



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

FACULTAD DE MEDICINA

UTILIDAD DEL DÍMERO D EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR EN LA FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

David Rodríguez, MD
Residente Medicina de Emergencias
Universidad del Rosario
Fundación Santafé de Bogotá

Ana Cristina Montenegro Arenas, MD
Especialista en Medicina Interna
Fundación Santa Fe de Bogotá

Leidy Paola Prada Romero, MD
Médico Rural en Investigación
Departamento de Medicina Crítica
Fundación Santa Fe de Bogotá

Bibiana Pinzón, MD
Especialista en Radiología
Fundación Santa Fe de Bogotá

Johnny Beltrán
Magister Epidemiología
Universidad del Rosario
Asesor Epidemiológico

Bogotá, Colombia 2011

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UTILIDAD DEL DÍMERO D EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR EN LA FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

David Rodríguez, MD
Residente Medicina de Emergencias
Universidad del Rosario
Fundación Santafé de Bogotá

Ana Cristina Montenegro Arenas, MD
Especialista en Medicina Interna
Fundación Santa Fe de Bogotá

Leidy Paola Prada Romero, MD
Médico Rural en Investigación
Departamento de Medicina Crítica
Fundación Santa Fe de Bogotá

Bibiana Pinzón, MD
Especialista en Radiología
Fundación Santa Fe de Bogotá

Johnny Beltrán
Magister Epidemiología
Universidad del Rosario
Asesor Epidemiológico

Bogotá, Colombia 2011

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO.....	3
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN E IMPACTO.....	10
MARCO TEÓRICO.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
METODOLOGÍA.....	19
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	34
ANEXOS.....	35
REFERENCIAS.....	36

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar (TEP) ha sido un reto clínico a pesar de los avances en modalidades diagnósticas y opciones terapéuticas, el TEP permanece como una entidad sub diagnosticada y letal. La medición en sangre del Dímero D, con punto de corte de 500 mcg/L, por lo tanto es una excelente prueba de tamizaje para los pacientes en el departamento de urgencias . Esta evaluación inicial debe ser complementada con la realización de angioTAC de tórax, decisión que debe ser tomada precozmente con el fin de evitar complicaciones que amenacen la vida

METODOLOGIA: Se realizó un estudio de prueba diagnóstica retrospectivo donde se revisaron las historias clínicas de 109 pacientes adultos de la Fundación Santa Fe de Bogotá en quienes se realizó angioTAC de tórax con protocolo para TEP, con probabilidad diagnóstica de Tromboembolismo Pulmonar Baja o Intermedia por criterios de Wells y que además tengan Dímero D. Se calculó la sensibilidad y especificidad del Dímero D teniendo en cuenta la probabilidad clínica pre test calculada por criterios de Wells, y se calcularon likelihood ratio positivo y negativo para cada punto de corte de Dímero D.

RESULTADOS: El estudio mostro una sensibilidad del 100% para valores de Dímero D menores de 1100 mcg/L, en pacientes con baja probabilidad, y sensibilidad de 100% para valores menores de 700 mcg/L en pacientes con probabilidad intermedia.

DISCUSIÓN: Pacientes con baja probabilidad pre test por criterios de Wells con valores de Dímero D menores de 1100 mcg/L y de probabilidad intermedia con valores menores de 700 mcg/L no requieren estudios adicionales, lo cual disminuye de manera importante la toma de angioTAC y reduce costos de atención.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar (TEP) ha sido un reto clínico desde que se describió en 1884 por Picot. Desde entonces a pesar de los avances en modalidades diagnósticas y opciones terapéuticas, el TEP permanece como una entidad subdiagnosticada y letal (1,6). En Estados Unidos equivale a la tercera causa de muertes de origen cardiovascular, lo que representa más de 250000 muertes al año, constituyendo el 5-10% de todas las muertes en los hospitales (1). En nuestro medio el método de tamizaje mas empleado es el Dímero D que tiene una alta sensibilidad pero es poco específico lo cual lleva a una realización excesiva de estudios confirmatorios, especialmente angioTAC de tórax, lo cual aumenta tiempos de estancia hospitalaria, genera costos y expone a paciente a radiación y medio de contraste.

Se han identificado 3 factores de riesgo importantes que promueven el desarrollo de esta condición, tales factores son la lesión endotelial de cualquier origen, estasis sanguínea e hipercoagulabilidad (6). Fisiopatológicamente el TEP genera disfunción ventricular por el aumento en la pos carga del ventrículo derecho, lo que lleva a disminución de la precarga del ventrículo izquierdo, y por consiguiente hay isquemia coronaria que se agrava con el aumento del trabajo del ventrículo derecho por aumento de la presión de las arterias pulmonares (6).

A pesar de los avances tecnológicos, las imágenes son costosas y potencialmente dañinas, aún con enfoques no invasivos. Por consiguiente, estas pruebas imagenológicas no pueden ser solicitadas en pacientes que presenten una probabilidad remota de padecer TEP. Por consiguiente, se han desarrollado algoritmos diagnósticos para racionalizar el uso de este tipo de imágenes no invasivas. Idealmente deber haber una

progresión escalada desde la valoración clínica a las pruebas de laboratorio antes de justificar la realización de imágenes de las arterias pulmonares. Pruebas adyuvantes han sido desarrolladas para evaluar la probabilidad clínica de TEP como por ejemplo el puntaje desarrollado por Wells. Con solo 7 preguntas se puede rápidamente valorar la probabilidad clínica de TEP (4).

Clásicamente el proceso diagnóstico puede detenerse si el dímero D por ELISA es normal. Para acelerar el diagnóstico, mientras se espera por el resultado del dímero D, a la mayoría de los pacientes debería realizárseles EKG y radiografía de tórax. El EKG podría ser normal en los pacientes con TEP masivo. En ocasiones hay signos de tensión ventricular derecha como onda T negativa en las derivaciones precordiales, bloqueo de rama derecha, el clásico patrón S1Q3T3, y el recientemente descrito Qr en V1 (4). La radiografía de tórax puede ser normal, aun en pacientes con TEP masivo, mientras que la anomalía más común en la radiografía es la cardiomegalia (4).

La utilidad de la ultrasonografía venosa como tamizaje de pacientes sin síntomas en las piernas y que tienen sospecha de TEP es controversial. Si se realiza el diagnóstico de TVP en un paciente con síntomas de TEP, la terapia debe ser iniciada inmediatamente. Sin embargo, este enfoque puede omitir más de la mitad de los pacientes con TEP, probablemente porque la TVP a menudo ha embolizado completamente a los pulmones (4). Además el ultrasonido venoso tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de TVP en pacientes asintomáticos.

La gammagrafía de ventilación/perfusión ha sido el procedimiento imagenológico no invasivo de elección en pacientes con sospecha de TEP; un examen reportado como

normal puede excluir el diagnóstico de TEP con un Valor Predictivo Negativo de 85-90% (1). En la última década la angioTAC se convirtió en una alternativa no invasiva para el diagnóstico. A pesar de las preocupaciones sobre su baja sensibilidad (53-100%), su aprobación fue rápida por los médicos lo cual se ha debido a que proporciona un claro resultado (positivo o negativo) y porque alternamente puede detectar causas no tromboticas que expliquen los síntomas de los pacientes ya que son directamente visualizadas y evaluadas las estructuras del mediastino y el parénquima (1,2). Sin embargo, no se ha esclarecido si es seguro detener el tratamiento anticoagulante después de una angioTAC negativa para TEP (2), aunque existe evidencia que apunta a que es seguro detener la anticoagulación en pacientes con sospecha de TEP basados en una TAC negativa para TEP (4).

Por último la eco-cardiografía no es recomendada como una prueba imagenológica de rutina para el diagnóstico en pacientes con sospecha de TEP agudo. En cambio es más útil para la estratificación del riesgo y el pronóstico después de haberse establecido el diagnóstico.

Este estudio busca determinar las características operativas del Dímero D para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar empleando como estándar de oro la AngioTAC en paciente atendidos en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Para esto se realizará un estudio de prueba diagnóstica retrospectivo donde se revisarán las historias clínicas de los pacientes adultos de la Fundación Santa Fe de Bogotá que hayan sido sometidos a angioTAC de tórax con sospecha diagnóstica de TEP con probabilidad baja o Intermedia por Criterios de Wells.

Al analizar los datos obtenidos se determinara la sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo y negativo para cada punto de corte de Dímero D, además se determinara el mejor punto de corte para la exclusión de pacientes sin enfermedad para cada probabilidad pre test.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico del TEP se basa en datos clínicos, de laboratorio y hallazgos imagenológicos; del adecuado uso de las herramientas diagnósticas depende un rápido diagnóstico y por tanto tratamiento para disminuir la alta morbilidad y mortalidad secundarias a esta enfermedad (3).

Dentro de los exámenes paraclínicos que soportan el diagnóstico de tromboembolismo se encuentra el dímero D, que al obtenerse positivo se debe complementar con la realización de angioTAC de tórax, decisión que debe ser tomada precozmente con el fin de evitar complicaciones que amenacen la vida (4).

La percepción clínica es que en la Fundación Santa Fe de Bogotá se realizan demasiados angioTAC negativos para TEP, basado en los algoritmos actuales de diagnóstico, aumentando costos y riesgo de exposición a medio de contraste.

JUSTIFICACIÓN E IMPACTO

El embolismo pulmonar es una condición amenazante para la vida y es una potencial secuela de la trombosis venosa profunda que tiene una incidencia estimada anual de 69 por 100000 pacientes (3). La tasa de mortalidad se aproxima al 30% en individuos no tratados (3) y las potenciales complicaciones asociadas con la terapia anticoagulante subrayan la importancia de un diagnóstico exacto. Infortunadamente el diagnóstico de esta condición basado solo en la historia y en el examen físico es a menudo poco confiable, y el estándar de oro para el diagnóstico es la angiografía pulmonar está asociada con una morbilidad en el 5% y una mortalidad en 0.5% (3). Por estas limitaciones la angiografía por tomografía computarizada (angioTAC) por multidetector se ha convertido en la prueba no invasiva de elección en pacientes sin insuficiencia renal o una historia de hipersensibilidad al medio de contraste.

La amplia aceptación de la angioTAC pulmonar ha llevado a un incremento significativo en el número de estas pruebas realizadas en los hospitales, de las cuales la mayoría (aproximadamente 90%) son negativas para el diagnóstico de embolismo pulmonar (3). Debido a que esta prueba es costosa e involucra radiación y exposición al medio de contraste, una prueba económica y rápida con un alto valor predictivo negativo sería útil para disminuir el número de angioTAC negativos. El Dímero D, un producto específico de la degradación de la fibrina, es un marcador sensible de la trombosis aguda. Estudios previos han evaluado la utilidad del dímero D en la exclusión del diagnóstico de embolismo pulmonar, sin embargo las investigaciones sobre el rol de esta prueba rápida y altamente sensible en la determinación de la necesidad de la realización de angioTAC en el proceso diagnóstico del embolismo pulmonar, lleva a realización de un alto número de imágenes diagnósticas negativas.

Este trabajo busca optimizar la toma de decisiones en el paciente con sospecha diagnóstica de embolia pulmonar basado en optimizar el uso del dímero D, lo cual resultara en la disminución de la toma de angioTAC innecesarios, llevando a disminución de costos, optimización de servicios y menores de tiempo de estancia intra hospitalarios, además de reducción en la exposición a medios de contraste y riesgo de nefropatía inducida por este.

MARCO TEÓRICO

Dada la alta mortalidad que representa en los casos no diagnosticados y tratados oportunamente de TEP, es esencial que haya disponibilidad de pruebas diagnósticas precisas para permitir el inicio de la terapia antitrombótica rápidamente en pacientes en los que se ha demostrado padecer esta enfermedad (1).

El diagnóstico del TEP se basa en datos clínicos, de laboratorio y hallazgos imagenológicos. Actualmente nuevos enfoques diagnósticos han mejorado el proceso diagnóstico del TEP. Uno de ellos es una combinación de hallazgos clínicos como el de puntaje de Wells que estratifica a los pacientes en baja, media o alta probabilidad clínica de TEP, asociado al valor de Dímero D. Varios estudios han demostrado que el TEP puede ser descartado con seguridad sin la necesidad de imágenes adicionales en pacientes con baja probabilidad y un resultado normal en el valor del Dímero D lo que ocurre en un 20-40% de los pacientes (2). Otra estrategia diagnóstica consiste en un algoritmo basado en una decisión dicotómica, con prueba de dímero D y angioTAC, en la cual el TEP se excluye en pacientes con un puntaje clínico de improbable y un Dímero D normal, mientras que la angioTAC es usado en el resto de los pacientes como único método imagenológico para tomar decisiones sobre el manejo (2).

La medición en sangre del Dímero D, es altamente sensible hasta 97% y tiene un VPN de 99.6% como se ha demostrado en varios estudios, con punto de corte de 500 mcg/L, por lo tanto es una excelente prueba de tamizaje para los pacientes en el departamento de urgencias (4). Esta evaluación inicial debe ser complementada con la realización de angioTAC de tórax, decisión que debe ser tomada precozmente con el fin de evitar complicaciones que amenacen la vida (4).

El Dímero D tiene poca especificidad ya que se pueden encontrar niveles elevados en otras enfermedades que pueden imitar TEP como neumonía e IAM. También están elevados en pacientes con cáncer y sepsis, embarazo y en aquellos que se encuentran en postoperatorio (4).

Todavía existe un debate sobre el tipo de imagen óptima para el diagnóstico de TEP agudo. Si la realización de una imagen es necesaria a partir de una evaluación inicial como una prueba de Dímero D, las opciones son varias, aunque en muchas instituciones la angioTAC se ha establecido como la prueba imagenológica de primera línea en la práctica diaria.

En definitiva, para aumentar la precisión del proceso diagnóstico, los puntajes clínicos estandarizados y la prueba de Dímero D pueden ser usados en conjunto para ayudar en la decisión de cuales pacientes necesitan más ayudas diagnosticas (4).

Sensibilidad del dímero D

Existe evidencia acumulada de que es seguro no realizar estudios imagenológicos complementarios basados en un nivel dado de Dímero D, con una alta sensibilidad y un elevado valor predictivo negativo.

Un valor superior a 250ng/ml es fue considerado positivo para TEP (5). En el 2004 en un estudio realizado en la clínica mayo determinaron que de 946 pacientes con sospecha de TEP el 65% tenían Dímero D positivo y una angioTAC positiva en el 18%, dando una sensibilidad del 83% y un valor predictivo negativo del 91% (5). Estos datos

concuerdan con los reportados en el Massachusetts general hospital que reporta una especificidad del 97 al 100% (8).

Anterior a estos estudios en el año de 1997 en Suiza se encontró que un valor menor a 500mcg/L por ELISA podría permitir la exclusión de TEP con una valor predictivo negativo de 99%. Además refieren que un valor corte de 4000mcg/L alcanza una especificidad de 93% (9).

Por el contrario en Suecia en el 2002 se encontró que la sensibilidad y la especificidad para un valor inferior a 0.5mg/L era de 79 y 88% respectivamente lo que difiere de los otros estudios. Además de esto se describió que el Valor Predictivo Positivo (VPP) y el Valor Predictivo Negativo (VPN) eran de 81 y 87% respectivamente, pero que si se tomaba como corte un valor inferior a 0.25mg/L los valores correspondientes son 91, 65, 63 y 92%(17).

Por último en un nuevo estudio realizado por la Clínica Mayo se encontró que en pacientes con TEP el Dímero D fue significativamente elevado con un valor que superaba en promedio los 1425ng/ml que para pacientes sin TEP el cual fue menor a 500ng/ml. Sus valores para sensibilidad, especificidad y VPN fueron 94, 27 y 96% respectivamente, con un valor de dímero D de 300ng/ml (18).

Dímero D y angioTAC

En la Fundación Hospital Káiser en el 2004 en USA se estudió a los pacientes con sospecha de TEP por el periodo de 1 año para evaluar el VPN del Dímero D teniendo en cuenta que el diagnóstico final se realizaba con angioTAC. 426 pacientes se les realizó

angioTAC y Dímero D, de los cuales 84 tenían hallazgo negativo (menor 0.4mcg/ml) y de estos 82 tenían imagen negativa para TEP y los otros 2 fueron indeterminados. Entre los pacientes con Dímero D positivo, ninguno con valores entre 0.4 y 1mcg/ml tenían hallazgos positivos para TEP en angioTAC, con lo que concluyen que el Dímero D es efectivo para excluir la necesidad de angioTAC y que tiene un elevado VPN con valores inferiores a 1mcg/ml(3).

En 1999 en el Massachusetts General Hospital encontraron que el Dímero D era negativo 46 al 55% de los pacientes con angioTAC normal (8). En el 2006 en Ámsterdam la tasa de enfermedad tromboembólica venosa con una combinación de Dímero D y una estrategia clínica fue del 0-2% y al realizar la angioTAC fue de 0.3 a 1.8%. El rango se debía a si el paciente era mayor de 75 años o cursaba con cáncer respectivamente (11).

En el 2006 en Holanda concluyeron que un puntaje de estrategia clínica improbable en combinación con un dímero D normal excluye con seguridad TEP en pacientes hospitalizados al igual que la angioTAC y que esta se evitaba en el 10% de los pacientes evaluados por sospecha de TEP (12).

En Nueva York en el 2002 reportaron solo 3 falsos negativos de Dímero D en 229 pacientes para VPN de 98.7%. En Inglaterra en el 2002 de 101 pacientes, 65 tenían Dímero D positivo y 28 angioTAC positiva para TEP. Ambos exámenes fueron positivos en 26 pacientes de los cuales, y dos tuvieron Dímero D negativo con angioTAC positiva, 39 un Dímero D positivo con angioTAC negativa. En general en VPN fue de 94% (15). En Nueva Zelanda en el 2006, 3 pacientes de 483 tuvieron un

Dímero D negativo y una angioTAC positiva. Estos 3 pacientes tuvieron una probabilidad clínica pretest moderada (16).

En la escuela de Medicina de Harvard en 1994 de 35 pacientes con Dímero D menor a 500ng/ml, solo 3 tuvieron un angioTAC anormal con VPN de 91%. Además reportan para valores mayores de 500ng/ml una sensibilidad de 93%, y un VPN de 30%, concluyendo que un valor menor de 500ng/ml puede obviar la necesidad de realizar un angioTAC (19).

En Canadá en el 2002 refiere que el manejo de los pacientes con sospecha de TEP basado en la probabilidad pretest y el Dímero D resulta en una segura disminución de la necesidad de diagnóstico imagenológico al reportar un VPN de 99.5%.(20).

Resultado similar hallaron en Canadá 4 años después al encontrar que una baja probabilidad pretest y un Dímero D negativo, evita pruebas diagnósticas adicionales sin que haya incremento en la frecuencia de enfermedad tromboembólica en el seguimiento (21).

Como se demostró en los estudios citados anteriormente existe una brecha con el actual valor estandarizado como Dímero D positivo el cual justifica la realización de angioTAC de tórax con el fin de confirmar TEP. No existen actualmente estudios en los que se haya intentado aumentar el valor de Dímero D justo para la consecución del proceso diagnóstico con estudios imagenológicos de escanografía.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuál es la utilidad del Dímero D en el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en la Fundación Santa fe de Bogotá?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar las características operativas del Dímero D para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar empleando como estándar de oro el AngioTAC con protocolo para TEP.

Objetivos específicos

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo y negativo para cada punto de corte de Dímero D.
2. Describir la población en términos de la frecuencia o proporción en términos de la probabilidad pre test para embolia pulmonar.
3. Determinar el mejor punto de corte de Dímero D para la exclusión de pacientes sin embolia pulmonar para cada probabilidad pre test.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica retrospectivo donde se revisaron las historias clínicas de los pacientes adultos de la Fundación Santa Fe de Bogotá en quienes se realizó angioTAC de tórax con protocolo para TEP, con probabilidad diagnóstica de Tromboembolismo Pulmonar Baja o Intermedia por criterios de Wells y que además tengan Dímero D.

Población y muestra del estudio:

Pacientes mayores de 18 años de la Fundación Santa Fe de Bogotá a los que se les haya realizado angioTAC de tórax junto con medición del dímero D para descartar Tromboembolismo Pulmonar entre el año 2009 y 2010. Se revisarán las historias clínicas hasta completar un tamaño de muestra calculado de 96 pacientes. Se incluyeron 109 pacientes.

Muestreo:

Cálculo para tamaño de muestra con el método de Buderer¹:

$$TP + FN = Z_{\alpha/2}^2 \frac{SN(1 - SN)}{W^2}$$

$$NI = \frac{TP + FN}{P}$$

Donde:

W es la amplitud aceptada para los intervalos de confianza al 95%. (Se aceptó 15%).
SN es la sensibilidad mínima esperada para la prueba a ser evaluada (Se aceptó 94% para un punto de corte de 500 ng/mL).

¹ Buderer N. Statistical Methodology. Incorporating the prevalence of the disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity.

Za/2 representa el valor del error estándar para alfa (Se aceptó 5%).

TP=Verdaderos positivos.

FN=Falsos negativos.

P=Prevalencia esperada de la enfermedad en la población.

N1=Tamaño de la muestra para la determinación de la sensibilidad

Criterios de inclusión:

Será incluido todo paciente mayor de 18 años al que se le haya realizado angioTAC de tórax con el fin de descartar TEP y que conjuntamente le haya medido en suero el Dímero D.

Criterios de exclusión:

No hará parte del análisis del estudio aquellos pacientes con reporte de angioTAC indeterminado, en quienes la medición del dímero D no haya sido por técnica de ELISA, o que a pesar que haya sido por esta técnica no se les haya realizado ANGIOTAC o que tengan uno sin reporte, que no se haya realizado medición del dímero D y que no tengan los datos de la historia clínica completa para la aplicación de los criterios de Wells.

Variables:

Independientes:

Sociodemográficas:

- Género
- Edad

Probabilidad según criterios de Wells:

- Factores predisponentes
 - o TVP o TEP previo
 - o Cirugía reciente o inmovilización

- Cáncer
- Síntomas
 - Hemoptisis
- Signos clínicos
 - Taquicardia (> 100 lpm)
 - Signos de TVP
 - Diagnóstico de TEP
- Juicio clínico
 - Diagnóstico alternativo menos probable que TEP

Dependientes

- ANGIOTAC
- Dímero D
- Criterios de Wells

Las variables son descritas a continuación:

Lista de Variables					
Variable	Definición	Indicador	Nombre	Tipo	Codificación
Género	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Sexo biológico manifestado.	SEX	Nominal.	1=Hombre 2=Mujer
Edad (años)	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Diferencia entre la fecha de la historia clínica y la fecha de nacimiento.	EDAD	Cuantitativa, razón.	Años cumplidos.
TVP o TEP	Antecedente	Antecedente			

previo	de haber presentado embolismo venosos tipo trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.	de TVP o TEP	TVP/TEP	Nominal	0= NO 1= SI
Cirugía reciente o inmovilización	Cirugía mayor en las últimas 4 semanas o inmovilización mayor a 3 días	Paciente en postoperatorio o reciente o inmovilización	QX	Nominal	0= NO 1= SI
Cáncer	Antecedente de enfermedad neoplásica sólida o hematológica que se encuentre activa	Cáncer activo	CA	Nominal	0= NO 1= SI
Hemoptisis	Presencia de tos con sangre con la tos referida por el paciente	Hemoptisis activa	HEMOP	Nominal	0= NO 1= SI
Taquicardia	Elevación de la frecuencia cardíaca por encima de 100 latidos por minuto	Frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto	TAQUIC	Nominal	0= NO 1= SI
Signos de TVP	Dolor en piernas, edema, distensión venosa o dolor a la dorsiflexión del pie como signos de trombosis venosa profunda	Presencia al examen físico de signos de TVP	TVP	Nominal	0= NO 1= SI
Diagnóstico de TEP	Que el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar sea el más probable con respecto a los diagnósticos diferenciales para el cuadro	TEP como diagnóstico más probable	TEP	Nominal	0= NO 1= SI

	clínico del paciente.				
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	Dentro de los diagnósticos alternativos para los signos y síntomas del paciente, que estos sean menos probables que la embolia pulmonar.	Diagnóstico alterno menos probable que TEP	NOTEP	Nominal	0= NO 1= SI
Criterios de Wells	Definen la probabilidad pre test de TEP, basado en 7 variables (hemoptisis, frecuencia cardiaca, diagnóstico mas probable, antecedente de TEP o TVP, inmovilización, cáncer, signos de TVP)	Probabilidad pre test de TEP	Criterios de Wells	Nominal	Bajo= 0-2 Intermedia= 3-5 Alta= Mayor de 5
Dímero D	Producto de la degradación de la fibrina, que indica proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis. Se eleva en trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, neoplasias, infarto, trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo, trauma reciente y hepatopatía.	Valor del dímero D reportado por el laboratorio clínico	DÍMERO D	Cuantitativa continua.	
AngioTAC de	Angiografía	Reporte dado			0=

tórax	pulmonar por tomografía axial computarizada , donde permite visualizar el árbol vascular pulmonar de manera no invasiva, con un excelente rendimiento diagnóstico	por el radiólogo que leyó el AngioTAC	ANGIOTA C	Nominal	NEGATIVO 1= POSITIVO
-------	---	---------------------------------------	--------------	---------	--------------------------------

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información:

Se realizo de la siguiente manera:

1. Se buscaron las angioTAC de tórax con protocolo para TEP realizadas en la Fundación Santa Fe de Bogotá en los AÑOS 2009-2010.
2. Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes.
3. Se seleccionaron las historias a las cuales se les realizo Dímero D.
4. Se registraron los datos de cada pacientes de acuerdo a las variables descritas en una base de datos electrónica en Microsoft Excel.

Análisis estadístico:

Los datos obtenidos de cada una de las variables evaluadas en la historia clínica automatizada fue introducido en una base de datos diseñada específicamente para este estudio en SPSS V 17.0.

Se realizó un análisis de sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo para la prueba positiva y likelihood ratio negativo para la prueba negativa del Dímero D, usando como estándar de oro la AngioTAC con protocolo para TEP.

Se calcularon las características operativas de la prueba Dímero D para cada punto de corte de 100 en 100, según la disponibilidad de los datos. Esto se realizó por separado para la totalidad de los pacientes, para aquellos considerados como de baja probabilidad pre test y como de intermedia probabilidad pre test, al fin de hacerlo más útil para el clínico.

Se representaron dichos atributos diagnósticos a través de Curvas Operativas del Receptor (Curvas ROC).

Se estableció cuál es el mejor punto de corte, con sensibilidad del 100%, para descartar TEP, teniendo en cuenta la probabilidad clínica pre test según escala de Wells.

RESULTADOS

Se incluyeron 109 pacientes adultos en el estudio. El 67,9% de sexo femenino. Las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre los 18 y los 93 años, con un promedio de edad de 66,3 años (DE 19,6). La distribución de la variable edad se considero normal (KS sig=0,062), y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los hombres y de las mujeres.

En cuanto a la determinación de la probabilidad de TEP determinada mediante la escala de Wells, el grupo se dividió en su totalidad en probabilidad pre-test baja (47,7%) e intermedia (52,3%), sin que el sexo fuera una variable que influyera en la presentación de la probabilidad pre-test (sig=0,371).

Para efectos de la determinación de la sensibilidad, especificidad y likelihood ratios, estos se calcularon para cada incremento de 100 mcg/L a partir de 500 mcg/L en los valores de dímero D. Dichos resultados se discriminaron para la población global, los de probabilidad bajo e intermedia y se presentan en la Tabla 1.

Los valores promedio del dímero D no fueron estadísticamente diferentes de acuerdo a la clasificación de la probabilidad pre-test (Promedio para probabilidad pre-test baja=1750 vs. Promedio para probabilidad pre-test intermedia=2077, sig t test=0,278).

Tabla1. *Características Operativas del Dímero D para pacientes con probabilidad baja e intermedia pre test para Tromboembolismo Pulmonar, empleando el AngioTAC como patrón de oro.*

<i>Positivo si es Mayor de</i>	<i>Grupo Total</i>				<i>Grupo de Probabilidad Baja</i>				<i>Grupo de Probabilidad Intermedia</i>			
	mcg/L	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	Sensibilidad	Especificidad	LR+
500.00	100%	1%	1.01	0.00	100%	2%	1.02	0.00	100%	12%	1.14	0.00
600.00	100%	10%	1.12	0.00	100%	7%	1.07	0.00	100%	12%	1.14	0.00
700.00	100%	16%	1.19	0.00	100%	11%	1.13	0.00	100%	21%	1.27	0.00
800.00	95%	24%	1.26	0.19	100%	20%	1.25	0.00	93%	29%	1.31	0.23
900.00	95%	34%	1.46	0.13	100%	33%	1.50	0.00	93%	36%	1.45	0.19
1000.00	95%	43%	1.66	0.11	100%	38%	1.61	0.00	93%	45%	1.70	0.15
1100.00	86%	51%	1.75	0.27	100%	47%	1.88	0.00	87%	55%	1.92	0.24
1200.00	77%	52%	1.60	0.44	71%	49%	1.40	0.58	80%	55%	1.77	0.37
1300.00	68%	56%	1.56	0.56	57%	58%	1.35	0.74	73%	55%	1.62	0.49
1400.00	68%	62%	1.80	0.51	57%	67%	1.71	0.64	73%	55%	1.62	0.49
1500.00	68%	66%	1.98	0.49	57%	69%	1.84	0.62	73%	60%	1.81	0.45
1600.00	68%	68%	2.12	0.47	57%	73%	2.14	0.58	73%	62%	1.93	0.43
1700.00	64%	71%	2.21	0.51	57%	76%	2.34	0.57	67%	64%	1.87	0.52
1800.00	64%	75%	2.52	0.49	57%	78%	2.57	0.55	67%	69%	2.15	0.48
1900.00	59%	75%	2.34	0.55	57%	80%	2.86	0.54	60%	69%	1.94	0.58
2000.00	59%	78%	2.71	0.52	57%	82%	3.21	0.52	60%	74%	2.29	0.54
2100.00	55%	79%	2.64	0.57	57%	84%	3.67	0.51	53%	74%	2.04	0.63
2200.00	55%	82%	2.97	0.56	57%	84%	3.67	0.51	53%	76%	2.24	0.61
2300.00	55%	84%	3.39	0.54	57%	89%	5.14	0.48	53%	79%	2.49	0.59
2400.00	50%	84%	3.11	0.60	57%	89%	5.14	0.48	53%	79%	2.49	0.59
2500.00	50%	85%	3.35	0.59	57%	91%	6.43	0.47	47%	79%	2.18	0.68
2600.00	45%	85%	3.04	0.64	57%	91%	6.43	0.47	47%	79%	2.18	0.68
2700.00	45%	86%	3.30	0.63	43%	91%	4.82	0.63	47%	81%	2.45	0.66
2800.00	41%	87%	3.24	0.68	43%	91%	4.82	0.63	40%	81%	2.10	0.74
2900.00	36%	87%	2.88	0.73	43%	91%	4.82	0.63	40%	83%	2.40	0.72
3000.00	36%	89%	3.16	0.72	29%	91%	3.21	0.78	40%	86%	2.80	0.70

3400.00	36%	90%	3.52	0.71	29%	93%	4.29	0.77	40%	86%	2.80	0.70
3500.00	36%	92%	4.52	0.69	29%	93%	4.29	0.77	40%	88%	3.36	0.68
3600.00	32%	92%	3.95	0.74	29%	93%	4.29	0.77	33%	88%	2.80	0.76
3900.00	32%	93%	4.61	0.73	29%	93%	4.29	0.77	33%	90%	3.50	0.74
4200.00	27%	93%	3.95	0.78	29%	96%	6.43	0.75	27%	90%	2.80	0.81
4600.00	23%	93%	3.30	0.83	29%	96%	6.43	0.75	20%	90%	2.10	0.88
4900.00	18%	93%	2.64	0.88	29%	96%	6.43	0.75	13%	90%	1.40	0.96
5100.00	18%	95%	3.95	0.86	29%	96%	6.43	0.75	13%	90%	1.40	0.96
5200.00	18%	97%	5.27	0.85	29%	96%	6.43	0.75	13%	95%	2.80	0.91
5300.00	14%	97%	3.95	0.89	29%	98%	12.86	0.73	7%	95%	1.40	0.98
5400.00	14%	98%	5.93	0.88	29%	98%	12.86	0.73	7%	95%	1.40	0.98
5700.00	9%	98%	3.95	0.93	29%	98%	12.86	0.73	7%	98%	2.80	0.96
6200.00	5%	98%	1.98	0.98	14%	98%	12.86	0.88	0%	98%	2.80	1.02
6700.00	5%	99%	3.95	0.97	14%	98%	12.86	0.88	0%	100%	2.80	1.00
7500.00	5%	100%	5.93	0.95	14%	100%	12.86	0.86	0%	100%	2.80	1.00
7800.00	0%	100%	5.93	1.00	0%	100%	12.86	1.00	0%	100%	2.80	1.00

Para pacientes con probabilidad pre test baja por Wells con valores menores de 1100 mcg/L de Dímero D la prueba tiene unos valores de sensibilidad del 100%.

Para pacientes con probabilidad pre test baja por Wells con valores mayores de 2600 mcg/L de Dímero D la prueba tiene unos valores de especificidad mayor del 90%.

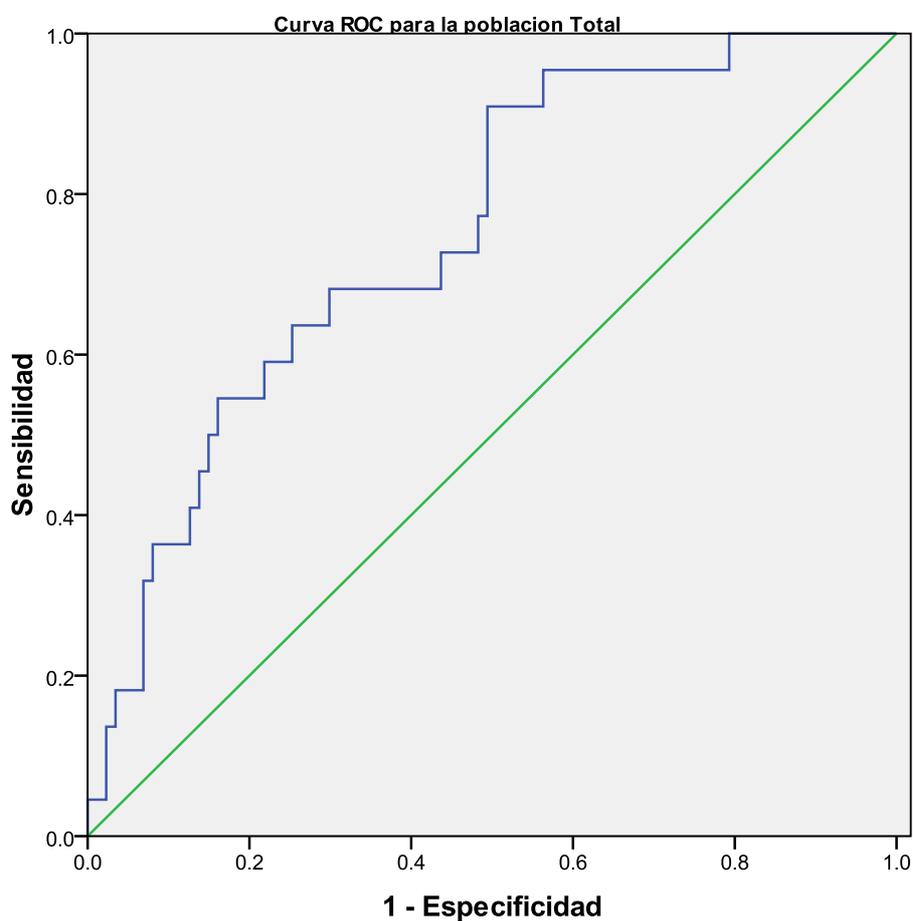
Para pacientes con probabilidad pre test intermedia por Wells con valores de Dímero D mayores a 2600 mcg/L, la prueba tiene una especificidad mayor del 80%.

Para pacientes con probabilidad pre test intermedia por Wells con valores de Dímero D menores a 700 mcg/L la prueba tiene una sensibilidad del 100%.

Los likelihood ratios deben ser interpretados teniendo en cuenta las probabilidades pre test, sobre un nomograma de Fagan (Anexo 1).

A continuación se presentan las curvas ROC para la población total, de probabilidad pre-test baja y de probabilidad pre-test intermedia.

Grafico 1.

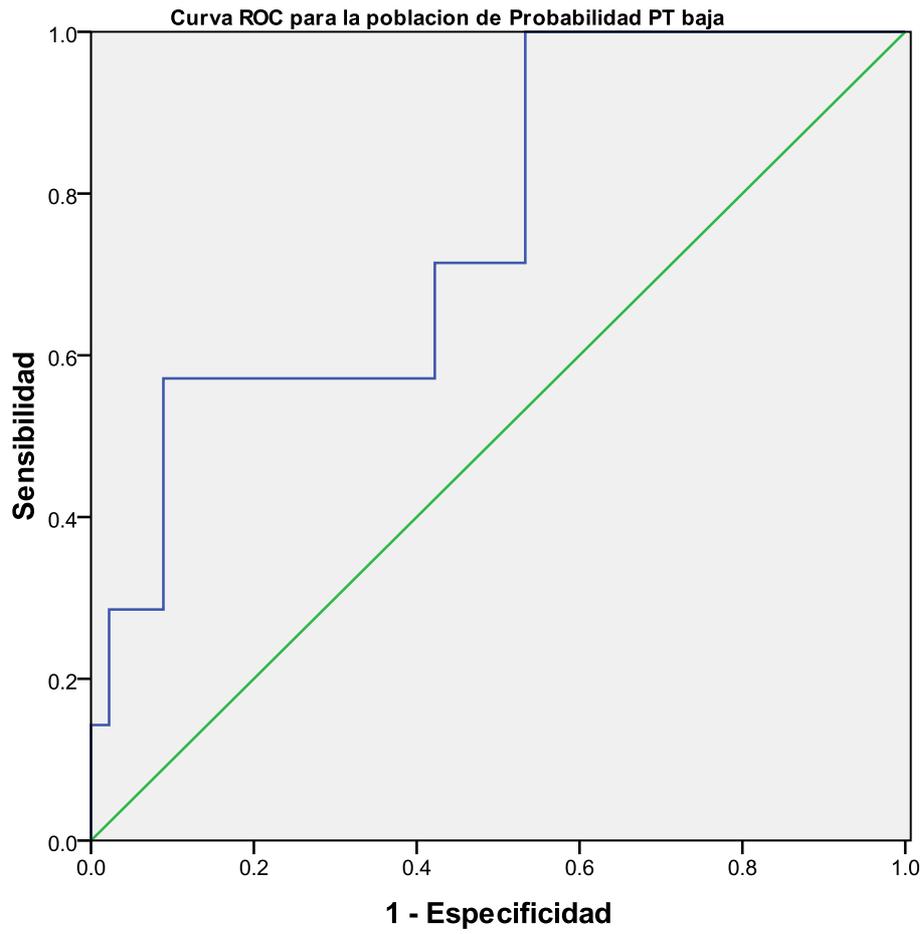


Área Bajo la Curva

Área	ES ^a	Sig. ^b
.751	.055	.000

- a. Se asume no paramétrica
- b. Hipótesis nula, área verdadera = 0.5

Grafico 2.



Área Bajo la Curva

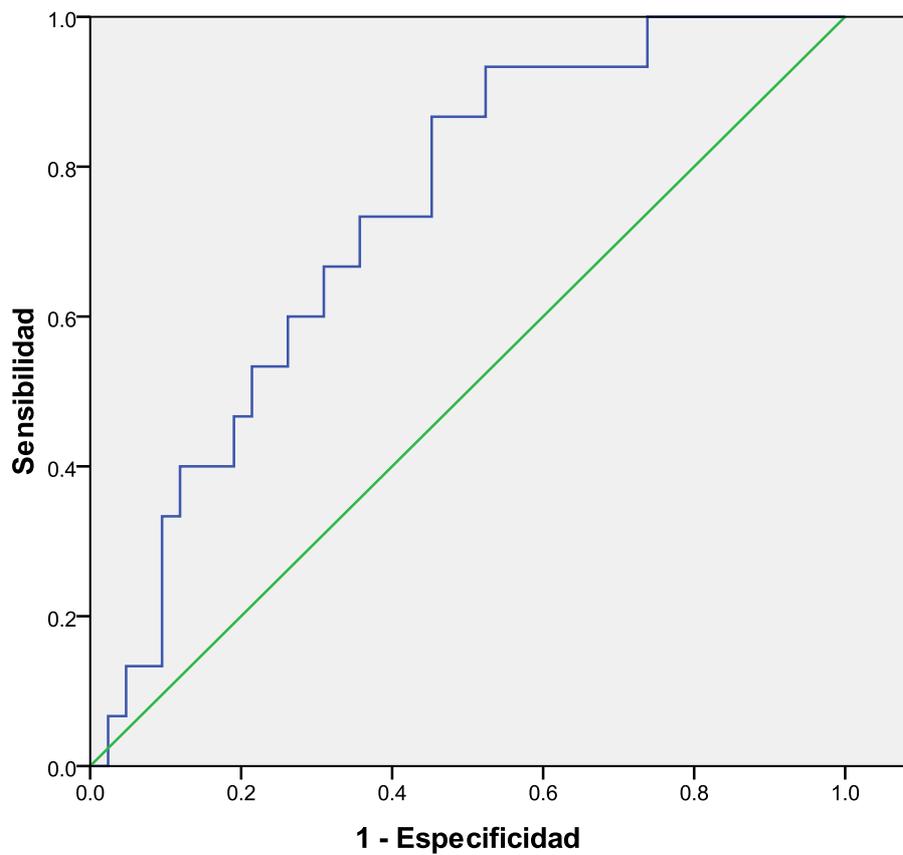
Área	ES ^a	Sig. ^b
.751	.094	.029

a. Se asume no paramétrica

b. Hipótesis nula, área verdadera = 0.5

Grafico 3.

Curva ROC para la población de Probabilidad PT Intermedia



Área Bajo la Curva

Área	ES ^a	Sig. ^b
.735	.069	.007

- a. Se asume no paramétrica
- b. Hipótesis nula, área verdadera = 0.5

En general, el área bajo la curva establecida por los resultados del estudio fue superior al 70%. Esto significa que la prueba es capaz de discriminar adecuadamente la mayoría de los valores positivos para la prueba de oro.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el rendimiento del Dímero D con respecto al punto de corte de 500 mcg/L se comporta de manera similar a lo reportado por Schoepf (4), con sensibilidad de 100% vs 97%. De igual forma los valores de sensibilidad para Dímero D reportados por Froehling (5) y Quinn (8) son superiores al 90%.

Al comparar los resultados de nuestro estudio con reportes anteriores encontramos comportamiento en relación a la especificidad similares a lo reportado previamente por Perrier (9), con especificidad de mas del 90% con valores cercanos a 4000 mcg/L.

Los valores promedio del dímero D no fueron estadísticamente diferentes de acuerdo a la clasificación de la probabilidad pre-test (Promedio para probabilidad pre-test baja=1750 vs. Promedio para probabilidad pre-test intermedia=2077) similares a lo reportado previamente por Goldhaber (18) con valores cercanos a los 1425 mcg/L.

En resumen, en numerosos estudios previos (16,19,20) esta validado que un Dímero D negativo es suficiente para descartar embolia pulmonar con una sensibilidad cercana al 100%, obviando la necesidad de estudios adicionales, lo cual fue similar en nuestro estudio, sin embargo en nuestros resultados existe una variación en el punto de corte del Dímero D según la probabilidad clínica pre test establecida por Wells, y que pacientes con dímero D menor de 1100 mcg/L y con probabilidad pre test baja no deben ser llevados a estudios adicionales, y aquellos con probabilidad intermedia con valores menores de 700 mcg/L es suficiente para descartar embolia pulmonar con un sensibilidad cercana la 100%.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que el estudio es de prueba diagnóstica retrospectivo, este estudio sugiere con validez estadística que en pacientes con probabilidad baja pre test calculada por Wells con valores de Dímero D menores de 1100 mcg/L no deben ser llevados a angio TAC y en pacientes con probabilidad intermedia pre test calculada por Wells con valores de Dímero D menores de 700 mcg/L tampoco deben ser llevados a angio TAC.

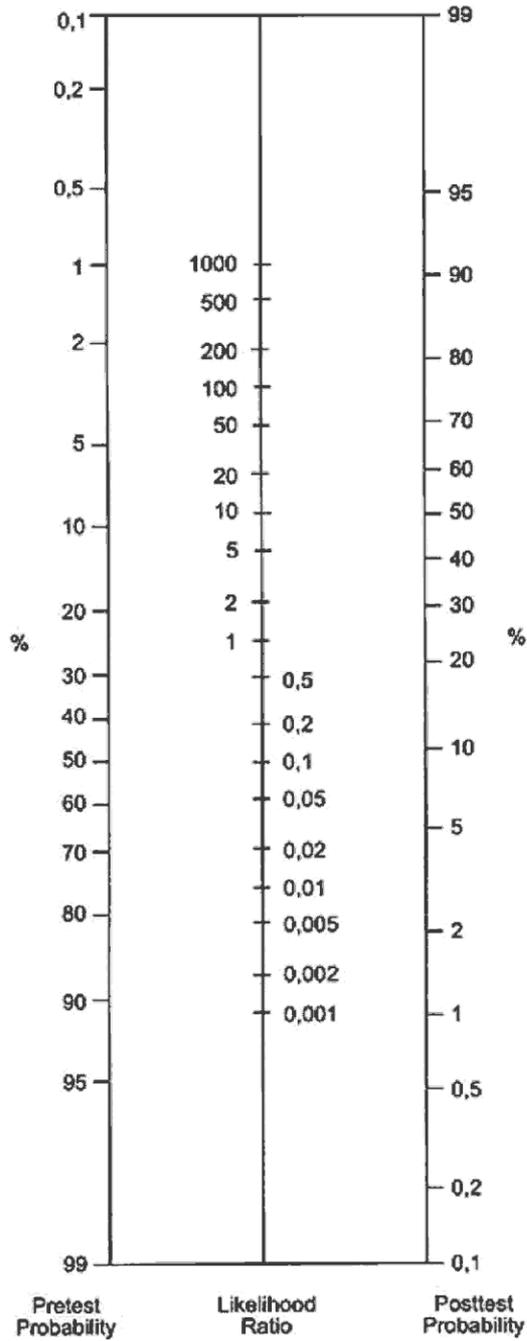
Por encima de estos valores no existe un punto de corte ideal, por lo cual debería ser evaluado según el likelihood ratio para el valor específico de la prueba del paciente teniendo en cuenta la probabilidad clínica pre-test, usando el nomograma de Fagan.

Se debe protocolizar el uso de pruebas diagnóstica para pacientes con sospecha clínica de TEP, para disminuir costos, agilizar la prestación de atención a pacientes con sospecha clínica de embolia pulmonar y disminuir el riesgo de exposición a medio de contraste.

Este trabajo es extrapolable a instituciones de alto nivel de complejidad con tecnología similar que atienden población urbana en Colombia.

Teniendo en cuenta que el estudio es retrospectivo no se puede garantizar que el patrón de oro no haya sido solicitado basado en el resultado de la prueba de tamizaje, sin embargo dado que una gran proporción de pacientes con dímero D bajo, para el punto de corte del estudio, fueron llevados a la prueba confirmatoria, es probable que este sesgo no afecte en el sentido de sobrevalorar la utilidad de la prueba.

ANEXOS



Tomado de referencia (22)

REFERENCIAS

1. Anderson DR et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Dec 19;298(23):2743-53.
2. Van Belle A, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):172-9.
3. Abcarian PW, Sweet JD, Watabe JT, Yoon HC. Role of a quantitative D-dimer assay in determining the need for CT angiography of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jun;182(6):1377-81.
4. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004 May 11;109(18):2160-7.
5. Froehling DA, Elkin PL, Swensen SJ, Heit JA, Pankratz VS, Ryu JH. Sensitivity and specificity of the semiquantitative latex agglutination D-dimer assay for the diagnosis of acute pulmonary embolism as defined by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc*. 2004 Feb;79(2):164-8.
6. Wood KE. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121: 877-905.
7. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. *Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2232-7.
8. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Taylor Thompson B, Johnson SM, Waltman AC, Hales CA. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 1):1445-9.
9. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, Slosman D, Junod A, Bounameaux H. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):492-6.
10. Rodger MA et al. the bedside investigation of pulmonary embolism diagnosis study: a double-blind randomized controlled trial comparing combinations of 3 bedside test vs ventilation-perfusion scan for the initial investigation of suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006 may;4(5):1042-6.
11. Sohne et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006 Jan 23;166(2):181-7.
12. Kruip MJ et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006 Nov; 260(5): 459-66.

13. Irwin GA, Luchs JS, Donovan V, Katz DS. Can a state of the art D-dimer test be used to determine the need for CT imaging in patients suspected of having pulmonary embolism. *Acad Radiol* 2002 sep;9(9):1013-7
14. Burkill GJ et al. The use of a D-dimer assay in patients undergoing CT pulmonary angiography for suspected pulmonary embolus. *Clin Radiol* 2002 Jan;57(1):41-6.
15. Subramaniam RM, Chou T, Swarbrick M, Karalus N. Pulmonary embolism: accuracy and safety of a negative CT pulmonary angiogram and value of a negative D-dimer assay to exclude CT pulmonary angiogram-detectable pulmonary embolism. *Australas Radiol* 2006 Oct;50(5): 424-8
16. Nilsson T et al. A comparison of spiral computed tomography and latex agglutination D-dimer assay in acute pulmonary embolism using pulmonary arteriography as gold standard. *Scan Cardiovasc J* 2002 Dec;36(6):373-7
17. Froehling DA et al. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc* 2007 may;82(5):556-60.
18. Goldhaber SZ et al. Quantitative plasma D-dimer levels among undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA*.1993 Dec 15;270(23):2819-22.
19. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 17;135(2):98-107.
20. Kearon C et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 6;144(11):812-21.
21. Lee AY, Ginsberg JS. The role of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*.1997 Jul;3(4):275-9.
22. Rico Iturrioz R, Gutierrez-Ibarluzea I, Asua Batarrita J, Navarro Puerto MA, Reyes Dominguez A, Marin Leon I, et al. Valoración de escalas y criterios para la evaluación de guías de práctica clínica. *Rev Esp Salud Publica*. 2004; 78:457-67.