia: La búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón en pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario podría mejorar su pronóstico.

Objetivo: Comparar el manejo habitual con el manejo habitual más la búsqueda activa de la TEP en pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

Diseño y participantes: Ensayo clínico aleatorizado realizado en 18 hospitales españoles. Se aleatorizaron 746 pacientes entre septiembre de 2014 y julio de 2020.

Intervenciones: Manejo habitual ($n = 367$) versus manejo habitual más la búsqueda activa de la TEP (dímero D y, si positivo, TC de tórax) ($n = 370$).

Eventos: El evento primario de resultado estuvo compuesto de recurrencia trombótica no fatal, reingreso por EPOC o muerte en los primeros 90 días después de la aleatorización.

Resultados: De los 746 pacientes aleatorizados, 737 (98,8%) completaron el estudio (edad media, 70 años; 26% mujeres). El evento primario ocurrió en 110 pacientes (29,7%) en el grupo intervención y en 107 pacientes (29,2%) en el grupo control (diferencia absoluta de riesgo, 0,5% [IC del 95%, -6,2% a 7,3%]; riesgo relativo, 1,0 [IC del 95%, 0,8 a 1,3]; P =0,86). No hubo diferencias significativas en la proporción de recurrencias trombóticas entre los dos grupos (0,5% vs 2,5%; diferencia de riesgo, -2,0% [IC del 95%, -4,3% a 0,1%]). Durante los primeros 90 días, el 25,4% de los pacientes en el grupo intervención y el 22,9% en el grupo control reingresaron por EPOC (diferencia de riesgo, 2,5% [IC del 95%, -3,9% a 8,9%]). Falleció el 6,2% de los pacientes en el grupo intervención y el 7,9% en el grupo control (diferencia de riesgo, - 1,7% [IC del 95%, -5,7% a 2,3%]). Se produjo un sangrado mayor en 3 pacientes (0,8%) del grupo intervención y en 3 pacientes (0,8%) del grupo control (diferencia de riesgo, 0% [IC del 95%, -1,9% a 1,8%]; P =0,99). La mediana de hospitalización en el grupo de intervención fue de 6 días (rango intercuartílico, 4 a 9) y de 6 días (rango intercuartílico, 4 a 8) en el grupo control. La proporción de pacientes que sufrió un sangrado no mayor clínicamente relevante (0,3% vs 0,3%) o un evento adverso grave (4,9% vs 4,9%) no fue diferente en los dos grupos.

Conclusiones: En pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario, la búsqueda activa de la TEP añadida al manejo habitual, comparada con el manejo habitual, no mejoró el pronóstico de los pacientes. El ensayo podría no haber tenido potencia estadística para evaluar diferencias entre cada uno de los componentes del evento primario de resultado.

Registro: Financiado por el Instituto de Salud Carlos III; ClinicalTrials.gov, NCT0223863

ARTÍCULO 1

Research

JAMA | Original Investigation

Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation A Randomized Clinical Trial

David Jiménez, MD, PhD; Alvar Agustí, MD, PhD; Eva Tabernero, MD; Luis Jara-Palomares, MD, PhD; Ascensión Hernando, MD, PhD; Pedro Ruiz-Artacho, MD, PhD; Gregorio Pérez-Peña, MD, PhD; Agustina Rivas-Guerrero, MD; María Jesús Rodríguez-Nieto, MD, PhD; Aitor Ballaz, MD; Ramón Agüero, MD; Sonia Jiménez, MD; Myriam Calle-Rubio, MD, PhD; Raquel López-Reyes, MD; Pedro Marcos-Rodríguez, MD; Deisy Barrios, MD, PhD; Carmen Rodríguez, MD; Alfonso Muriel, PhD; Laurent Bertoletti, MD, PhD; Francis Couturaud, MD, PhD; Menno Huisman, MD, PhD; José Luis Lobo, MD; Roger D. Yusen, MD; Behnood Bikdelli, MD, MS; Manuel Monreal, MD, PhD; Remedios Otero, MD, PhD; for the SLICE Trial Group

IMPORTANCE Active search for pulmonary embolism (PE) may improve outcomes in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

OBJECTIVE To compare usual care plus an active strategy for diagnosing PE with usual care alone in patients hospitalized for COPD exacerbation.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Randomized clinical trial conducted across 18 hospitals in Spain. A total of 746 patients were randomized from September 2014 to July 2020 (final follow-up was November 2020).

INTERVENTIONS Usual care plus an active strategy for diagnosing PE (D-dimer testing and, if positive, computed tomography pulmonary angiogram) ($n = 370$) vs usual care ($n = 367$).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was a composite of nonfatal symptomatic venous thromboembolism (VTE), readmission for COPD, or death within 90 days after randomization. There were 4 secondary outcomes, including nonfatal new or recurrent VTE, readmission for COPD, and death from any cause within 90 days. Adverse events were also collected.

RESULTS Among the 746 patients who were randomized, 737 (98.8%) completed the trial (mean age, 70 years; 195 [26%] women). The primary outcome occurred in 110 patients (29.7%) in the intervention group and 107 patients (29.2%) in the control group (absolute risk difference, 0.5% [95% CI, -6.2% to 7.3%]; relative risk, 1.02 [95% CI, 0.82-1.28]; $P = .86$). Nonfatal new or recurrent VTE was not significantly different in the 2 groups (0.5% vs 2.5%; risk difference, -2.0% [95% CI, -4.3% to 0.1%]). By day 90, a total of 94 patients (25.4%) in the intervention group and 84 (22.9%) in the control group had been readmitted for exacerbation of COPD (risk difference, 2.5% [95% CI, -3.9% to 8.9%]). Death from any cause occurred in 23 patients (6.2%) in the intervention group and 29 (7.9%) in the control group (risk difference, -1.7% [95% CI, -5.7% to 2.3%]). Major bleeding occurred in 3 patients (0.8%) in the intervention group and 3 patients (0.8%) in the control group (risk difference, 0% [95% CI, -1.9% to 1.8%]; $P = .99$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among patients hospitalized for an exacerbation of COPD, the addition of an active strategy for the diagnosis of PE to usual care, compared with usual care alone, did not significantly improve a composite health outcome. The study may not have had adequate power to assess individual components of the composite outcome.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02238639

+ Supplemental content

+ CME Quiz at [jamacmelookup.com](#) and CME Questions page 1323

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Group Information: The SLICE Trial Group members appear in Supplement 4.

Corresponding Author: David Jiménez, MD, PhD, Respiratory Department and Medicine Department, Ramón y Cajal Hospital, IRYCIS and Alcalá University, CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Colmenar Rd, Km. 9,100, 28034 Madrid, Spain (djimenez.hrc@gmail.com).

JAMA. 2021;326(13):1277-1285. doi:10.1001/jama.2021.14846

© 2021 American Medical Association. All rights reserved.

1277

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide and is associated with a huge economic burden for the health care system.^{1,2} Patients may have exacerbations of COPD, defined as acute worsening of respiratory symptoms that results in additional therapy,^{3,4} drives disease progression, and is associated with mortality.⁵ Common triggers of exacerbations include infections, air pollution, and noninfectious factors,⁶ although other clinical conditions may mimic the symptoms of exacerbation of COPD.⁷

Pulmonary embolism (PE) is reported to be prevalent in patients with exacerbation of COPD.^{8–11} Because the diagnosis of PE based on clinical suspicion is not sufficiently accurate and computed tomography pulmonary angiogram (CTPA) is readily available at emergency departments, its use has significantly increased over the past 5 years in the US.¹² CTPA is a time-consuming and burdensome investigation associated with radiation exposure, contrast reactions, and high cost. In addition, the need for an active detection strategy for PE needs to be balanced against the risk of exposing additional patients to anticoagulation,¹³ because the diagnosis may not always have clinical significance (ie, subsegmental PE).¹⁴ Although observational studies and meta-analyses have assessed the prevalence of PE among patients who have exacerbations of COPD, to our knowledge, no clinical trials have evaluated whether an active search for PE might improve clinical outcomes.

The objective of the Significance of Pulmonary Embolism in COPD Exacerbations (SLICE) trial was to compare health outcomes in patients with exacerbations of COPD who required hospital admission and were randomized to undergo an active search for PE with the use of D-dimer test and CTPA or to receive usual care.

Methods

Trial Design and Oversight

This multicenter, open-label, randomized clinical trial was conducted from September 2014 through July 2020 in accordance with a previously published protocol,¹⁵ which is provided in *Supplement 1*. The statistical analysis plan is provided in *Supplement 2*. The institutional review board at each of the participating sites approved the protocol, and each patient provided written informed consent.

Trial Sites and Patient Population

The trial was conducted in 18 academic hospitals across Spain. Patients were eligible for inclusion if they had a diagnosis of COPD and were hospitalized for an exacerbation. Patients were excluded if PE was the initial clinical suspicion (no suspicion of PE was defined as a patient in whom the physician-in-charge would not have examined for PE outside the study) or if they were pregnant; had a contraindication to CTPA; had a diagnosis of pneumonia, pneumothorax, or lower respiratory tract infection; or needed invasive mechanical ventilation at the time of hospital admission. Complete lists of inclusion and exclusion criteria are provided in eTables 1 and 2 in *Supplement 3*.

Key Points

Question Does an active search for pulmonary embolism (PE) improve outcomes in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?

Findings This multicenter randomized clinical trial included 746 patients who required hospitalization for exacerbation of COPD and were randomized to receive usual care plus an active strategy for diagnosing PE or usual care alone. The primary outcome (a composite of nonfatal symptomatic venous thromboembolism, readmission for COPD, or death within 90 days after randomization) occurred in 29.7% of patients in the intervention group vs 29.2% in the control group, a difference that was not statistically significant.

Meaning Among patients hospitalized for an exacerbation of COPD, addition of an active diagnostic strategy for PE to usual care compared with usual care alone did not improve a composite set of health outcomes.

Randomization

Eligible patients were randomized in a 1:1 ratio to undergo usual care plus an active search for PE (intervention group) or usual care alone (control group). The permuted block (4 and 6 patients per block) randomization sequence was prepared by a statistician who was not involved in the trial. To minimize randomization bias, we performed randomization concealment with an interactive web-based response system until randomization was finished on the system through a computer. Given the nature of the intervention, clinicians and research personnel were aware of trial group assignments after randomization.

Trial Interventions

All patients received standard clinical management (usual care) for their exacerbation of COPD according to the inpatient clinician's preference and local standards (eFigure 1 in *Supplement 3*). Typically, standard clinical management consisted of the use of supplemental oxygen, short-acting inhaled β_2 agonists and short-acting anticholinergic agents, systemic corticosteroids, antibiotics, and pharmacological thromboprophylaxis.

Patients in the intervention group underwent D-dimer testing within 12 hours after randomization. Cutoff levels for defining elevated D-dimer were established by the department of clinical chemistry at each participating site (eTable 3 in *Supplement 3*). For patients with a negative D-dimer value, a diagnosis of PE was ruled out. For patients with a positive D-dimer value, a CTPA was performed (eTable 4 in *Supplement 3*). CTPA results were categorized as positive for PE if an intraluminal filling defect was seen in subsegmental or more proximal branches and considered negative if no filling defect was observed. Scans were considered technically inadequate only if main or lobar pulmonary vessels were not visualized. Although it was not mandatory, the protocol suggested the use of complete lower limb compression ultrasonography to detect concomitant deep vein thrombosis (DVT) for patients with isolated subsegmental PE.

If the diagnosis of PE was confirmed, patients received anticoagulant treatment according to guideline recommendations: parenteral anticoagulation (ie, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, or fondaparinux) overlapped with and followed by vitamin K antagonists, parenteral anticoagulation followed by dabigatran or edoxaban, or monotherapy with apixaban or rivaroxaban for at least 3 months.

Outcome Measures

The primary outcome was assessed within 90 days after randomization and consisted of the composite of nonfatal new or recurrent symptomatic venous thromboembolism (VTE), readmission for COPD, or death. Secondary outcomes included death from any cause within 90 days after randomization, nonfatal new or recurrent symptomatic VTE within 90 days after randomization, readmission for exacerbation of COPD within 90 days after randomization, and length of hospital stay.

Confirmation of new or recurrent symptomatic PE required symptoms of PE and a new or an extension of a previous intraluminal-filling defect in subsegmental or more proximal branches on CTPA. Confirmation of new or recurrent symptomatic DVT required symptoms of DVT and the following criteria: in the absence of previous DVT investigations at baseline, a noncompressible venous segment on ultrasonography; if there were previous DVT investigations at baseline, abnormal lower limb compression ultrasonography where compression had been normal; or, if previously noncompressible, a substantial increase (>4 mm) in diameter of the thrombus during full compression.

Evaluation of adverse events within 90 days after randomization included major bleeding, clinically relevant nonmajor bleeding, and serious adverse events. Major bleeding was defined according to the guidelines of the International Society of Thrombosis and Hemostasis as acute clinically overt bleeding associated with 1 or more among the following: a decrease in hemoglobin of 2 g/dL or more, a transfusion of 2 or more units of packed red blood cells, bleeding that occurs in at least 1 of the critical sites (intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, or retroperitoneal), bleeding that is fatal (defined as a bleeding event that the central independent committee adjudicate as the primary cause of death or contributing directly to death), and bleeding that necessitates surgical intervention.¹⁶ A bleeding event was classified as a clinically relevant nonmajor bleeding event if it was overt (ie, symptomatic or visualized by examination), did not meet the criteria for major bleeding, required medical attention, or was associated with discomfort for the patient, such as pain or impairment of activities of daily life. Serious adverse events were those that fulfilled 1 or more of the following criteria: fatal, immediately life-threatening, resulted in persistent or significant disability/incapacity, required or prolonged in-patient hospitalization, was a congenital anomaly/birth defect, or any other reason representing a significant hazard comparable to the criteria mentioned above.

A central independent adjudication committee whose members were unaware of treatment randomization adjudicated all suspected events during the study period. Trial visits were scheduled at enrollment and at 7, 30, and 90 days after randomization.

Sample Size Calculation

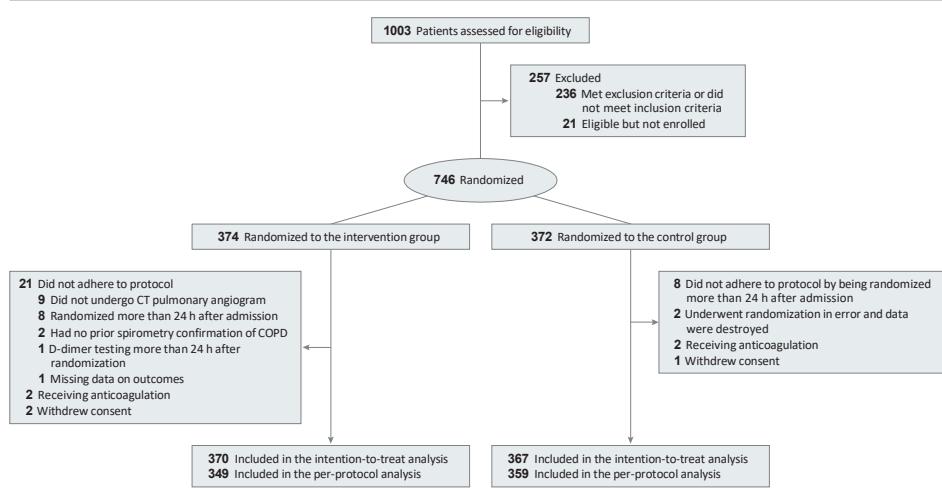
For a prevalence of PE of 10%, the event rate for the primary outcome was calculated to be 40%.^{17,18} An estimated 355 participants were needed in each trial group to detect a 10% absolute reduction in the primary outcome (ie, from 40% to 30%) with 80% power at a 2-sided 5% significance level. The 10% reduction was based on consultation with general practitioners and pulmonologists, who considered this reduction to be clinically important. We initially aimed to enroll 900 patients to compensate for a 25% dropout rate. An interim analysis was conducted after recruitment of 50% of the study population. To preserve an overall type I error rate of .05 for the entire trial, the O'Brien-Fleming-type boundary (α of .005) was used for early trial stoppage.

Statistical Analysis

The characteristics of the patients at baseline are reported as percentages for categorical variables and as mean (SD) and median (IQR) values for continuous variables, as appropriate. All patients who underwent randomization were included in the efficacy and safety analyses according to the treatment group to which they were assigned. In addition, safety analyses were performed among the safety analysis set, which included all patients in the control group and all patients in the intervention group who underwent D-dimer testing. Missing data were not replaced, and analyses included all evaluable patients. Because only 1 patient was lost to follow-up (in the intervention group), sensitivity analyses were performed on the primary and secondary outcomes using worst-case scenario (ie, all participants lost to follow-up had the outcome). The analyses of the primary and secondary outcomes were also replicated in the per-protocol population. In addition, subgroup analyses were carried out according to age, sex, COPD severity, hospital size, and season (Supplement 2).

The primary efficacy and safety outcome data were analyzed by means of a 2-sided χ^2 test of proportions. A post hoc analysis was applied to account for a possible clustering effect at the enrolling site level. For this purpose, a mixed-effect model including site of enrollment as a random effect was performed. In another post hoc analysis, we examined whether an age-adjusted D-dimer cutoff, defined as age (in years) multiplied by 10 in patients 50 years or older, was associated with an increased diagnostic yield of D-dimer in this population. Because of the potential for type I error due to multiple comparisons, findings for analyses of secondary end points should be interpreted as exploratory. Kaplan-Meier survival curves until 90 days after randomization were compared with a log-rank test. The significance threshold was 2-sided at .05. All statistical analyses were performed with the use of the SPSS/PC software package, version 26 (SPSS), and Stata software, version 16.1 (StataCorp).

Figure 1. Flow of Patients in a Study of the Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes



Results

After 450 patients underwent randomization, a predefined interim analysis showed a 3% dropout rate that was lower than anticipated, and the data and safety monitoring board recommended to decrease the sample size to 746 (to account for a 5% dropout rate) and to continue the trial to the end.

Patients

From September 2014 through July 2020, a total of 1003 patients were screened for inclusion in the trial, of whom 746 (74.4%) underwent randomization (Figure 1). Four patients were receiving anticoagulants at the time of randomization, 3 patients withdrew consent to use their data, and 2 underwent randomization in error, which left 370 patients in the intervention group and 367 in the usual care group. Overall, the mean (SD) age was 70.4 (9.9) years, and 195 (26%) patients were women. The demographic and clinical characteristics of the patients at baseline did not differ between the 2 trial groups (Table 1). All patients in the control group and all patients in the intervention group without PE during the initial diagnostic period received at least 1 prophylactic dose of low-molecular-weight heparin.

Trial Interventions

Overall, 369 of 370 patients (99.7%) randomized to the intervention group received a D-dimer test within 12 hours after randomization, and the median (IQR) D-dimer value was 560 (353–1055) ng/mL. Among these 369 patients, 183 (49.6%) had negative D-dimer values and a diagnosis of PE was ruled out. A CTPA was performed in 11 patients (6.0%) with a negative D-dimer value and a segmental PE was diagnosed in 1 patient

(0.5% [95% CI, 0.0%–3.0%]). Although none of these patients had a clinical suspicion of PE at the time of randomization, investigators sped up the trial procedures and ordered a CTPA before being aware of the results of the D-dimer test. Among the 186 patients with a positive D-dimer value, a CTPA was performed in 181 (97.3%). CTPA findings showed PE in 16 patients (8.8% [95% CI, 5.1%–14.0%]): central in 7 patients (43.8%), segmental in 7 patients (43.8%), and multiple subsegmental in 2 patients (12.4%). No patients underwent a compression ultrasonography. Therefore, the prevalence of PE among the 192 patients who underwent a CTPA was 8.9% and the overall rate of PE found in the intervention group during the initial diagnostic period was 17 of 370 patients (4.6% [95% CI, 2.7%–7.3%]). Eleven (65% [95% CI, 38%–86%]) of these patients received low-molecular-weight heparin overlapped with and followed by vitamin K antagonists, 4 (24% [95% CI, 6.8%–50%]) received apixaban, and 2 (12% [95% CI, 1.5%–36%]) received rivaroxaban. None of these patients required fibrinolytic therapy, surgical or percutaneous thrombectomy, or an inferior vena cava filter. CTPA findings that supported an alternative diagnosis were detected in 133 patients (76.0%) (eTable 5 in Supplement 3).

As per protocol, none of the 367 patients in the control group received workups for diagnosis of PE unless a suspicion of this diagnosis arose after randomization. Five patients in the control group underwent a CTPA because of suspicion for PE during the index admission, and PE was confirmed in 3 patients (all nonfatal).

Primary Outcome

At 90 days, 110 patients (29.7%) in the intervention group and 107 (29.2%) in the usual care group experienced the primary composite outcome (absolute risk difference, 0.5% [95% CI,

Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation

Original Investigation Research

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in a Study of the Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation

Characteristic	No. (%)	
	Intervention group (n = 370)	Control group (n = 367)
Age, mean (SD), y	70.2 (9.9)	70.6 (9.9)
Sex		
Men	284 (76.8)	258 (69.7)
Women	86 (23.2)	109 (30.3)
Current smoker	119 (32.2)	111 (30.2)
Pack-years of smoking, mean (SD)	58.8 (27.1) [n = 119]	57.8 (26.6) [n = 111]
COPD exacerbations in the past 12 mo, mean (SD)	1.3 (1.8)	1.4 (1.6)
FEV ₁ after administration of albuterol, mean (SD), % of the predicted normal value	46.2 (18.1)	45.8 (16.3)
COPD		
Very severe: <30% of the predicted normal value	56 (15.1)	58 (15.8)
Severe: 30% to <50% of the predicted normal value	170 (45.9)	162 (44.1)
Moderate: 50% to <80% of the predicted normal value	113 (30.5)	119 (32.4)
Mild: ≥80% of the predicted normal value	29 (7.8)	28 (7.6)
Previous treatment		
Long-acting β-agonist	329 (88.9)	337 (91.8)
Long-acting anticholinergic	313 (84.6)	319 (86.9)
Inhaled corticosteroid	267 (72.2)	277 (75.5)
Risk factors for VTE		
Immobilization ^a	67 (18.1)	66 (18.0)
Sleep apnea	56 (15.1)	55 (15.0)
Congestive heart failure	48 (13.0)	50 (13.6)
Cancer ^b	12 (3.2)	14 (3.8)
History of VTE	10 (2.7)	15 (4.1)
Surgery ^c	1 (0.3)	2 (0.5)
Clinical symptoms and signs at presentation		
Dyspnea	368 (99.5)	367 (100)
Heart rate >100/min	129 (34.9)	135 (36.8)
Increased sputum volume	129 (34.9)	127 (34.6)
Purulent sputum	24 (6.5)	24 (6.5)
Systolic blood pressure <100 mm Hg	12 (3.2)	8 (2.2)
Wells score		
Low clinical probability	163 (44)	162 (44)
Intermediate clinical probability	206 (56)	204 (56)
High clinical probability	1 (0.3)	1 (0.3)
pH	(n = 315)	(n = 326)
<7.35	45 (14)	63 (19)
7.35-7.45	222 (70)	226 (69)
>7.45	49 (16)	37 (11)

(continued)

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in a Study of the Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation (continued)

Characteristic	No. (%)	
	Intervention group (n = 370)	Control group (n = 367)
PaO ₂ , mm Hg		
≥60	161 (51)	148 (45)
50-59	92 (29)	106 (33)
<50	62 (20)	72 (22)
Paco ₂ , mm Hg		
≤45	167 (53)	161 (49)
46-55	81 (26)	74 (23)
>55	67 (21)	91 (28)
Spo ₂ <90%	145 (40) [n = 367]	134 (37) [n = 365]
Admission blood tests		
Creatinine, mean (SD), mg/dL	0.9 (0.3)	0.9 (0.3)
Creatinine >1.5 mg/dL	6 (1.6)	12 (3.3)
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	14.3 (2.1)	14.1 (1.8)
Leukocytes, mean (SD), ×10 ⁹ /L	10.9 (7.1)	10.9 (4.6)
Treatment for exacerbation		
Short-acting inhaled β ₂ -agonists	364 (98)	366 (100)
Short-acting inhaled anticholinergics	370 (100)	365 (99)
Systemic corticosteroids	301 (81)	305 (83)
Antibiotics	249 (67)	270 (74)
Pharmacological thromboembolysis (LMWH)	370 (100)	367 (100)

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; LMWH, low-molecular-weight heparin; VTE, venous thromboembolism.

^a In the previous month.

^b Active or receiving treatment in the past year.

^c Defined as nonsurgical patients who had been immobilized (ie, total bed rest with bathroom privileges) for > 4 days in the month prior to exacerbation of COPD.

–6.2%–7.3%]; relative risk, 1.02 [95% CI, 0.82 to 1.28]; *P* = .86) (Table 2). The hazard ratio for the composite outcome within 90 days after randomization in the intervention group, compared with the usual care group, was 1.0 ([95% CI, 0.8–1.3]; *P* = .82) (Figure 2).

Secondary Outcomes

During the follow-up period, 15 patients (4.1%) in the intervention group and 18 patients (4.9%) in the control group underwent a CTPA because of suspicion for PE. Nonfatal new or recurrent symptomatic venous thromboembolism occurred in 2 patients (0.5%) in the intervention group and in 9 patients (2.5%) in the control group (risk difference, –2.0% [95% CI, –4.3%–0.1%]; relative risk, 0.22 [95% CI, 0.05–1.01]) (Table 2; eFigure 2 and eFigure 3 in Supplement 3). All thrombotic events were PEs (2 lobar in the intervention group and 1 central, 4 lobar, and 4 segmental in the control group). There was no evidence of a significant between-group difference in readmissions for an exacerbation of COPD: 94 of 370 patients (25.4%)

Research

Original Investigation

Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation

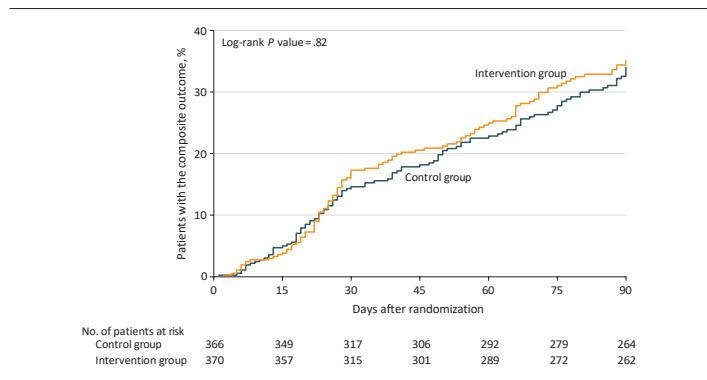
Table 2. Outcomes in a Study of the Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation

Outcome	No. (%) Intervention (n = 370)	Control (n = 367)	Absolute difference (95% CI), %	Relative risk (95% CI)	P value
Primary outcome					
Composite of nonfatal new or recurrent symptomatic VTE, readmission for exacerbation of COPD, or death from any cause	110 (29.7)	107 (29.2)	0.5 (-6.2 to 7.3)	1.02 (0.82 to 1.28)	.86
Secondary outcomes					
Nonfatal new or recurrent symptomatic VTE	2 (0.5)	9 (2.5)	-2.0 (-4.3 to 0.1)	0.22 (0.05 to 1.01)	
Nonfatal new or recurrent DVT	0	0			
Nonfatal new or recurrent PE	2	9			
Readmission for exacerbation of COPD	94 (25.4)	84 (22.9)	2.5 (-3.9 to 8.9)	1.11 (0.86 to 1.43)	
Death from any cause	23 (6.2)	29 (7.9)	-1.7 (-5.7 to 2.3)	0.79 (0.46 to 1.43)	
Time to discharge, median (IQR), d	6.0 (4.0-9.0)	6.0 (4.0-8.0)		0.68 (-0.29 to 1.66) ^a	
Adverse events					
Major bleeding	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (-1.9 to 1.8)	0.99 (0.20 to 4.88)	.99
Clinically relevant nonmajor bleeding	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (-1.5 to 1.5)	0.99 (0.06 to 15.80)	
Serious adverse events	18 (4.9)	18 (4.9)	0 (-3.5 to 3.4)	0.99 (0.53 to 1.88)	

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

^a Difference (intervention minus control) is shown for mean values.

Figure 2. Composite Outcome in a Study of the Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes



The median (IQR) observation time was 90 (70-90) days for the intervention group and 90 (76-90) days for the control group.

in the intervention group and 84 of 367 patients (22.9%) in the usual care group (risk difference, 2.5% [95% CI, -3.9%-8.9%]; relative risk, 1.11 [95% CI, 0.86-1.43]) (Table 2; eFigure 2 and eFigure 3 in *Supplement 3*). At 90 days, 23 patients (6.2%) in the intervention group and 29 (7.9%) in the control group died (risk difference, -1.7% [95% CI, -5.7%-2.3%]; relative risk, 0.79 [95% CI, 0.46-1.33]) (Table 2; eFigure 2 and eFigure 3 in *Supplement 3*). COPD was the most common cause of death in the 2 groups (eTable 6 in *Supplement 3*). The median (IQR) duration of hospitalization among patients was 6 (4-9) days in the intervention group and 6 (4-8) days in the control group.

Secondary and Subgroup Analyses

The results, with respect to the intervention effect, were consistent in safety and sensitivity analyses and in analyses of the per-protocol cohort (eTable 7 in *Supplement 3*). Further, findings were similar across the prespecified subgroups (eFigure 4 in *Supplement 3*). The estimate of the intervention effect for the primary outcome did not change when a post hoc mixed-effect model, including site of enrollment as random effect, was performed (odds ratio, 1.02 [95% CI, 0.74-1.40]). In a post hoc sensitivity analysis that used an age-adjusted D-dimer cutoff, 51 of 181 patients were reclassified into the

group with negative D-dimer values. Therefore, the use of the age-adjusted cutoff resulted in a 13.8% absolute increase in the percentage of negative D-dimer test results. One of the patients with a negative age-adjusted D-dimer result had a segmental PE.

Adverse Events

Major bleeding occurred in 3 of 370 patients (0.8%) in the intervention group and in 3 of 367 (0.8%) in the usual care group (risk difference, 0.0% [95% CI, -1.9% to 1.8%]; relative risk, 1.0 [95% CI, 0.2-4.9]; $P = .99$). There were no fatal bleeding episodes in the intervention group and 1 in the usual care group. The sites of major bleeding in the groups are reported in eTable 8 in *Supplement 3*. Clinically relevant nonmajor bleeding occurred in 1 patient (0.3%) in the intervention group and in 1 patient (0.3%) in the usual care group (risk difference, 0% [95% CI, -1.5% to 1.5%]; relative risk, 1.0 [95% CI, 0.1 to 15.8]). The percentages of patients experiencing serious adverse events were not significantly different in the two groups: 4.9% in the intervention group and 4.9% in the usual care group (risk difference, 0% [95% CI, -3.5% to 3.4%]; relative risk, 1.0 [95% CI, 0.5 to 1.9]).

Discussion

This multicenter randomized trial involving patients who required hospitalization for exacerbations of COPD showed that an active strategy for the diagnosis of PE (D-dimer testing and, if positive, CTPA) did not result in a lower percentage of patients having the composite outcome of nonfatal new or recurrent VTE, readmission for COPD, or death within 90 days after randomization. The lack of effect was observed using the complete data set with a low dropout rate, and it was supported by sensitivity and subgroup analyses.

The frequency of PE in the intervention group in this trial was similar to that in a previous study in which 3.3% of patients admitted to the emergency departments of 2 academic teaching hospitals for acute exacerbation of moderate to very severe COPD had concurrent PE¹⁰ and lower than in a previous study in which the prevalence of PE detected via CT in 197 patients with COPD who were admitted to the hospital for severe exacerbation of unknown origin was 22%.⁹ Study design, setting, and patient selection might account for the difference in PE prevalence between the study by Tillie-Leblond et al⁹ and the current trial. The former was a single-center prospective study that was conducted in a large referral inpatient respiratory department. Therefore, it might not be representative of the patients treated by emergency physicians in general hospitals. Moreover, patients with COPD and an initial suspicion of PE were not excluded from the study, which potentially led to the selective enrollment of patients with a higher probability of PE and a high cancer rate of 29%. In addition, a 2021 cross-sectional study showed a very similar 4.3% prevalence of PE among patients who required hospitalization for exacerbation of COPD in whom PE was not suspected.¹⁹

Because one of the exclusion criteria in this trial was an initial clinical suspicion of PE, enrolled patients did not have

high clinical probability of PE and pretest clinical probability assessment was deemed unnecessary in the diagnostic pathway. Accordingly, and because of its very high negative predictive value among patients with a low or intermediate clinical pretest probability,²⁰ the study chose to include D-dimer testing as the initial step. In the intervention group, half of the patients had PE ruled out by a D-dimer level lower than the predetermined cutoff value, with a low likelihood of subsequent symptomatic PE. Therefore, considering PE to be ruled out in patients with exacerbations of COPD who have a negative D-dimer test result seems appropriate. Although previous studies have shown that a D-dimer cutoff adjusted to patients' age might increase the clinical usefulness without compromising safety,^{21,22} the trial used a fixed D-dimer cutoff. A post hoc sensitivity analysis showed that the use of an age-adjusted D-dimer cutoff resulted in a 14% absolute increase in the percentage of negative D-dimer test results in the intervention group with a very low 90-day VTE risk.

Episodes of new or recurrent VTE and death (which were components of the primary outcome) were numerically lower in the intervention group, and the results could not rule out an absolute decrease of 4.3% in new or recurrent VTE and 5.7% in new or recurrent mortality. All recurrences that were diagnosed in the follow-up period were PEs. This result is not unexpected, because patients with COPD and acute symptomatic VTE present more frequently with PE than with DVT, and those with a history of PE are at increased risk for recurrent PE (vs DVT).^{23,24}

Although the trial showed that an active strategy for the diagnosis of PE was not beneficial, some clinicians use CTPA to detect potential alternative diagnoses. Similar to previous studies, CTPA identified an alternative diagnosis in a large proportion of patients in the study.²⁵ However, the alternative diagnosis had therapeutic consequences in only 23% of the patients, and specific treatments did not result in improvement in patient outcomes.

The strength of the study is that it was set in routine practice in a large, representative, mixed sample of hospitals to enhance generalizability. It was large enough study to provide estimates with reasonable precision in the overall study population. Although the patients and clinicians could not be blinded, the trial used central, blind adjudication of outcomes. Very few patients were lost to follow-up, allowing the intention-to-treat principle to be met.

Limitations

This study has several limitations. First, the observed frequency of PE in the intervention group was lower than expected, and the results do not rule out the possibility of a clinically important treatment effect. However, the trial was designed on the premise that a sizable protective effect would be needed to justify the costs and risks of a CTPA. In addition, the trial was not powered to show a possible favorable difference in new or recurrent VTE or all-cause mortality, which would have required a very large sample size. Second, because the study had an open-label design, there is potential for diagnostic suspicion bias, in which clinicians more often suspect a new (or recurrent) VTE event if the patient has not

undergone a CTPA.²⁶ Nonetheless, the absolute number of patients with suspected recurrence was low and not significantly different in the 2 groups. Third, the findings in the study population might not apply to other patients with COPD. However, the inclusion and exclusion criteria were intended to be consistent with the pattern of patients admitted to the hospital with exacerbations of COPD. Fourth, the inclusion of readmission for COPD in the composite outcome might be questioned because it is less clinically important than VTE or death. Because some of these readmissions might be secondary to PE, and ordering a CTPA for every readmitted patient was deemed infeasible, it was felt to be justified to including these events

in the composite to ascertain the effect of the intervention on diagnosed and potentially undiagnosed PE events.

Conclusions

Among patients hospitalized for an exacerbation of COPD, the addition of an active strategy for the diagnosis of PE to usual care, compared with usual care alone, did not significantly improve a composite health outcome. The study may not have had adequate power to assess individual components of the composite outcome.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: August 16, 2021.

Author Affiliations: Respiratory Department, Hospital Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, Madrid, Spain (D. Jiménez, Barrios, Rodríguez); Medicina Department, University of Alcalá, Madrid, Spain (D. Jiménez); CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain (D. Jiménez, Ruiz-Artacho, Rodríguez-Nieto, Monreal, Otero); Respiratory Institute, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Spain (Agustí); Respiratory Department, Hospital Universitario Cruces, Biocruces-Bizkaia, Barakaldo, Spain (Tabernero); Respiratory Department, Virgen del Rocío Hospital and Instituto de Biomedicina, Sevilla (Jara-Palomares, Otero); Respiratory Department, Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain (Hernando); Department of Internal Medicine, Clínica Universidad de Navarra, Madrid; Interdisciplinar Teragnosis and Radiomics Research Group (INTRA-Madrid), Universidad de Navarra, Madrid, Spain (Ruiz-Artacho); Respiratory Department and Pulmonary Vascular Unit, HUGC Dr. Negrín, Las Palmas GC, Spain (Pérez-Péñate); Respiratory Department, Hospital Araba, Vitoria, Spain (Rivas-Guerrero, Lobo); Respiratory Department, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain (Rodríguez-Nieto); Respiratory Department, Hospital Galikako-Usansolo, Bilbao, Spain (Ballaz); Respiratory Department, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain (Agüero); Emergency Department, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain (S. Jiménez); Respiratory Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Medicine Department, Universidad Complutense, Madrid, Spain (Calle-Rubio); Respiratory Department, Hospital La Fe, Valencia, Spain (López-Reyes); Respiratory Department, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), INBIC, Universidad de A Coruña, A Coruña, Spain (Marcos-Rodríguez); Biostatistics Department, Ramón y Cajal Hospital and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, CIBERESP, Madrid, Spain (Muriel); CHU de St-Etienne, Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique; INSERM, UMR1059, Université Jean-Monnet; INSERM, CIC-1408, CHU de Saint-Etienne; INNOVOTE, CHU de Saint-Etienne; all in F-42055, Saint-Etienne, France (Bertoletti); Department of Internal Medicine and Chest Diseases, EA3878 (G.E.T.B.O.), CIC INSERM 0502, University Hospital of Brest, European University of Occidental Brittany, Brest, France (Couturaud); Department of Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands (Huisman); Divisions of

Pulmonary and Critical Care Medicine and General Medical Sciences, Washington University School of Medicine in St Louis, St Louis, Missouri (Yusen); Cardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (Bikdeli); Center for Outcomes Research and Evaluation (CORE), Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut (Bikdeli); Cardiovascular Research Foundation, New York, New York (Bikdeli); Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; Universidad Católica de Murcia, Murcia, Spain (Monreal).

Author Contributions: Dr D. Jiménez had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: D. Jimenez, Calle Rubio, Rodriguez, Bertoletti, Yusen, Monreal, Otero.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: D. Jimenez, Agustí, Tabernero, Jara-Palomares, Hernando, Ruiz-Artacho, Pérez-Péñate,

Rivas-Guerrero, Rodríguez Nieto, Ballaz, Agüero,

S. Jimenez, Calle Rubio, Lopez-Reyes, Marcos,

Barrios, Muriel, Bertoletti, Couturaud, Huisman,

Lobo, Yusen, Bikdeli, Monreal, Otero.

Drafting of the manuscript: D. Jimenez, Agustí, Marcos, Barrios, Rodríguez.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: D. Jimenez, Agustí, Tabernero, Jara-Palomares, Hernando, Ruiz-Artacho,

Pérez-Péñate, Rivas-Guerrero, Rodríguez Nieto,

Ballaz, Agüero, S. Jimenez, Calle Rubio,

Lopez-Reyes, Marcos, Muriel, Bertoletti, Couturaud,

Huisman, Lobo, Yusen, Bikdeli, Monreal, Otero.

Statistical analysis: D. Jimenez, Marcos, Muriel, Yusen.

Obtained funding: D. Jimenez, Jara-Palomares, Barrios, Otero.

Administrative, technical, or material support:

D. Jimenez, Pérez-Péñate, Lopez-Reyes, Marcos.

Supervision: D. Jimenez, Agustí, Rivas-Guerrero,

Calle Rubio, Marcos, Bertoletti, Huisman, Monreal,

Otero.

Conflict of Interest Disclosures: Dr D. Jimenez reported receiving personal fees from Bayer

HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Leo Pharma, and Pfizer and grants from Daiichi Sankyo, Rovi, and Sanofi outside the submitted work. Dr Agustí reported receiving grants and personal fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, and Menarini and personal fees from Chiesi outside the submitted work.

Dr Jara-Palomares reported receiving grants from Leo Pharma and MSD and personal fees from Daiichi, Rovi, GlaxoSmithKline, and Actelion

outside the submitted work. Dr Ruiz-Artacho reported receiving personal fees from Bristol Myers Squibb, Leo Pharma, and Daiichi Sankyo and grants from ROVI outside the submitted work. Dr Calle Rubio reported receiving personal fees from Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Menarini, Novartis, Grifols, and GlaxoSmithKline and consulting fees from GlaxoSmithKline, Gebro Pharma, and Novartis during the conduct of the study. Dr Bertoletti reported receiving personal fees from board, symposia, and congress travel from Actelion, Aspen, Bayer, Bristol Myers Squibb/Pfizer, Leo Pharma, and MSD and travel support from Daiichi Sankyo outside the submitted work.

Dr Couturaud reported receiving grants from Bristol Myers Squibb; personal fees from Bayer, AstraZeneca, and Bristol Myers Squibb; and travel support from Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, InterMune, and Actelion outside the submitted work. Dr Huisman reported receiving grants from Pfizer-Bristol Myers Squibb Alliance, Bayer Health Care, ZonMw, the Dutch Heart Foundation outside the submitted work.

Dr Yusen reported receiving personal fees from Ortho Pharmaceuticals for providing expert review of venous thromboembolism cases and relationship to hormonal contraceptive therapy, Organon for providing expert review of venous thromboembolism cases and relationship to hormonal contraceptive therapy, Merck for providing expert review of venous thromboembolism cases and relationship to hormonal contraceptive therapy, Portola for providing consulting related to the oral anticoagulant betrixaban, and Janssen for providing consulting related to the oral anticoagulant rivaroxaban and grants from Cyclomedica for funding as a co-investigator of a study of an imaging agent, TechneGas, outside the submitted work.

Dr Bikdeli reported being a consulting expert, on behalf of the plaintiff, for litigation related to 2 specific brand models of inferior vena cava filters. Dr Monreal reported receiving educational grants from Sanofi and Rovi Pharmaceuticals for research and personal fees from Sanofi and Leo Pharma for advisory committees outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: This work was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (PI14/00400), Chest Foundation, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Neumosur, and Daiichi Sankyo.

Role of the Funder/Sponsor: The funder had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or

approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Group Information: A listing of the SLICE investigators appears in *Supplement 4*.

Data Sharing Statement: See *Supplement 5*.

Additional Contributions: We express our gratitude to S&H Medical Science Service for their quality control data, logistic, and administrative support.

REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2020. Accessed January 10, 2021. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Miravitles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesPOC) 2017: pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-335. doi:10.1016/j.arbres.2017.03.018
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-1276. doi:10.1164/ajrccm.163.5.2101039
4. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP
5. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-796. doi:10.1016/S0140-6736(07)61382-8
6. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114-1121. doi:10.1164/rccm.200506-8590OC
7. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(4):993-995. doi:10.1183/09031936.00180812
8. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1983;38(8):605-608. doi:10.1136/thx.38.8.605
9. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):390-396. doi:10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00005
10. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2007;62(2):121-125. doi:10.1136/thx.2006.065557
11. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;135(3):786-793. doi:10.1378/chest.10-1516
12. Kline JA, Garrett JS, Sarmiento EJ, Strachan CC, Courtney DM. Over-testing for suspected pulmonary embolism in American emergency departments: the continuing epidemic. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(1):e005753. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005753
13. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al; Christopher Study Investigators. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*. 2007;131(2):517-523. doi:10.1378/chest.05-2799
14. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(23):2743-2753. doi:10.1001/jama.298.23.2743
15. Jiménez D, Agustí A, Monreal M, et al; SLICE investigators. The rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of an active strategy for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol*. 2019;42(3):346-351. doi:10.1002/clc.23161
16. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-2126. doi:10.1111/jth.13140
17. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151(3):544-554. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034
18. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Alvarez-Martínez CJ, et al; AUDIOPC Study Group. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIOPC study. *PLoS One*. 2012;7(7):e42156. doi:10.1371/journal.pone.0042156
19. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al; PEP Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms. *JAMA*. 2021;325(1):59-68. doi:10.1001/jama.2020.23567
20. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al; PEGeD Study Investigators. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2125-2134. doi:10.1056/NEJMoa1909159
21. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135
22. Robert-Ebadi H, Robin P, Hugli O, et al. Impact of age-adjusted D-dimer cutoff to exclude pulmonary embolism: a multinational prospective real-life study (the RELAX-PE study). *Circulation*. 2021;143(18):1828-1830. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052780
23. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, et al; RIETE Investigators. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39(4):862-868. doi:10.1183/09031936.00058811
24. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):92-96. doi:10.1016/j.ach.2003.12.002
25. van Es J, Douma RA, Schreuder SM, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest*. 2013;144(6):1893-1899. doi:10.1378/chest.13-0157
26. Beyer-Westendorf J, Büller H. External and internal validity of open label or double-blind trials in oral anticoagulation: better, worse or just different? *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2153-2158. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04507.x

4.2. RESUMEN DEL ARTÍCULO 2

Título: Punto de corte ajustado de dímero D para descartar la TEP en pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario: resultados del ensayo SLICE.

Antecedentes: Se ha propuesto el uso de puntos de corte de dímero D ajustados a la edad o a la probabilidad clínica para descartar la TEP sin necesidad de indicar pruebas de imagen. Sin embargo, no se ha aclarado la utilidad de esta estrategia en pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

Métodos: Realizamos un subanálisis de los pacientes aleatorizados a la intervención y que recibieron un dímero D en el ensayo clínico SLICE. Utilizamos un punto de corte fijo de dímero D como referencia, y comparamos la proporción de pacientes con un resultado negativo y la sensibilidad para el diagnóstico de TEP de tres estrategias de selección del punto de corte de dímero D: ajustado a la edad, ajustado a la escala de Wells o ajustado a la escala YEARS.

Resultados: Incluimos 368 pacientes. Con la estrategia convencional, 182 (49,5%) pacientes tuvieron un resultado negativo, de los cuales 1 (0,6%) tuvieron una TEP (sensibilidad, 94,1%). El uso de un punto de corte ajustado a la edad incrementó el número de pacientes con un resultado negativo de 182 a 233 pacientes (63,3%), y la proporción de falsos negativos aumentó de 0,5% a 1,7%

(sensibilidad, 76,5%). Con los puntos de corte ajustados a la escala de Wells o a la escala YEARS, el 64,4% y el 71,5% de los pacientes tuvieron un resultado negativo, y la proporción de falsos negativos fue de 2,5% (sensibilidad, 64,7%) y 2,7% (sensibilidad, 58,8%), respectivamente.

Conclusiones: En pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario, comparado con el punto de corte fijo de dímero D, los puntos de corte ajustados a la edad o a la probabilidad clínica identifican una proporción mayor de pacientes en los que se puede excluir la TEP, pero con una tasa mayor de falsos negativos.

ARTÍCULO 2

Rodríguez et al. *Thrombosis Journal* (2022) 20:10
<https://doi.org/10.1186/s12959-022-00368-0>

Thrombosis Journal

RESEARCH

Open Access



Adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism in patients hospitalized for COPD exacerbation: results from the SLICE trial

Carmen Rodríguez¹, Luis Jara-Palomares^{2,3}, Eva Tabernero⁴, Andrés Tenes¹, Sara González¹, Winnifer Briceño¹, José Luis Lobo^{3,5}, Raquel Morillo^{1,3}, Behnood Bikdeli^{6,7,8} and David Jiménez^{1,3,9*}

Abstract

Background: For patients with suspected pulmonary embolism (PE), age- or clinically-adjusted D-dimer threshold level can be used to define a negative test that safely excludes PE and reduces the use of imaging. However, the utility of this approach in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation is undefined.

Methods: We ran an analysis of the patients hospitalized for COPD exacerbation and randomized to the intervention in the SLICE trial. Using the conventional strategy as the reference, we compared the proportion of patients with a negative D-dimer result, and the negative predictive value and sensitivity of three D-dimer threshold strategies for initial PE or subsequent diagnosis of venous thromboembolism (VTE): the age-adjusted strategy, the Wells-adjusted strategy, and the YEARS-adjusted strategy.

Results: We included 368 patients. Using a conventional threshold, 182 (49.5%) patients had negative D-dimer values, of whom 1 (0.6%) had PE (sensitivity, 94.1%). The use of an age-adjusted threshold increased the number of patients in whom PE could be excluded from 182 to 233 patients (63.3%), and the proportion of false-negative findings increased from 0.5% to 1.7% (sensitivity, 76.5%). With the use of the Wells or YEARS strategies, 64.4% and 71.5% had negative values, and the proportion of false-negative findings was 2.5% (sensitivity, 64.7%) and 2.7% (sensitivity, 58.8%), respectively.

Conclusions: In patients hospitalized for COPD exacerbation, compared with the conventional strategy, age- or clinically-adjusted strategies of D-dimer interpretation were associated with a larger proportion of patients in whom PE was ruled out with a higher failure rate.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov number: [NCT02238639](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02238639).

Keywords: Pulmonary embolism, COPD, Clinical probability, Diagnosis, D-dimer

* Correspondence: djimenez.hrc@gmail.com

¹Respiratory Department, Hospital Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, Colmenar Road, Km. 9,100, 28034 Madrid, Spain

²CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain
 Full list of author information is available at the end of the article

 © The Author(s). 2022 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Introduction

D-dimer is the initial diagnostic test for patients with suspected acute symptomatic pulmonary embolism (PE) [1, 2]. In patients with low or intermediate clinical pretest probability, a normal D-dimer test result safely excludes acute PE without the need for imaging testing [3]. In order to increase the clinical usefulness of D-dimer testing (i.e., to reduce the need for computed tomography pulmonary angiography [CTPA]) without missing relevant PE, several strategies for revising the conventional fixed D-dimer threshold have been proposed. These strategies include age-adjusted D-dimer interpretation and clinical probability-adjusted interpretation of D-dimer.

Studies have shown that these strategies can be effective and safe in the exclusion of PE and in the reduction of the risk of false positives when compared to the conventional D-Dimer cutoff strategy. The age-adjusted strategy for D-dimer interpretation uses a progressively higher D-dimer threshold to categorize results as positive in patients over 50 years of age (i.e., use of age multiplied by 10) [4]. A second strategy consists of ruling out PE in patients with a low clinical pretest probability (according to the Wells score) and a D-dimer level of less than 1000 ng/mL, and in those with a moderate clinical pretest probability and a D-dimer level of less than 500 ng/mL [5]. Finally, the YEARS diagnostic algorithm uses twice the D-dimer threshold (i.e., 1000 ng/mL) to exclude PE in patients with no YEARS criteria (clinical signs of deep vein thrombosis [DVT], hemoptysis, and PE as the most likely diagnosis), and a threshold of 500 ng/mL in patients with one or more criteria [6].

Though PE has been reported to be prevalent in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [7–10], the Significance of Pulmonary Embolism in COPD Exacerbations (SLICE) showed that an active strategy for the diagnosis of PE (D-dimer testing and, if positive, CTPA) did not result in a lower percentage of patients experiencing the composite outcome of venous thromboembolism (VTE), readmission for COPD, or death within 90 days after randomization [11]. In daily practice, however, D-dimer testing is frequently ordered for the initial assessment of the patients presenting with chest symptoms (including those with COPD exacerbations). Such testing is, in many cases, unnecessary.

The objective of this study was to assess the clinical usefulness and diagnostic accuracy of the age-adjusted and clinical probability-adjusted strategies of D-dimer interpretation, compared with the conventional fixed threshold, in a large group of patients hospitalized for exacerbations of COPD.

Methods

We performed post hoc analyses of the recently completed SLICE trial. SLICE was a multicenter, open-label,

randomized, clinical trial aimed at evaluating whether an active search for PE might improve clinical outcomes in patients with exacerbations of COPD who required hospital admission. The rationale, design and main results of the SLICE study were described previously [11, 12]. The trial was conducted in 18 academic hospitals across Spain. The institutional review board at each of the participating sites approved the protocol, and each patient provided written informed consent.

Briefly, consecutive patients with exacerbations of COPD who required hospital admission and had no initial clinical suspicion of PE were randomized to either the usual care plus an active search for PE (intervention group) or usual care alone (control group). Patients in the intervention group were investigated with a sequential diagnostic strategy based on D-dimer testing and CTPA. We used the Fibrinogen Equivalent Unit (FEU) to report D-dimer levels based on the molecular weight of fibrinogen. For patients with a negative conventional D-dimer (defined by the department of clinical chemistry at each participating site [Table 4 in the [Appendix](#)]), a diagnosis of PE was deemed as ruled out by the treating clinicians. For patients with a positive D-dimer according to the conventional criteria, a CTPA was performed. CTPA results were categorized as positive for PE if an intraluminal filling defect was seen in sub-segmental or more proximal branches, and were considered negative if no filling defect was observed. For the present analysis, only patients who were randomized to the intervention were included.

D-dimer interpretation strategy definitions

Age-adjusted strategy

D-dimer results were categorized as negative if the D-dimer level was less than the conventional threshold used at each participating site in patients 50 years or younger or, in patients older than 50 years, if it was less than the patient's age multiplied by 10 (e.g., less than 650 ng/mL if 65 years; less than 800 ng/mL if 80 years) [4].

Clinical probability-adjusted strategy

According to the seven-item Wells clinical prediction rule [5], D-dimer results were categorized as negative if the D-dimer level was less than 1000 ng/mL in patients with low clinical pretest probability and less than 500 ng/mL for patients with moderate clinical pretest probability.

The YEARS diagnostic algorithm consists of clinical signs of DVT, hemoptysis, and PE as the most likely diagnosis [6]. D-dimer results were categorized as negative if the D-dimer level was less than 1000 ng/mL in patients without any YEARS item and less than 500 ng/mL for patients with one or more of the YEARS items.

Outcome measures

The primary outcome for this analysis was the rate of adjudicated PE events at initial testing, or VTE events within a 3-month follow-up period in patients who did not receive anticoagulant therapy on the basis of negative results on the initial work-up.

A central independent adjudication committee whose members were unaware of management allocation adjudicated all suspected events during the study period.

Statistical analysis

A 2 x 2 table was constructed for each strategy according to whether the D-dimer result in individual patients was categorized as positive or negative, and whether the patient was categorized as VTE-positive or VTE-negative. Estimates of the proportion of all patients who had a negative D-dimer test, sensitivity, specificity, and negative predictive value (NPV) were calculated for all strategies, along with 95% confidence intervals (CI) using the Wilson score method. Using the conventional strategy as the reference, pairwise comparisons of the proportion of all patients with negative D-dimer results, sensitivity, and specificity were performed using exact binomial testing, and 95% CIs for the absolute differences were calculated using the Agresti and Min approach [13]. For the NPV, the method for paired data proposed by Leisenring, Alonzo and Pepe was used (generalized score statistic) [14]. Comparisons were considered significant if the two-sided P-values were less than 0.05. All statistical analyses were performed with the use of the SPSS/PC software package (version 26, SPSS) and the DTComPair package in R version 3.2.3.

Results

After excluding 1 patient who did not undergo D-dimer testing within 12 hours after randomization and 1 patient who had a high clinical pretest probability, a total of 368 patients were eligible for this analysis. The mean (SD) age was 70.2 (9.8) years, and 23.4% of the patients were women. A total of 44.3% of the patients had a low clinical pretest probability, and 55.7% had a moderate clinical pretest probability (Table 1). There were 2 PE-positive patients (1.2%) among those with low clinical pretest probability and 15 PE-positive patients (7.3%) among those with moderate clinical pretest probability.

Comparison of the strategies

The proportion of patients with a negative result was 49.5% with the conventional threshold strategy, 63.3% with the age-adjusted strategy (difference 13.8%; 95% CI, 6.5% to 21.0%; $P < 0.001$), 64.4% with the Wells strategy (difference 14.9%; 95% CI, 7.6% to 22.1%; $P < 0.001$), and 71.5% with the YEARS strategy (difference 22.0%; 95% CI, 14.8% to 28.9%; $P < 0.001$).

Sensitivity of the conventional strategy was 94.1%, while it was 76.5% with the age-adjusted strategy (difference 17.6%; 95% CI, -11.8% to 44.9%; $P = 0.02$), 64.7% with the Wells strategy (difference 29.4%; 95% CI, -2.5% to 56.1%; $P < 0.001$), and 58.8% with the YEARS strategy (difference 35.3%; 95% CI, 2.3% to 61.3%; $P < 0.001$). NPVs and negative likelihood ratios of the different strategies are shown in Table 2.

Categorization of D-dimer results as positive or negative by the conventional and the age-adjusted strategies was in agreement for 317 (86%) patients and in disagreement for 51 (14%) patients (Table 3). Of the disagreements, 51 patients were categorized as positive by the conventional strategy and negative by the age-adjusted strategy. There were 3 PE-positive patients among those who were D-dimer positive by one strategy and negative by the other. Agreements between the conventional strategy and the Wells and YEARS strategies are shown in Table 3.

Findings according to clinical probability

According to the Wells score, 163 (44.3%) patients had low clinical pretest probability. The conventional D-dimer strategy categorized 88 (54.0%) patients with low clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 100% (95% CI, 95.9% to 100%). The age-adjusted D-dimer strategy categorized 113 (69.3%) patients with low clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 99.1% (95% CI, 95.2% to 100%). The Wells-adjusted D-dimer strategy categorized 88 (54.0%) patients with low clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 100% (95% CI, 95.9% to 100%). The YEARS-adjusted D-dimer strategy categorized 127 (77.9%) patients with low clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 99.2% (95% CI, 95.7% to 100%) (Fig. 1).

Of the total, 205 (55.7%) patients had moderate clinical probability. The conventional D-dimer strategy categorized 94 (45.6%) patients with moderate clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 98.9% (95% CI, 94.2% to 100%). The age-adjusted D-dimer strategy categorized 120 (58.5%) patients with moderate clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 97.5% (95% CI, 92.9% to 99.5%). The Wells-adjusted D-dimer strategy categorized 149 (72.7%) patients with moderate clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 96.0% (95% CI, 91.4% to 98.5%). The YEARS-adjusted D-dimer strategy categorized 136 (66.3%) patients with moderate clinical pretest probability as negative, and had a NPV of 95.6% (95% CI, 90.6% to 98.4%) (Fig. 1).

Overall, 311 (84.5%) patients had no YEARS items. The conventional D-dimer strategy categorized 164 (52.7%) patients with no YEARS items as negative, and had a NPV of 99.4% (95% CI, 96.7% to 100%).

Table 1 Baseline characteristics of the patients

Parameter	No. (%) of patients		
	Low clinical probability ^a (N=163)	Intermediate clinical probability ^b (N=205)	Total (N=368)
Age ≥ 75 years	63 (38.7)	69 (33.7)	132 (35.9)
Sex			
Male	124 (76.1)	158 (77.1)	282 (76.6)
Female	39 (23.9)	47 (22.9)	86 (23.4)
Current smoker	46 (28.2)	72 (35.1)	118 (32.1)
Pack-years of smoking, mean (SD), no.	58.2 (29.2)	59.5 (25.8)	59.0 (27.1)
COPD exacerbations in the past 12 months, mean (SD), no.	1.1 (1.6)	1.5 (1.9)	1.3 (1.8)
Very severe COPD: <30% of the predicted normal FEV ₁	18 (11.0)	37 (18.0)	55 (14.9)
Severe COPD: 30 to <50% of the predicted normal FEV ₁	70 (42.9)	99 (48.3)	169 (45.9)
Moderate COPD: 50 to <80% of the predicted normal FEV ₁	56 (34.4)	57 (27.8)	113 (30.7)
Mild COPD: ≥ 80% of the predicted normal FEV ₁	19 (11.7)	12 (5.9)	31 (8.4)
Risk factors for VTE			
Immobilization ^c	1 (0.6)	65 (31.7)	66 (17.9)
Cancer ^d	6 (3.7)	6 (2.9)	12 (3.3)
History of VTE	0 (0)	9 (4.4)	9 (1.3)
Surgery ^e	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Obstructive sleep apnea	36 (22.1)	20 (9.8)	56 (15.2)
Congestive heart failure	25 (15.3)	23 (11.2)	48 (13.0)
Hormone therapy	3 (1.8)	2 (1.0)	5 (1.4)
Clinical symptoms and signs at presentation			
Dyspnea	163 (100)	203 (99.0)	366 (99.5)
Heart rate >100/min	0 (0)	127 (62.0)	127 (34.5)
Systolic blood pressure <100 mm Hg	3 (1.8)	8 (3.9)	11 (16.2)
SpO ₂ <90% (N=365)	62 (38.3)	83 (40.9)	145 (39.7)
Temperature ≥ 38°C	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Increased sputum volume	59 (36.2)	69 (33.7)	128 (34.8)
Purulent sputum	11 (6.7)	13 (6.3)	24 (6.5)
Hemoptysis	2 (1.2)	1 (0.5)	3 (0.8)
Signs of DVT	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Admission blood tests			
Creatinine >1.5 mg/dL	4 (2.5)	2 (1.0)	6 (1.6)
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	14.4 (1.9)	14.1 (2.2)	14.3 (2.1)
Treatment for exacerbation			
Short-acting inhaled beta ₂ -agonists	159 (97.5)	203 (99.0)	362 (98.4)
Short-acting inhaled anticholinergics	163 (100)	205 (100)	368 (100)
Systemic corticosteroids	135 (82.8)	165 (80.5)	300 (81.5)
Antibiotics	113 (69.3)	134 (65.4)	247 (67.1)
Pharmacological thromboprophylaxis (LMWH)	163 (100)	205 (100)	368 (100)

Abbreviations: COPD Chronic obstructive pulmonary disease, SD Standard deviation, FEV₁ Forced expiratory volume in the first second, VTE Venous thromboembolism, DVT Deep vein thrombosis

^aWells score for PE less than 2 points

^bWells score for PE 2 to 6 points

^cImmobilized patients defined as non-surgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with bathroom privileges) for ≥4 days in the month prior to exacerbation of COPD

^dActive or under treatment in the last year

^eIn the previous month

Table 2 Accuracy of D-dimer interpretation strategies for VTE

Parameter	Conventional strategy	Age-adjusted strategy	Wells-adjusted strategy	YEARS-adjusted strategy
Negative results				
n/N	182/368	233/368	237/368	368
% (95% CI)	49.5 (44.2-54.7)	63.3 (58.2-68.3)	64.4 (59.3-69.3)	71.5 (66.6-76.0)
Sensitivity				
n/N	16/17	13/17	11/17	10/17
% (95% CI)	94.1 (71.3-99.9)	76.5 (50.1-93.2)	64.7 (38.3-85.8)	58.8 (32.9-81.6)
Specificity				
n/N	181/351	229/351	231/351	256/351
% (95% CI)	51.6 (46.2-56.9)	65.2 (60.0-70.2)	65.8 (60.6-70.8)	72.9 (68.0-77.5)
Negative predictive value				
n/N	181/182	229/233	231/237	256/263
% (95% CI)	99.5 (97.0-100)	98.3 (95.7-99.5)	97.5 (94.6-99.1)	97.3 (94.6-98.9)
Negative likelihood ratio	0.11	0.36	0.54	0.56
% (95% CI)	1.66-2.29	0.15-0.85	0.28-1.03	0.32-1.00
Positive likelihood ratio	1.95	2.20	1.89	2.17
% (95% CI)	0.02-0.76	1.63-2.97	1.29-2.77	1.41-3.35

Abbreviations: CI Confidence interval

The age-adjusted D-dimer strategy categorized 212 (68.2%) patients with no YEARS items as negative, and had a NPV of 98.1% (95% CI, 95.2% to 99.5%). The Wells-adjusted D-dimer strategy categorized 206 (66.2%) patients with no YEARS items as negative, and had a NPV of 97.1% (95% CI, 93.8% to 98.9%).

The YEARS-adjusted D-dimer strategy categorized 245 (78.8%) patients with no YEARS items as negative, and had a NPV of 97.1% (95% CI, 94.2% to 98.8%).

Among the 368 patients, 57 (15.5%) patients had one or more YEARS items. The conventional D-dimer

Table 3 Comparison of the conventional strategy and the age-adjusted and clinical probability-adjusted strategies with prevalence of VTE according to agreement

		Age-adjusted strategy		
		D-dimer negative	D-dimer positive	Total
Conventional strategy	D-dimer negative	182 1 PE (0.5%)	0	182
	D-dimer positive	51 3 PE (5.9%)	135 13 PE (9.6%)	186
	Total	233	135	368
Wells-adjusted strategy				
Conventional strategy	D-dimer negative	182 1 PE (0.5%)	0	182
	D-dimer positive	55 5 PE (9.1%)	131 11 PE (8.4%)	186
	Total	237	131	368
YEARS-adjusted strategy				
Conventional strategy	D-dimer negative	182 1 PE (0.5%)	0	182
	D-dimer positive	81 6 PE (7.4%)	105 10 PE (9.5%)	186
	Total	263	105	368

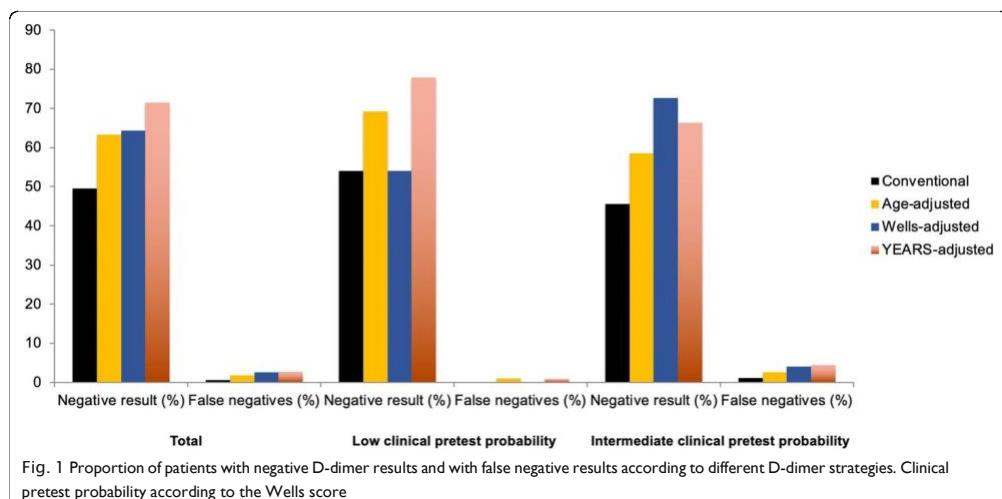


Fig. 1 Proportion of patients with negative D-dimer results and with false negative results according to different D-dimer strategies. Clinical pretest probability according to the Wells score

strategy categorized 18 (31.6%) patients with one or more YEARS items as negative, and had a NPV of 100% (95% CI, 81.5% to 100%). The age-adjusted D-dimer strategy categorized 21 (36.8%) patients with one or more YEARS items as negative, and had a NPV of 100% (95% CI, 83.9% to 100%). The Wells-adjusted D-dimer strategy categorized 31 (54.4%) patients with one or more YEARS items as negative, and had a NPV of 100% (95% CI, 88.8% to 100%). The YEARS-adjusted D-dimer strategy categorized 18 (31.6%) patients with one or more YEARS items as negative, and had a NPV of 100% (95% CI, 81.5% to 100%).

Discussion

Our study provides external validation of different strategies of D-dimer interpretation in patients hospitalized for COPD exacerbation and no initial clinical suspicion of PE. While the conventional strategy was able to exclude PE in one half of the patients, the use of age- or clinically-adjusted D-dimer threshold strategies resulted in an even higher percentage of patients in whom PE could be considered ruled out without the need for imaging. Both the conventional and age-adjusted strategies were associated with a low risk of PE diagnosed at initial testing or VTE within a 3-month follow-up period [15], but only the conventional fixed D-dimer threshold strategy had a sensitivity high enough to rule out PE.

Our results are in line with those observed in studies using an age-adjusted D-dimer threshold [4, 16, 17]. Particularly, for patients with COPD and a PE-unlikely Wells score, a systematic review and individual-patient data meta-analysis showed that age-adjusted D-dimer

testing was effective (i.e., increased the proportion of COPD patients managed without imaging from 21% to 32%) and safe (i.e., the false negative rate increased from 0.7% to 1.2%) [18]. SLICE showed that the application of the age adjusted D-dimer cut-off value would result in the exclusion of VTE in almost 2 out of 3 (63.3%) of the patients hospitalized with COPD exacerbation, while the negative predictive value stayed above 98%. Although the magnitude of false negative findings seemed small, some caution may be warranted in using the age-adjusted strategy in settings with a higher PE prevalence, since its sensitivity was low.

Previous studies have shown that the clinical-adjusted strategies (i.e., the Wells score and the YEARS algorithm) have the potential to safely reduce CTPA use [5, 6]. Our analysis suggests that the conventional strategy is a better way of interpreting D-dimer results than the clinical probability-adjusted strategy among patients hospitalized with COPD exacerbation and without initial clinical suspicion of PE. Study design, setting and patient selection might account for the difference between previous studies and this analysis. Moreover, some data suggest that the accuracy of clinical prediction rules might be compromised in patients with underlying cardiopulmonary disease [19].

This study might have practical implications. The SLICE trial showed that an active diagnostic strategy for PE is not beneficial among patients hospitalized for an exacerbation of COPD [11]. However, D-dimer is often used in daily practice as a screening test in patients admitted to the Emergency Departments with chest symptoms [20]. On the basis of this analysis, clinicians might consider the use of a conventional fixed threshold

interpretation for patients with COPD exacerbations who have a D-dimer test result because it avoids imaging in half of the patients with great safety. The efficiency is most pronounced in patients with low clinical pretest probability. Since patients with COPD exacerbations tend to be older, the age-adjusted strategy might be employed to reduce unnecessary exposure to radiation and potentially harmful contrast medium, unacceptable diagnosis-related and treatment-related costs, and serious or life-threatening bleeding complications of unjustified anticoagulation therapy.

Limitations

This study has several limitations. First, this was a *post hoc* analysis of the intervention arm in a large randomized controlled trial with adjudicated outcomes. However, all the variables required to apply the Wells score and the YEARS algorithm were prospectively collected. Second, there was no *a priori* sample size calculation, and the modest number of patients in the analysis might not have provided estimates with reasonable precision. Third, the prevalence of PE was low. Therefore, the safety of the strategies might be lower in settings with a higher PE prevalence. Fourth, different D-dimer assays were used in the trial. However, we didn't find any interaction between the D-dimer type or cutoff and the study results. Fifth, the findings in the study population might not apply to other patients with COPD. However, the inclusion and exclusion criteria were intended to be consistent with the pattern of patients admitted to the hospital with exacerbations of COPD. Finally, additional details about the body mass index, and baseline use of medications such as aspirin or statins would have been interesting. However, such data elements were not collected systematically in SLICE. This limitation is unlikely to undermine the findings of the current investigation.

Conclusions

Among patients hospitalized for an exacerbation of COPD, our study suggests that the age- and clinically-adjusted strategies of D-dimer interpretation were associated with a larger number of patients in whom PE could be considered ruled out with a higher likelihood of subsequent PE than the conventional strategy. Although the magnitude of false negative findings with the age-adjusted strategy was small, additional studies are warranted to ascertain the safety of this approach.

Appendix 1

Investigators: Barcelona (20 patients) - S. Jiménez (16 patients), A. Vilas (3 patients), D. Aisa (1 patient); Bilbao (113 patients) - E. Tabernero/B. González-Quero (113 patients); Galdakao (21 patients) - A. Ballaz/L. Chasco (21 patients); Gran Canaria (35 patients) - G. Pérez-

Peñate/F. León-Marrero (35 patients); La Coruña (25 patients) - P. Marcos-Rodríguez/S.J. Domínguez-Pazos (25 patients); Madrid (364 patients) - D. Jiménez/A. Quezada (171 patients), A. Hernando/J.I. de Granda-Orive (91 patients), P. Ruiz-Artacho/F. Beddar-Chaib (56 patients), M.J. Rodríguez-Nieto/Itziar Fernández-Ormaechea (28 patients), M. Calle/J.L. Rodríguez-Hermosa/J. Carril (12 patients), A. Martínez-Verdasco (2 patients), J. de Miguel-Díez (2 patients), M.A. Quesada (2 patients); Santander (17 patients) - R. Agüero (17 patients); Sevilla (112 patients) - L. Jara-Palomares/R. Otero/E. Márquez-Martín (112 patients); Valencia (8 patients) - R. López-Reyes (8 patients); Vitoria (31 patients) - J.L. Lobo/A. Rivas-Guerrero (31 patients).

Appendix 2

Table 4 Methods for D-dimer analysis and cut-offs

Test	Criteria for positivity	Unit type
D-dimer ELISA KIT	≥500 ng/mL	FEU
VIDAS D-dimer	≥500 ng/mL	FEU
IL Test D-dimer	≥500 ng/mL	FEU
HemosIL D-Dimer	≥250 ng/mL	DDU
HemosIL AcuStar	≥491 ng/mL	FEU
HemosIL D-dimer HS 500	≥500 ng/mL	FEU
INNOVANCE D-dimer Assay	≥500 ng/mL	FEU
STA-Liatest D-Di	≥500 ng/mL	FEU

Abbreviations: FEU Fibrinogen Equivalent Unit, DDU D-Dimer Unit

Abbreviations

CI: confidence interval; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CTPA: Computed tomography pulmonary angiography; DDU: D-dimer Unit; DVT: Deep vein thrombosis; FEU: Fibrinogen Equivalent Unit; NPV: Negative predictive value; PE: Pulmonary embolism; SLICE: Significance of Pulmonary Embolism in COPD Exacerbations; VTE: Venous thromboembolism

Acknowledgements

We express our gratitude to S&H Medical Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support.

Role of the Funder/Sponsor

The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Group Information

A listing of the SLICE investigators appears in Appendix.

Authors' contributions

Concept and design: Rodríguez, Jiménez. Acquisition, analysis, or interpretation of data; statistical analysis: Rodríguez, Jara-Palomares, Tabernero, Tenes, González, Briceño, Lobo, Morillo, Bikdeli, Jiménez. Drafting of the manuscript: Rodríguez, Bikdeli, Jiménez. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Rodríguez, Jara-Palomares, Tabernero, Tenes, González, Briceño, Lobo, Morillo, Bikdeli, Jiménez. Obtained funding: Jiménez. Study supervision: Jiménez. Dr Jiménez had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. The author(s) read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (PI14/00400), Chest Foundation, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Neumosur, and Daiichi Sankyo.

Availability of data and materials

Data will be available upon reasonable request by Dr Jiménez, djimenez.hrc@gmail.com.

Declarations**Ethics approval and consent to participate**

The institutional review board at each of the participating sites approved the protocol, and each patient provided written informed consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

C.R. has nothing to disclose.

L.J.-P. has served as an advisor or consultant for Actelion Pharmaceuticals, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Leo Pharma, Menarini, Pfizer, and ROVI.

E.T. has nothing to disclose.

A.T. has nothing to disclose.

S.G. has nothing to disclose.

W.B. has nothing to disclose.

J.L.L. has nothing to disclose.

R.M. has nothing to disclose.

B.B. reports that he serves as a consulting expert (on behalf of the plaintiff) for litigation related to two specific brand models of inferior vena caval filters.

D.J. has served as an advisor or consultant for Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Pfizer, ROVI and Sanofi; served as a speaker or a member of a speakers' bureau for Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, ROVI and Sanofi; received grants for clinical research from Daiichi Sankyo, Sanofi and ROVI.

Author details

¹Respiratory Department, Hospital Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, Colmenar Road, Km. 9.100, 28034 Madrid, Spain. ²Respiratory Department, Virgen del Rocío Hospital and Instituto de Biomedicina, Sevilla, Spain. ³CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain. ⁴Respiratory Department, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Spain. ⁵Respiratory Department, Hospital Araba, Vitoria, Spain. ⁶Cardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁷Center for Outcomes Research and Evaluation (CORE), Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA. ⁸Cardiovascular Research Foundation, New York, New York, USA. ⁹Medicine Department, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain.

Received: 17 January 2022 Accepted: 14 February 2022

Published online: 03 March 2022

References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603.
2. Lim W, Le Gal G, Bates S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2:3226–56.
3. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98–107.
4. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117–24.
5. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med*. 2019;381:2125–34.
6. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2017;390:289–97.
7. Winter JH, Buckler PV, Bautista AP, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1983;38:605–8.
8. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144:390–6.
9. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2007;62:121–5.
10. Rizkallah J, Man P, Sir D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2009;135:786–93.
11. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E, et al. Effect of a pulmonary embolism diagnostic strategy on clinical outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1277–85.
12. Jiménez D, Agustí A, Monreal M, et al. The rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of an active strategy for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol*. 2019;42:346–51.
13. Agresti A, Min Y. Simple improved confidence intervals for comparing matched proportions. *Stat Med*. 2005;24:729–40.
14. Leisinger W, Alonso T, Pepa MS. Comparisons of predictive values of binary medical diagnostic tests for paired designs. *Biometrics*. 2000;56:345–51.
15. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, et al. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1040–3.
16. Douma RA, Le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ*. 2010;340:c1475.
17. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, 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;346:f2492.
18. Van Es N, van der Hulle T, van Es J, et al. Wells rule and D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165:253–61.
19. Monreal M, Sanchez Muñoz Torreal JF, Naraine VS, et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med*. 2006;119:851–8.
20. Kabrhel C, Mata C, McNamara M, et al. A highly sensitive ELISA D-dimer increases testing but not diagnosis of pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2006;13:519–24.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



4.3. RESUMEN DEL ARTÍCULO 3

Título: Significado pronóstico de los diagnósticos alternativos a la TEP hallados en la TC de tórax de pacientes ingresados por agudización de EPOC: subanálisis predefinido del ensayo SLICE

Antecedentes: El ensayo clínico SLICE no demostró un beneficio clínico de la búsqueda activa de la TEP en pacientes que requirieron ingreso por agudización de su EPOC. El objetivo de este subanálisis fue determinar la frecuencia y el significado pronóstico del hallazgo de un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax realizada a pacientes hospitalizados por EPOC agudizada.

Métodos: Analizamos los pacientes del grupo intervención de SLICE que recibieron una TC con resultado negativo para TEP. Mediante el uso de regresión logística multivariable, evaluamos la asociación entre un diagnóstico alternativo y el evento primario compuesto de reingreso por EPOC y la mortalidad por cualquier causa en los primeros 90 días después de la aleatorización.

Resultados: Este análisis incluyó a 175 pacientes del grupo intervención que recibieron una TC con un resultado negativo para TEP. De ellos, 84 (48,0%) fueron diagnosticados de infección bronquial aguda, 13 (7,4%) de cáncer de pulmón, 10 (5,7%) de insuficiencia cardiaca, 8 (4,6%) de neumonía, 18 (10,3%) de otros diagnósticos, y en 42 (24,0%) pacientes la TC fue normal. En el análisis multivariable, un diagnóstico alternativo no se asoció de manera

significativa con el evento primario (*odds ratio*: 0,64; IC 95%: 0,30-1,38; P=0,26).

Conclusiones: Entre los pacientes que requieren ingreso por agudización de EPOC, la TC ofrece un diagnóstico alternativo a la TEP en el 76% de las ocasiones. El tratamiento específico de estas patologías no se asocia a un mejor pronóstico durante el seguimiento.

ARTÍCULO 3

Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 412–417

ARCHIVOS DE
Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original

Significado pronóstico de los diagnósticos alternativos a la TEP hallados en la tomografía computarizada de tórax de pacientes ingresados por agudización de EPOC: subanálisis predefinido del ensayo SLICE

Carmen Rodríguez^a, Aurora Solier^a, Marta Marín^a, Andrés Tenes^a, Diego Durán^a, Ana Retegui^a, Alfonso Muriel^b, Remedios Otero^{c,d}, Manuel Monreal^{c,e}, David Jiménez^{a,c,f,*} y the SLICE investigators[◊]^a Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, España^b Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS), CIBERESP, Universidad de Alcalá, Madrid, España^c CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERS), Madrid, España^d Servicio de Neumología, Hospital Virgen del Rocío-IBIS-Universidad de Sevilla, Sevilla, España^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España^f Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

RESUMEN

Historia del artículo:

Recibido el 26 de diciembre de 2021

Aceptado el 12 de febrero de 2022

On-line el 21 de marzo de 2022

Palabras clave:

EPOC

Tromboembolia de pulmón

Tomografía computarizada de tórax

Pronóstico

Antecedentes: El ensayo clínico SLICE no demostró un beneficio clínico de la búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón (TEP) en pacientes que requirieron ingreso por agudización de su EPOC. El objetivo de este subanálisis fue determinar la frecuencia y el significado pronóstico del hallazgo de un diagnóstico alternativo a la TEP en la tomografía computarizada de tórax (TC) realizada a pacientes hospitalizados por EPOC agudizada.

Métodos: Analizamos los pacientes del grupo intervención de SLICE que recibieron una TC con resultado negativo para TEP. Evaluamos mediante el uso de regresión logística multivariante la asociación entre un diagnóstico alternativo y el evento primario compuesto de reingreso por EPOC y la mortalidad por cualquier causa en los primeros 90 días después de la aleatorización.

Resultados: Este análisis incluyó a 175 pacientes del grupo intervención que recibieron una TC con un resultado negativo para TEP. De ellos, 84 (48,0%) fueron diagnosticados de infección bronquial aguda, 13 (7,4%) de cáncer de pulmón, 10 (5,7%) de insuficiencia cardíaca, 8 (4,6%) de neumonía, 18 (10,3%) de otros diagnósticos, y en 42 (24,0%) pacientes la TC fue normal. En el análisis multivariante, un diagnóstico alternativo no se asoció de manera significativa con el evento primario (*odds ratio*: 0,64; IC 95%: 0,30-1,38; *P* = 0,26).

Conclusiones: Entre los pacientes que requieren ingreso por agudización de EPOC, la TC ofrece un diagnóstico alternativo a la TEP en el 76% de las ocasiones. El tratamiento específico de estas patologías no se asocia a un mejor pronóstico durante el seguimiento.

© 2022 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic Significance of Findings on CTPA Supporting an Alternative Diagnosis to PE Among Patients Hospitalized for an Exacerbation of COPD: Predefined Subanalysis of the SLICE Trial

ABSTRACT

Background: Among patients hospitalized for an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the SLICE trial showed that the addition of an active diagnostic strategy for pulmonary embolism (PE) to usual care compared with usual care alone did not improve a composite set of health outcomes.

Keywords:

COPD

Pulmonary embolism

^{*} Autor para correspondencia.Correo electrónico: djimenez.hrc@gmail.com (D. Jiménez).[◊] En el anexo se detallan los investigadores que han participado en el ensayo SLICE.

Computed tomography
Prognosis

The objective of this subanalysis was to determine the frequency and prognostic significance of findings on computed tomography pulmonary angiogram (CTPA) supporting an alternative diagnosis to PE.

Methods: We analyzed all patients randomized to the intervention in the SLICE trial who received a CTPA that did not show PE. We used multivariable logistic regression to assess the independent association between findings supporting an alternative diagnosis to PE and a composite of readmission for COPD or death within 90 days after randomization.

Results: Among the 746 patients who were randomized, this subanalysis included 175 patients in the intervention group who received a CTPA that did not show PE. Eighty-four (48.0%) patients had acute bronchial infection, 13 (7.4%) had lung cancer, 10 (5.7%) had congestive heart failure, 8 (4.6%), 18 (10.3%) had other diagnoses, and 42 (24.0%) had a normal CTPA. In multivariable analysis, findings supporting an alternative diagnosis to PE were not significantly associated with the primary outcome (*odds ratio*: 0.64; 95% confidence interval: 0.30–1.38; $P = 0.26$).

Conclusions: Among patients hospitalized for an exacerbation of COPD, CTPA identified an alternative diagnosis in 76% of the patients. However, specific management of these patients was not associated with improved outcomes within 90 days after randomization.

© 2022 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa frecuente de morbilidad en todo el mundo^{1,2}. Durante el curso de su enfermedad, los pacientes con EPOC pueden experimentar agudizaciones (definidas como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que obliga a intensificar el tratamiento) que en ocasiones requieren hospitalización, aumentan el riesgo de agudizaciones futuras y empeoran su pronóstico^{3,4}.

Algunas enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, el neumotórax o la tromboembolia de pulmón (TEP), pueden simular (o coexistir con) una agudización de la EPOC⁵. Los estudios publicados hasta el momento han mostrado resultados discordantes respecto a la prevalencia de la TEP en este grupo de pacientes^{6–8}. Un estudio francés, que incluyó a 211 pacientes con agudización de EPOC de causa desconocida, encontró una prevalencia de TEP del 21.8%, el 95% de ellas de localización central o segmentaria⁶; sin embargo, Couturaud et al. han comunicado una prevalencia de TEP del 5.9% entre 740 pacientes con una agudización de EPOC que requirió ingreso hospitalario⁹. Recientemente, el ensayo clínico multicéntrico SLICE (*Significance of Pulmonary Embolism in COPD Exacerbations*) evaluó la eficacia y seguridad de la búsqueda activa de la TEP en pacientes que requirieron ingreso hospitalario por agudización de su EPOC¹⁰. En este ensayo clínico, la búsqueda activa de la TEP no redujo de manera estadísticamente significativa el evento primario compuesto de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), reingreso por EPOC o muerte por cualquier causa en los tres meses posteriores a la aleatorización¹¹.

Aunque los resultados del ensayo SLICE no demostraron un beneficio clínico de la búsqueda activa de la TEP en estos pacientes, algunos estudios sugieren que la tomografía computarizada (TC) torácica es más sensible que la radiografía de tórax para el diagnóstico de comorbilidades que simulan una agudización de la EPOC¹², y las guías de práctica clínica recomiendan la identificación del desencadenante de la agudización para un tratamiento adecuado⁵; sin embargo, aún no se ha demostrado que la identificación de una comorbilidad en la TC de tórax y su tratamiento específico mejoren el pronóstico de estos pacientes.

El objetivo de este subanálisis fue el de calcular la frecuencia de pacientes hospitalizados por agudización de EPOC en los que la TC de tórax proporcionó un diagnóstico alternativo a la TEP, y determinar el significado pronóstico del diagnóstico y tratamiento específico de estas comorbilidades.

Método

Diseño y población de estudio

Este trabajo es un subanálisis del ensayo clínico multicéntrico SLICE, cuyo protocolo y análisis principal ya han sido publicados^{10,11}. A modo de resumen, SLICE aleatorizó pacientes consecutivos que requirieron hospitalización por una agudización de su EPOC a la búsqueda activa de la TEP o al manejo convencional según los protocolos locales y las guías de práctica clínica. La búsqueda activa de la TEP consistió inicialmente en la realización de un dímero D. Un dímero D negativo (según el punto de corte de cada centro participante) excluyó el diagnóstico de la TEP. Para los pacientes con un dímero D positivo, se realizó una angioTC de tórax en las primeras 12 horas después de la aleatorización¹⁰. Una angioTC negativa excluyó el diagnóstico de la TEP, mientras que una angioTC positiva estableció la indicación de tratamiento anticoagulante.

Para este estudio se incluyeron todos los pacientes del grupo intervención del ensayo SLICE que recibieron una angioTC de tórax con resultado negativo para TEP (p. ej., TC normal o TC con hallazgo de un diagnóstico alternativo a la TEP).

Variables analizadas y definición de diagnósticos alternativos

En el momento de la aleatorización se recopilaron datos demográficos, clínicos y analíticos que incluyeron, entre otros, edad, sexo, peso, talla, comorbilidades (cáncer [no de pulmón], cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, apnea del sueño), factores de riesgo para ETEV (cirugía previa, inmovilización, antecedentes de ETEV), gravedad de la EPOC, número de agudizaciones en el último año, tratamiento para la fase estable de la EPOC, síntomas y signos clínicos (frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de la hemoglobina por el oxígeno) y resultados analíticos en el momento del ingreso (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina sérica).

Se definió la infección bronquial en la angioTC de tórax como la presencia de engrosamiento de las paredes bronquiales, nódulos centrolobulares y signo de árbol en brote. Se hizo un diagnóstico de neumonía en los pacientes con patrón alveolar de distribución lobar o segmentaria, que presentaron buena respuesta clínica y radiológica a la antibioterapia de amplio espectro. La insuficiencia cardíaca se diagnosticó en presencia de afectación intersticial

C. Rodríguez, A. Solier, M. Marín et al.

Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 412–417

(líneas de Kerley), patrón alveolar o en vidrio deslustrado de predominio en zonas declives y derrame pleural bilateral. Se exigió confirmación histológica de los nódulos y masas pulmonares para el diagnóstico de cáncer.

Episodios analizados

La variable principal de resultado fue la compuesta por el ingreso por EPOC o la mortalidad por cualquier causa a 90 días. Las variables secundarias fueron cada uno de los componentes individuales de la variable primaria, las ocurrencias o recurrencias trombóticas no fatales y la duración de la estancia hospitalaria.

Análisis estadístico

Los datos continuos se presentan como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], y los datos categóricos, como valores absolutos y proporciones (%). Las diferencias entre grupos se comprobaron utilizando la prueba de la t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Para evaluar la posible asociación independiente entre la presencia de un diagnóstico alternativo en la TC (*versus* TC normal) y la variable principal de resultado, se construyó un modelo de regresión logística multivariante¹³. Se especificó un modelo máximo de 10 variables que incluyó aquellas que mostraron una relación univariada con el resultado ($P < 0,05$) o que se consideraron clínicamente relevantes en función de la opinión de expertos y de la experiencia publicada¹⁴. Las variables fueron: a) edad; b) sexo; c) gravedad de la EPOC; e) insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); f) cáncer; g) presencia de un diagnóstico alternativo en la TC; h) inmovilización; i) frecuencia cardíaca; j) presión arterial sistólica; y k) saturación de la hemoglobina por el oxígeno. El análisis fue construido partiendo del modelo máximo y por exclusión (*backward*) de variables. De las 10 variables seleccionadas, se mantuvieron en el modelo final aquellas que modificaban más del 10% el coeficiente de la variable evaluada (p. ej., presencia de un diagnóstico alternativo en la TC) cuando eran eliminadas de dicho modelo. Se calcularon las odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Secundariamente, repetimos los análisis para evaluar el significado pronóstico de la presencia (*versus* ausencia) de cualquier diagnóstico, incluido el de la TEP, en la TC de tórax. Dado que no se realizó ajuste por multiplicidad, los análisis para las variables secundarias deben considerarse solamente exploratorios.

Se consideró indicativo de significación estadística un valor de P bilateral $< 0,05$ en todos los análisis. En los análisis se empleó el paquete estadístico Stata, versión 13.1 (StataCorp LLC, College Station, Texas, Estados Unidos).

Resultados

Entre septiembre de 2014 y julio de 2020 evaluamos a 1.003 pacientes, de los que un total de 746 (74,4%) fueron aleatorizados. De los 369 pacientes del grupo intervención con un resultado de dímero D, se realizó una TC de tórax a 192 de ellos, con un resultado positivo para TEP en 17 (8,9%). Este análisis evaluó los 175 pacientes del grupo intervención que recibieron una TC de tórax con un resultado negativo para TEP (p. ej., TC normal o TC con diagnóstico alternativo a la TEP). La edad media de estos pacientes fue 72,8 (9,7) años y un 78,9% fueron hombres.

Diagnósticos en la TC de tórax y cambios en el tratamiento

La TC de tórax objetivó hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo a la TEP en 133 pacientes (76,0%; IC del 95%, 69,0–82,1%).

De ellos, 84 (48,0%) fueron diagnosticados de infección bronquial aguda, 13 (7,4%) de cáncer de pulmón, 10 (5,7%) de insuficiencia cardíaca, 8 (4,6%) de neumonía, 18 (10,3%) de otros diagnósticos (bronquiectasias 5, fibrosis 4, derrame pleural 3, hipertensión pulmonar 2, derrame pericárdico 2, neumonitis por hipersensibilidad 1, neumonía organizada 1), y en 42 (24,0%) pacientes la TC de tórax fue normal. El diagnóstico de estas comorbilidades supuso un cambio en el tratamiento de 31 pacientes (31 de 133 pacientes; 23,3%; IC del 95%, 16,4–31,4%): diuréticos en 10 pacientes, antibióticos en 9, corticoides sistémicos en 7 y tratamiento para cáncer de pulmón en 5 pacientes.

Las características demográficas, clínicas y analíticas se muestran en la tabla 1. Se observa que no hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes con un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC y el grupo de pacientes con TC normal. Los pacientes con un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC presentaban con más frecuencia esputo purulento en el momento de la agudización (8,3% *versus* 0%; $P = 0,07$).

Pronóstico

El evento primario se produjo en 55 (31,4%; IC 95%, 24,6–38,9%) de los 175 pacientes durante los primeros 90 días de seguimiento (tabla 2). Cuarenta y cinco pacientes (25,7%) reingresaron por agudización de su EPOC y 16 pacientes (9,1%) fallecieron, de los cuales 6 habían reingresado previamente. El evento primario se produjo en 40 de los 133 pacientes (30,1%) con un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax, y en 15 de los 42 pacientes (35,7%) con TC normal (diferencia 5,6%; IC del 95%, -10,6–23,6%) (fig. 1). La tabla 2 muestra la distribución de eventos según la presencia o ausencia de un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax.

En el análisis univariable, la edad > 75 años (OR: 1,88; IC 95%: 0,99–3,59; $P = 0,06$), el cáncer (OR: 4,78; IC 95%: 1,15–19,87; $P = 0,03$) y la inmovilización de causa médica (OR: 1,99; IC 95%: 0,96–4,16; $P = 0,07$) incrementaron significativamente el riesgo de la variable combinada en los 90 días posteriores a la aleatorización (tabla 3). En el análisis multivariante, el hallazgo de un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax (*versus* TC normal) no se asoció de forma independiente a la variable combinada durante los primeros 90 días de seguimiento (OR_{ajustado}: 0,64; IC 95%: 0,30–1,38; $P = 0,26$) (tabla 3).

Tras ajustar por la edad > 75 años, el cáncer y la inmovilización de causa médica, el hallazgo de un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax (*versus* TC normal) no se asoció de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa (diferencia 12,0%; IC del 95%, 0,6–19,1%; $P = 0,06$) ni al reingreso por EPOC (OR_{ajustado}: 0,48; IC 95%: 0,22–1,03; $P = 0,06$) en los primeros 90 días después de la aleatorización.

Análisis secundario

Secundariamente analizamos el significado pronóstico de la presencia (*versus* ausencia [p. ej., TC normal]) de cualquier diagnóstico, incluido el de la TEP, en la TC de tórax. Se objetivó un hallazgo específico en la TC de 150 pacientes (150 de 192 pacientes; 78,1%; IC del 95%, 71,6–83,8%). El hallazgo de un diagnóstico específico en la TC de tórax no se asoció de manera independiente a la variable combinada (OR_{ajustado}: 0,61; IC 95%: 0,29–1,30; $P = 0,20$), a la muerte por cualquier causa (diferencia 11,3%; IC del 95%, 0,0–17,8%; $P = 0,07$) ni al reingreso por EPOC (OR_{ajustado}: 0,48; IC 95%: 0,22–1,03; $P = 0,06$) durante los primeros 90 días de seguimiento.

Discusión

En este subanálisis del ensayo clínico SLICE se objetivó la presencia de un diagnóstico alternativo a la TEP en tres cuartas partes

Resultados

C.Rodríguez, A.Solier, M.Marin et al.

Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 412–417

Tabla 1
Características principales de los 175 pacientes incluidos

	Núm. (%) de pacientes		
	Con diagnóstico alternativo en TC (N=133)	Con TC normal (N=42)	Valor de P
Edad ≥ 75 años	64 (48,1)	19 (45,2)	0,86
Sexo			
Hombre	107 (80,5%)	31 (73,8%)	0,39
Mujer	26 (19,5%)	11 (26,2%)	-
Fumador activo	38 (28,6%)	10 (23,8%)	0,69
Paquetes-año, media (DE), núm.	55,7 (20,8)	71,2 (35,4)	0,21
Agujardines de EPOC en los 12 meses previos, media (DE), núm.	1,3 (1,7)	1,7 (2,0)	0,21
FEV ₁ postbroncodilatador, media (DE), % del predicho	48,4 (18,6)	47,2 (20,7)	0,75
EPOC muy grave: <30% del predicho	13 (9,8)	8 (19,0)	0,42
EPOC grave: 30 a <50% del predicho	62 (46,6)	17 (40,5)	-
EPOC moderada: 50 a <80% del predicho	45 (33,8)	14 (33,3)	-
EPOC leve: ≥80% del predicho	13 (9,8)	3 (7,1)	-
<i>Factores de riesgo para ETEV</i>			
Inmovilización ^a	33 (24,8)	6 (14,3)	0,20
Apnea del sueño	17 (12,8)	8 (19,0)	0,32
Insuficiencia cardíaca	27 (20,3)	5 (11,9)	0,26
Cáncer ^b	8 (6,0)	1 (2,4)	0,69
Antecedentes de ETEV	3 (2,3)	1 (2,4)	1,0
Cirugía ^c	0 (0)	0 (0)	-
<i>Síntomas y signos</i>			
Dolor	132 (99,2)	42 (100)	0,75
Frecuencia cardíaca > 100/min	40 (30,1)	16 (38,1)	0,35
Aumento del volumen del esputo	46 (34,6)	13 (31,0)	0,71
Esputo purulento	11 (8,3)	0 (0)	0,07
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	6 (4,5)	1 (2,4)	1,0
SatO ₂ < 90%	58 (43,6)	14 (33,3)	0,28
<i>Probabilidad clínica (escala de Wells)</i>			
Baja	56 (17,0)	20 (47,6)	0,59
Intermedia	77 (83,0)	22 (52,4)	-
Alta	0 (0)	0 (0)	-
<i>Análisis</i>			
Creatinina, media (DE), mg/dL	0,9 (0,3)	0,9 (0,2)	0,71
Creatinina > 1,5 mg/dL	4 (3,0)	0 (0)	0,57
Hemoglobina, media (DE), g/dL	13,9 (2,18)	14,4 (2,3)	0,18
Leucocitos × 10 ³ /L, media (DE)	11,4 (10,7)	10,0 (3,5)	0,20

TC: tomografía computarizada; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; SatO₂: saturación de la hemoglobina por el oxígeno

^a Pacientes no quirúrgicos con movilidad limitada (p. ej., encamamiento) durante ≥ 4 días en el mes anterior.

^b Activo o en tratamiento en el año anterior.

^c En el mes anterior.

Tabla 2
Eventos durante el seguimiento a 90 días

Eventos	Todos los pacientes (N=175)	Con diagnóstico alternativo en TC (N=133)	Con TC normal (N=42)
<i>Evento principal</i>			
Reingreso por EPOC o muerte por cualquier causa	55 (31,4)	40 (30,1)	15 (35,7)
<i>Eventos secundarios</i>			
Reingreso por EPOC	45 (25,7)	30 (22,6)	15 (35,7)
Muerte por cualquier causa	16 (9,1)	16 (12,0)	0 (0)
Recurrencias trombóticas no fatales	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Duración de la estancia hospitalaria, media (DE), días	6,9 (4,2)	6,9 (4,3)	6,8 (4,2)

TC: tomografía computarizada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE: desviación estándar.

de los pacientes con agudización de EPOC que recibieron una TAC de tórax. Aunque la presencia de un diagnóstico alternativo a la TEP supuso un cambio del tratamiento en el 23% de los casos, no se asoció a una reducción de la mortalidad o del reingreso por EPOC durante el seguimiento. Adicionalmente, cuando analizamos el efecto de cualquier diagnóstico específico (incluida la TEP) en la TC de tórax sobre el pronóstico de estos pacientes, los resultados fueron similares.

Varios estudios han evaluado la frecuencia de diagnósticos alternativos entre pacientes a los que se realizó una TC de tórax por sospecha de TEP. La proporción de diagnósticos alternativos ha oscilado entre un 25 y un 52%^[5-18]. Un estudio prospectivo incluyó 203 pacientes a los que se les realizó una TC de tórax por sospecha de TEP^[18]. Se encontró un diagnóstico alternativo en 88 pacientes (43%), pero solo en 10 pacientes (4,9%) este diagnóstico tuvo consecuencias terapéuticas. La información sobre la utilidad de la TC

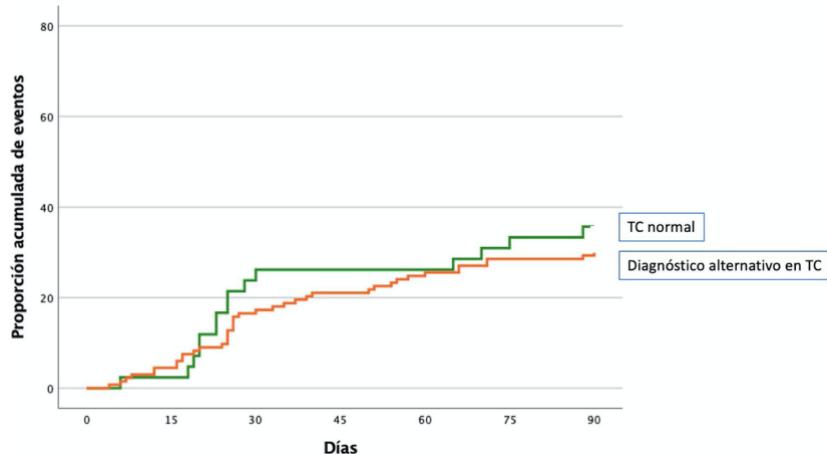


Figura 1. Proporción acumulada de eventos en función de la presencia de un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax o de una TC de tórax normal.

Tabla 3
Análisis univariable y multivariante

Variáble predictorá	OR no ajustada(IC 95%)	Valor de P	OR ajustada(IC 95%)	Valor de P
Edad > 75 años	1,88 (0,99-3,59)	0,06	1,88 (0,96-3,68)	0,06
Sexo hombre	1,56 (0,68-3,57)	0,30	-	-
FEV ₁ : postbroncodilatador	0,41 (0,07-2,39)	0,32	-	-
ICC	1,94 (0,88-4,25)	0,10	-	-
Cáncer	4,78 (1,15-19,87)	0,03	5,57 (1,29-24,04)	0,02
Diagnóstico alternativo en la TC	0,77 (0,37-1,61)	0,49	0,64 (0,30-1,38)	0,26
Inmovilización	1,99 (0,96-4,16)	0,07	2,03 (0,95-4,37)	0,07
Frecuencia cardíaca > 100/min	1,50 (0,77-2,94)	0,24	-	-
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	0,35 (0,04-3,0)	0,34	-	-
Sat _{O₂} < 90%	0,89 (0,46-1,72)	0,72	-	-

OR: odds ratio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TC: tomografía computarizada; Sat_{O₂}: saturación de la hemoglobina por el oxígeno.

de tórax en pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC es mucho más escasa. Un estudio retrospectivo, que incluyó 202 pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC, encontró un diagnóstico específico en el 42,1% de las TC¹². Aunque estos hallazgos produjeron un cambio de tratamiento en el 10,9% de los pacientes, no hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ni en la necesidad de cuidados intensivos entre los dos grupos. Nuestros resultados confirman estos hallazgos. Aunque es frecuente la observación de un diagnóstico específico en la TC de tórax, se produce un cambio de tratamiento en un porcentaje limitado de pacientes y el pronóstico no mejora de forma significativa. Las guías de práctica clínica sugieren el uso de corticoides orales y antibióticos para las agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario¹⁹. Por este motivo, más de tres cuartos de los pacientes de nuestra serie con un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax ya estaban recibiendo tratamiento específico para ese diagnóstico, y este hecho podría explicar que la información de la TC de tórax no modifique el pronóstico de nuestros pacientes.

Nuestros resultados tienen consecuencias prácticas. En los Servicios de Urgencias es frecuente la solicitud de una TC de tórax para los pacientes con agudización de EPOC con el objetivo de confirmar/descartar la TEP como causa de la agudización y de realizar diagnósticos alternativos que podrían modificar el manejo de estos pacientes²⁰. El ensayo clínico SLICE demostró la falta de

beneficio clínico de un algoritmo (que incluyó un dímero D y una TC de tórax para los pacientes con dímero D positivo) para la búsqueda de la TEP en pacientes hospitalizados por agudización de su EPOC¹¹. Este análisis completa los resultados anteriores y sugiere que no debería solicitarse rutinariamente una TC de tórax a este grupo de pacientes.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un subanálisis predefinido de los pacientes que recibieron una TC de tórax en el grupo intervención de un ensayo clínico. Por tanto, los resultados solo pueden considerarse como generadores de hipótesis. Aunque no se realizó ajuste por multiplicidad, la ausencia de asociación independiente entre el hallazgo de un diagnóstico alternativo en la TC y la variable primaria de resultado descarta un error tipo I y hace innecesario dicho ajuste. En segundo lugar, el número de eventos fue bajo para extraer conclusiones sólidas. Finalmente, en SLICE solo recibieron una TC de tórax aquellos pacientes del grupo intervención con un dímero D positivo, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a todos los pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

En conclusión, entre los pacientes que requieren ingreso por agudización de EPOC, la TC de tórax ofrece un diagnóstico alternativo (distinto a la TEP) en el 76% de las ocasiones. El tratamiento específico de estas patologías no se asocia a un mejor pronóstico en los tres primeros meses de seguimiento.

Contribuciones

Concepto y diseño: Rodríguez, Jiménez.
 Adquisición de los datos, análisis e interpretación de los datos: Rodríguez, Solier, Marín, Tenes, Durán, Retegui, Muriel, Otero, Monreal, Jiménez.
 Redacción del manuscrito: Rodríguez, Solier, Marín, Jiménez.
 Supervisión: Rodríguez, Jiménez.
 El autor de correspondencia, David Jiménez, tuvo acceso completo a los datos del estudio y la responsabilidad final de envío del manuscrito para publicación.

Financiación

ISCI (PI14/00400), Chest Foundation, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Neumosur y Daichi Sankyo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A. Anexo. Investigadores del ensayo SLICE

Barcelona (20 pacientes): S. Jiménez (16 pacientes), A. Vilas (3 pacientes), D. Aisa (1 paciente); **Bilbao** (113 pacientes): E. Tabernero/B. González-Quero (113 pacientes); **Galdakao** (21 pacientes): A. Ballaz/L. Chasco (21 pacientes); **Gran Canaria** (35 pacientes): G. Pérez-Peña/F. León-Marrero (35 pacientes); **La Coruña** (25 pacientes): P. Marcos-Rodríguez/S.J. Domínguez-Pazos (25 pacientes); **Madrid** (364 pacientes): D. Jiménez/A. Quezada (171 pacientes), A. Hernando/J.I. de Granda-Orive (91 pacientes), P. Ruiz-Artacho/F. Beddar-Chaib (56 pacientes), M.J. Rodríguez-Nieto/Iztiai Fernández-Ormaechea (28 pacientes), M. Calle/J.L. Rodríguez-Hermosa/J. Carriel (12 pacientes), A. Martínez-Verdasco (2 pacientes), J. de Miguel-Díez (2 pacientes), M.A. Quesada (2 pacientes); **Santander** (17 pacientes): R. Agüero (17 pacientes); **Sevilla** (112 pacientes): L. Jara-Palomares/R. Otero/E. Márquez-Martín (112 pacientes); **Valencia** (8 pacientes): R. López-Reyes (8 pacientes); **Vitoria** (31 pacientes): J.L. Lobo/A. Rivas-Guerrero (31 pacientes).

Bibliografía

1. Miratvilles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. Arch Bronconeumol. 2017;53:324–35.
2. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1256–76.
3. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1114–21.
4. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007;370:786–96.
5. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosio BG, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021 update diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome. Arch Bronconeumol. 2021;58:159–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.011>.
6. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherperel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. Ann Intern Med. 2006;144:390–6.
7. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Brudevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Thorax. 2007;62:121–5.
8. Aleva PE, Voets LWLM, Simoni SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2017;151:1544–54.
9. Couturaud F, Bertoletti I, Pastre J, Roy PM, Le Mao R, Gagnadoux F, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms. JAMA. 2021;325:59–68.
10. Jimenez D, Agusti A, Monreal M, Otero R, Huisman M, Lobo JL, et al. The rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of an active strategy for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Cardiol. 2019;42:346–51.
11. Jimenez D, Agusti A, Tabernero E, Jara-Palomares I, Hernando A, Ruiz-Artacho P, et al. Effect of a pulmonary embolism diagnostic strategy on clinical outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbation: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;326:1277–85.
12. Park HJ, Kim SH, Kim HC, Lee BY, Lee SW, Lee JS, et al. Utility of computed tomography in a differential diagnosis for the patients with an initial diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2019;82:234–41.
13. Nuñez E, Steyerberg EW, Nuñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. Rev Esp Cardiol. 2011;64:501–7.
14. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. Chest. 2012;142:1126–33.
15. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, Shah SA, Rivera MP, Parker LA, et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2009;169:1961–5.
16. van Strijen MJ, Bloem JL, de Monyé W, Pattynama PMT, van den Berg-Huismans A, Huisman MV, et al. Helical computed tomography and alternative diagnosis in patients with excluded pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2005;3:2449–56.
17. Lin YT, Tsai IC, Tsai WI, Lee T, Chen MC, Lin PC, et al. Comprehensive evaluation of CT pulmonary angiography for patients suspected of having pulmonary embolism. Int J Cardiovasc Imaging. 2010;26:1111–20.
18. Van Es J, Douma RA, Schreuder SM, Middeldorp S, Kampfuisen PW, Gerdes VEA, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. Chest. 2013;144:1893–9.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report. [consultado 19 Dic 2021]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>.
20. Cheng T, Wang H, Cheng Q, Guo YI, Qian Y, Fan L, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. Exp Ther Med. 2016;11:519–29.

5. DISCUSIÓN

1. Efecto de la búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón en pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

El ensayo clínico multicéntrico SLICE mostró que una estrategia activa para la búsqueda de la TEP (dímero D y, si positivo, TC de tórax) entre los pacientes que requirieron hospitalización por una agudización de EPOC no disminuyó de forma significativa el porcentaje de pacientes que experimentaron eventos trombóticos, reingreso por EPOC o muerte en los primeros 90 días después de la aleatorización. Los resultados similares en los análisis de sensibilidad y de subgrupos aumentan la consistencia de estos resultados.

La prevalencia de TEP en el grupo intervención fue similar a la de un estudio reciente en el que el 3,3% de los pacientes que acudieron a los Servicios de Urgencias de dos hospitales universitarios por agudización grave o muy grave de EPOC fueron diagnosticados de TEP³⁸. Sin embargo, fue significativamente menor al 22% encontrado entre 197 pacientes con EPOC que requirieron ingreso hospitalario por agudización grave de etiología desconocida³⁷. Esta discrepancia podría deberse a diferencias en el diseño y en la selección de los pacientes entre el estudio de Tillie-Leblond y el ensayo SLICE. El estudio francés fue unicéntrico y los pacientes incluidos pudieron no ser representativos de aquellos que acuden a los Servicios de Urgencias con agudizaciones. Además, los pacientes con sospecha clínica inicial de TEP no fueron excluidos de ese estudio, lo que condujo al reclutamiento de pacientes con probabilidad clínica de TEP más alta (por ejemplo, el 29% de los pacientes tenían cáncer). Es importante destacar

que un estudio reciente encontró una prevalencia de TEP similar a la de SLICE (4,3%) entre pacientes que requirieron hospitalización por una agudización de EPOC sin sospecha inicial de TEP⁴¹.

Como la sospecha clínica inicial de TEP fue un criterio de exclusión del ensayo, todos los pacientes tenían probabilidad clínica baja o intermedia, y no se consideró necesaria la evaluación de la probabilidad clínica como primer escalón de la intervención (i.e., todos los pacientes requirieron una determinación de dímero D)⁶⁵. En el grupo intervención, un resultado negativo de dímero D excluyó la TEP en la mitad de los pacientes, con un riesgo muy bajo de eventos trombóticos durante el seguimiento. Aunque algunos estudios avalan que el uso de un punto de corte de dímero D ajustado a la edad aumenta el porcentaje de pacientes en los que se puede excluir la TEP de forma segura^{63,76}, SLICE utilizó un punto de corte fijo. Un análisis de sensibilidad post hoc mostró que el uso de un punto de corte de dímero D ajustado a la edad incrementó en un 14% la proporción de resultados negativos, con un riesgo muy bajo de eventos trombóticos durante el seguimiento (ver **artículo 2** de la presente tesis doctoral).

Tanto los eventos trombóticos como las muertes fueron numéricamente menos frecuentes en el grupo intervención, y los resultados de nuestro ensayo no pueden descartar una disminución absoluta de 4,3% y de 5,7% en los eventos trombóticos y en las muertes, respectivamente. Todos los eventos trombóticos fueron TEP. Esto no es extraño, ya que los pacientes con EPOC y ETEV

presentan con más frecuencia TEP que TVP, y los pacientes con antecedentes de TEP recurren con más frecuencia en forma de TEP que de TVP^{24,77}.

Aunque el ensayo SLICE demostró que la búsqueda activa de la TEP no es beneficiosa en pacientes que requieren hospitalización por una agudización de EPOC, algunos clínicos indican una TC torácica para descartar diagnósticos alternativos. Igual que en estudios previos, la TC identificó diagnósticos alternativos en una proporción elevada de pacientes⁷⁸. Sin embargo, el hallazgo de un diagnóstico alternativo modificó el tratamiento habitual solo en el 23% de los pacientes, y los tratamientos específicos no mejoraron su pronóstico (ver **árticulo 3** de la presente tesis doctoral).

El ensayo SLICE tiene varias fortalezas. Se realizó en un grupo amplio de hospitales de distintas características, lo que incrementa la posibilidad de generalización de los resultados. El tamaño muestral grande aumentó la precisión de las estimaciones. Aunque no fue un ensayo ciego (i.e., tanto los investigadores como los pacientes conocían el brazo del ensayo), se dispuso de un Comité Central para la adjudicación de los eventos. Finalmente, se perdieron pocos pacientes en el seguimiento, por lo que se pudo cumplir el principio de intención de tratar.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la prevalencia de TEP en el grupo intervención fue menor de la anticipada, y los resultados no pueden excluir la posibilidad de que la intervención tuviera un efecto estadísticamente

significativo. Sin embargo, SLICE fue diseñado sobre la premisa de que la intervención produjera un efecto clínico significativo, y superior al coste y a los efectos secundarios de la TC torácica. Además, el ensayo no tuvo potencia estadística suficiente para mostrar una diferencia significativa en el porcentaje de eventos trombóticos y de muertes entre los dos brazos. En segundo lugar, al tratarse de un estudio abierto podría haber ocurrido que la sospecha de eventos trombóticos fuera mayor entre los pacientes del grupo control (en los que no se realizó una TC torácica). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con sospecha de eventos trombóticos entre los dos brazos del ensayo. En tercer lugar, los resultados de este ensayo podrían no ser aplicables a todos los pacientes con agudización de EPOC. No obstante, los criterios de inclusión y exclusión del ensayo se eligieron para que SLICE pudiera aplicarse a la gran mayoría de pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias con agudización de EPOC. En cuarto lugar, podría aducirse que los reingresos por EPOC son menos importantes que los eventos trombóticos o las muertes. En cualquier caso, como algunos de esos reingresos podrían haberse debido a eventos trombóticos, y como realizar una TC torácica a todos los pacientes que reingresaran por EPOC no era factible, el Comité Director del ensayo decidió incluir los reingresos por EPOC como parte del evento compuesto de resultado.

2. Punto de corte ajustado de dímero D para descartar la tromboembolia de pulmón en pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario: resultados del ensayo SLICE.

Nuestro estudio proporciona una validación externa de varias estrategias de selección del punto de corte de dímero D en pacientes que requieren ingreso hospitalario por una agudización de EPOC sin sospecha inicial de TEP. Mientras que la estrategia tradicional (punto de corte fijo de dímero D) permitió excluir la TEP en la mitad de los pacientes, las estrategias ajustadas a la edad o a la probabilidad clínica evitaron la realización de una prueba de imagen en un porcentaje significativamente mayor. La estrategia tradicional y la ajustada a la edad se asociaron con un riesgo bajo de eventos trombóticos venosos durante los 3 primeros meses de seguimiento⁷⁹, pero solo la estrategia tradicional mostró una sensibilidad suficiente para descartar la TEP en estos pacientes.

Nuestros resultados son similares a los de los estudios previos que han evaluado la utilidad del punto de corte de dímero D ajustado a la edad^{63,80,81}. En concreto, entre los pacientes con EPOC y TEP improbable (según la escala de Wells), una revisión sistemática y metanálisis de datos individuales demostró que la estrategia ajustada a la edad fue eficaz (i.e., incrementó la proporción de pacientes con EPOC y un resultado negativo [sin necesidad de prueba de imagen] del 21% al 32%) y segura (i.e., incrementó la proporción de falsos negativos del 0,7% al 1,2%)⁸². En SLICE, el uso de un punto de corte de dímero D ajustado a la edad habría resultado en la exclusión de la TEP en

aproximadamente dos tercios (63,3%) de los pacientes que requirieron hospitalización por una agudización de EPOC, con un valor predictivo negativo por encima del 98%. Aunque la proporción de falsos negativos fue pequeña, la sensibilidad de esta estrategia fue baja, y el punto de corte ajustado a la edad se debería usar con precaución en poblaciones con prevalencias más altas de TEP.

Algunos estudios sugieren que los puntos de corte de dímero D ajustados a la probabilidad clínica (i.e., a la escala de Wells y a la escala YEARS) podrían incrementar el porcentaje de resultados negativos y reducir la necesidad de pruebas de imagen^{64,83}. Nuestros resultados sugieren que la estrategia tradicional es más segura que las estrategias ajustadas a la probabilidad clínica para excluir la TEP en pacientes que requieren ingreso hospitalario por una agudización de EPOC. Esta discrepancia se podría explicar por diferencias en el diseño de los estudios o en las características de los pacientes reclutados. Además, la exactitud de las escalas de probabilidad clínica es menor en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar de base, lo que podría explicar estos hallazgos⁸⁴.

Nuestro estudio tiene consecuencias prácticas. El ensayo clínico SLICE demostró que la búsqueda activa de la TEP no es beneficiosa para los pacientes que requieren ingreso hospitalario por una agudización de EPOC sin sospecha inicial de TEP⁸⁵. Sin embargo, aunque el dímero D no es una prueba de cribado sino diagnóstica, se solicita a la mayoría de los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias con síntomas torácicos⁸⁶. Nuestro análisis sugiere que,

para los pacientes con un resultado de dímero D disponible, los clínicos deberían usar un punto de corte fijo porque evita la realización de una TC en la mitad de los pacientes y la proporción de falsos negativos es muy baja. Esta estrategia es especialmente útil entre los pacientes con probabilidad clínica baja de TEP según la escala de Wells. Debido a que los pacientes con EPOC suelen ser ancianos, se podría considerar la estrategia ajustada a la edad para evitar la exposición a radiación, las posibles reacciones al contraste, el coste asociado al diagnóstico y al tratamiento, y las complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación.

Hay varias limitaciones en este estudio. En primer lugar, se trata de un análisis post hoc que incluyó a los pacientes del brazo intervención de un ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, se recogieron de forma prospectiva todas las variables necesarias para calcular las escalas de probabilidad clínica. En segundo lugar, no se realizó un cálculo del tamaño muestral y el número relativamente bajo de pacientes reclutados podría haber disminuido la precisión de nuestras estimaciones. En tercer lugar, la prevalencia de TEP fue baja en la serie. Por tanto, nuestros resultados no deberían aplicarse a poblaciones con una prevalencia más alta de TEP. Cuarto, en el ensayo SLICE los centros participantes usaron distintos métodos de determinación de dímero D. Ahora bien, no encontramos interacción entre el método de determinación empleado y los resultados obtenidos. Quinto, los resultados de nuestro estudio podrían no ser extrapolables a pacientes con EPOC de características clínicas diferentes. Sin embargo, los criterios de inclusión y exclusión de SLICE pretendían identificar a la mayoría de los pacientes con EPOC que acuden a los Servicios

de Urgencias por una agudización. Finalmente, los investigadores no recogieron información clínica sobre el índice de masa corporal de los pacientes, o el uso de medicaciones como la aspirina o las estatinas. En cualquier caso, parece poco probable que esta limitación pudiera haber disminuido la validez de nuestros resultados.

3. Significado pronóstico de los diagnósticos alternativos a la TEP hallados en la tomografía computarizada de tórax de pacientes ingresados por agudización de EPOC: subanálisis predefinido del ensayo SLICE.

En este subanálisis del ensayo clínico SLICE se objetivó la presencia de un diagnóstico alternativo a la TEP en tres cuartas partes de los pacientes con agudización de EPOC que recibieron una TC de tórax. Aunque la presencia de un diagnóstico alternativo a la TEP supuso un cambio del tratamiento en el 23% de los casos, no se asoció a una reducción de la mortalidad o del reingreso por EPOC durante el seguimiento. Adicionalmente, cuando analizamos el efecto de cualquier diagnóstico específico (incluida la TEP) en la TC de tórax sobre el pronóstico de estos pacientes, los resultados fueron similares.

Varios estudios han evaluado la frecuencia de diagnósticos alternativos entre pacientes a los que se realizó una TC de tórax por sospecha de TEP. La proporción de diagnósticos alternativos ha oscilado entre un 25 y un 52%^{78,87-89}. Un estudio prospectivo incluyó 203 pacientes a los que se les realizó una TC de tórax por sospecha de TEP⁷⁸. Se encontró un diagnóstico alternativo en 88 pacientes (43%), pero solo en 10 pacientes (4,9%) este diagnóstico tuvo consecuencias terapéuticas. La información sobre la utilidad de la TC de tórax en pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC es mucho más escasa. Un estudio retrospectivo que incluyó 202 pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC encontró un diagnóstico específico en el 42,1% de las TC⁹⁰. Aunque estos hallazgos produjeron un cambio de tratamiento en el

10,9% de los pacientes, no hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ni en la necesidad de cuidados intensivos entre los dos grupos. Nuestros resultados confirman estos hallazgos. Aunque es frecuente el hallazgo de un diagnóstico específico en la TC de tórax, se produce un cambio de tratamiento en un porcentaje limitado de pacientes y el pronóstico no mejora de forma significativa. Las guías de práctica clínica sugieren el uso de corticoides orales y antibióticos para las agudizaciones de EPOC que requieren ingreso hospitalario⁹¹. Por este motivo, más de tres cuartos de los pacientes de nuestra serie con un diagnóstico alternativo a la TEP en la TC de tórax ya estaban recibiendo tratamiento específico para ese diagnóstico, y este hecho podría explicar que la información de la TC de tórax no modifique el pronóstico de nuestros pacientes.

Nuestros resultados tienen consecuencias prácticas. En los Servicios de Urgencias es frecuente la solicitud de una TC de tórax para los pacientes con agudización de EPOC con el objetivo de confirmar/descartar la TEP como causa de la agudización y de realizar diagnósticos alternativos que podrían modificar el manejo de estos pacientes⁹². El ensayo clínico SLICE demostró la falta de beneficio clínico de un algoritmo (que incluyó un dímero D y una TC de tórax para los pacientes con dímero D positivo) para la búsqueda de la TEP en pacientes hospitalizados por agudización de su EPOC⁸⁵. Este análisis completa los resultados anteriores y sugiere que no debería solicitarse rutinariamente una TC de tórax a este grupo de pacientes.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un subanálisis predefinido de los pacientes que recibieron una TC de tórax en el grupo intervención de un ensayo clínico. Por tanto, los resultados solo pueden considerarse como generadores de hipótesis. Aunque no se realizó ajuste por multiplicidad, la ausencia de asociación independiente entre el hallazgo de un diagnóstico alternativo en la TC y la variable primaria de resultado descarta un error tipo I y hace innecesario dicho ajuste. En segundo lugar, el número de eventos fue bajo para extraer conclusiones sólidas. Finalmente, en SLICE solo recibieron una TC de tórax aquellos pacientes del grupo intervención con un dímero D positivo, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a todos los pacientes con agudización de EPOC que requieren ingreso hospitalario.

6. CONCLUSIONES

1. Entre los pacientes que requieren ingreso por agudización de EPOC, la adición de una estrategia de búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón al manejo habitual, comparada con el manejo habitual, no mejora su pronóstico durante el seguimiento.
2. Comparados con un punto de corte fijo de dímero D (500 ng/mL), los puntos de corte ajustados por la edad o por la probabilidad clínica identifican una proporción mayor de pacientes que requieren ingreso por agudización de EPOC en los que se puede descartar la tromboembolia de pulmón, aunque la tasa de falsos negativos es significativamente más alta.
3. Entre los pacientes que requieren ingreso por agudización de EPOC, la tomografía computarizada ofrece un diagnóstico alternativo a la tromboembolia de pulmón en el 76% de las ocasiones. El tratamiento específico de estas patologías no se asocia a un mejor pronóstico durante el seguimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. GlobalStrategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700214.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128.
3. Carratalá-Munuera C, Arriero-Marin JM, Orozco-Beltrán D, Cuneo Amat B, Lopez-Pineda A, Soler-Cataluña JJ, et al. Percepción de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. *Open Respiratory Archives* 2019; 1: 7–13.
4. Sobradillo Peña V, Miravitles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. *Chest* 2000; 118: 981-989.
5. M. Miravitles, F. Garcia-Rio, L. Muñoz, E. Duran-Tauleria, G. Sánchez, V. Sobradillo, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009, 64: 863-868.
6. Soriano JB, Alfageme I, Miravitles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Archivos de Bronconeumología* 2021, 57: 61-69.
7. Ballester F, Pérez-Hoyos S, Rivera ML, Merelles T, Tenías JM, Soriano JB, et al. Patrones de frecuentación y factores asociados al ingreso en el hospital de las urgencias hospitalarias por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 20-26.

8. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Guardiola Tey JM, Chanovas Borrás M, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25: 368–378.
9. J.T. MacFarlane, A. Colville, A. Guion, R.M. MacFarlane, D.H. Rose. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993, 341: 511-514.
10. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
11. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441-1448.
12. Groenewegen KH, Schols AMW.J, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-467.
13. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005, 60: 925-931.
14. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:

1498-1505.

15. Wilson R. Evidence of bacterial infection in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 208-215.
16. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-1645.
17. M. Miravitles, C. Espinosa, E. Fernández-Laso, J.A. Martos, J.A. Maldonado, M. Gallego. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
18. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Agudización de la EPOC. *Archivos de Bronconeumología* 2017; 53: 46-62.
19. N.A. Francis, D. Gillespie, P. White, J. Bates, R. Lowe, B. Sewell, et al. C- reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT. *Health Technol Assess* 2020; 24: 1-108.
20. W. Ni, J. Bao, D. Yang, W. Xi, K. Wang, Y. Xu, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Lond* 2019; 5: 639-650.
21. D.J. Vollenweider, A. Frei, C.A. Steurer-Stey, J. Garcia-Aymerich, M.A. Puhan. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD010257.
22. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD.

European Respiratory Journal 2013; 41: 993–995.

23. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3073.
24. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 862–868.
25. Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 360-364.
26. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD, Wedzicha JA. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(1): 30–35.
27. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–120.
28. Montuschi P, Sala A, Dahlen SE, Folco G. Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. *Drug Discov Today* 2007; 12: 404–412.
29. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2016; 3–10.
30. Børvik T, Brækkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J* 2016; 47: 473–481.

31. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120: 791–795.
32. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009; 136: 376–380.
33. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2019; 40: 3453-3455.
34. S.M Prescott, K.L Richards, G Tikoff, J.D Armstrong, J.W Shigeoka. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 32-36.
35. J.H Winter, P.W Buckler, A.P Bautista, F.W Smith, P.F Sharp, B Bennett, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38: 605-608.
36. B Schonhofer, D Kohler. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 1998; 65: 173-177.
37. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-396.
38. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive

- pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62: 121-125.
39. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2017; 151: 544–554.
 40. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2009; 135: 786–793.
 41. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, Roy P-M, Le Mao R, Gagnadoux F, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; 325: 59.
 42. Anderson D, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2007; 298: 2743-2753.
 43. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors from a large prospective cohort study. *Chest* 2007; 13: 517-523.
 44. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S- 310S.
 45. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-Dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172–179.

46. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 448–60.
47. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131–2136.
48. Hendriksen JMT, Geersing G-J, Lucassen WAM, Erkens PMG, Stoffers HEJH, van Weert HCPM, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015; 351: h4438.
49. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 957–970.
50. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416–420.
51. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–71.
52. Wang J, Ding Y-M. Prevalence and risk factors of pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its

- impact on outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021; 25:2604–2616.
53. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal* 2009; 35: 1243–1248.
 54. Pieper CF, Rao KM, Currie MS, et al. Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *J Gerontol Med Sci* 2000; 55: 649–657.
 55. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, et al. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: Implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993; 69:125–30.
 56. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 715–719.
 57. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1239–1242.
 58. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115:150–152.
 59. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal

- pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995; 78: 399–405.
60. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365–1370.
61. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009; 101: 886–892.
62. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*. 2013; 49: 534–547.
63. M. Righini, J. Van Es, P.L. Den Exter, P.M. Roy, F. Verschuren, A. Ghuyzen, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117-1124.
64. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017; 390: 289-297.
65. C. Kearon, K. De Wit, S. Parpia, S. Schulman, M. Afilalo, A. Hirsch, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med* 2019; 381: 2125-2134.
66. Akpinar EE, Hoşgün D, Doğanay B, Ataç GK, Gülhan M. Should the cut-

- off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD? *Journal of Thoracic Disease* 2013; 5: 430–434.
67. AbdelHalim HA, AboElNaga HH. Acute exacerbation of COPD with pulmonary embolism: A new D-dimer cut-off value. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017: 227–230.
68. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 227: 455–460.
69. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629–636.
70. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1716–1722.
71. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KVJr, Popovich JJr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–2327.
72. Hartmann Ieneke J.C., Hagen Petronella J, Melissant Christian F, Postmus Pieter E, Prins Martin H. Diagnosing Acute Pulmonary Embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*

- 2000; 162:2232–2237.
73. Stein PD, Coleman RE, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML, Weg JG. Diagnostic Utility of Ventilation/Perfusion Lung Scans in Acute Pulmonary Embolism Is Not Diminished by Pre-Existing Cardiac or Pulmonary Disease. *Chest* 1991;100: 604–606.
74. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KVJr, Popovich JJr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
75. P.M. Roy, G. Meyer, B. Vielle, C. le Gall, F. Verschuren, F. Carpentier, EMDEPU Study Group, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157-164.
76. Robert-Ebadi H, Robin P, Hugli O, et al. Impact of age-adjusted D-dimer cutoff to exclude pulmonary embolism: a multinational prospective real-life study (the RELAX-PE study). *Circulation* 2021; 143: 1828-1830.
77. Eichinger S, Weltermann A, Mlnar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 92- 96.
78. Van Es J, Douma RA, Schreuder SM, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 2013; 144: 1893-1899.
79. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, et al. Towards a tailored

diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2017; 15: 1040-1043.

80. Douma RA, Le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ 2010; 340: c1475.
81. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, 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; 346: f2492.
82. Van Es N, van der Hulle T, van Es J, et al. Wells rule and D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. Ann Intern Med 2016; 165: 253-261.
83. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. N Engl J Med 2019; 381: 2125- 2134.
84. Monreal M, Sanchez Muñoz Torrero JF, Naraine VS, et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. Am J Med 2006; 119: 851-858.
85. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E, et al. Effect of a pulmonary embolism diagnostic strategy on clinical outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbation: a randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 1277-1285.
86. Kabrhel C, Matts C, McNamara M, et al. A highly sensitive ELISA D-

- dimer increases testing but not diagnosis of pulmonary embolism. Acad Emerg Med 2006; 13: 519-524.
87. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, Shah SA, Rivera MP, Parker LA, et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. Arch Intern Med 2009; 169: 1961-1965.
88. van Strijen MJ, Bloem JL, de Monyé W, Pattynama PMT, van den Berg-Huijsmans A, Huisman MV; on behalf of the Antelope-Study Group. Helical computed tomography and alternative diagnosis in patients with excluded pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2005; 3: 2449-2456.
89. Lin YT, Tsai IC, Tsai WL, Lee T, Chen MC, Lin PC, et al. Comprehensive evaluation of CT pulmonary angiography for patients suspected of having pulmonary embolism. Int J Cardiovasc Imaging 2010; 26: 111-120.
90. Park HJ, Kim SH, Kim HC, Lee BY, Lee SW, Lee JS, et al. Utility of computed tomography in a differential diagnosis for the patients with an initial diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2019; 82: 234-241.
91. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report. Accessed December 19, 2021. <http://www.goldcopd.org/>
92. Cheng T, Wang H, Cheng Q, Guo YI, Qian Y, Fan L, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. Exp Ther Med 2016; 11: 519-529.