

2021

TESIS DOCTORAL  
Modelos predictivos  
para selección de  
pacientes con  
sospecha de embolia  
pulmonar en práctica  
clínica real

AUTOR

LUIS CARLOS GARCÍA GÓMEZ

DIRECTORES

MARÍA DEL PRADO SALAMANCA BAUTISTA  
MIGUEL ÁNGEL RICO CORRAL

TUTOR

ÓSCAR ARAMBURU BODAS





# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

## FACULTAD DE MEDICINA

### DEPARTAMENTO DE MEDICINA

#### TESIS DOCTORAL

## MODELOS PREDICTIVOS PARA SELECCIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE EMBOLIA PULMONAR EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Tesis doctoral presentada por Luis Carlos García Gómez, en satisfacción de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla. Dirigida por los Doctores María del Prado Salamanca Bautista y Miguel Ángel Rico Corral, de la Universidad de Sevilla.

**Doctorando:**

Luis Carlos García Gómez

**Directores:**

María del Prado Salamanca Bautista

Miguel Ángel Rico Corral

**Tutor:**

Óscar Aramburu Bodas

Junio de 2021



## CONTENIDO:

<b>AGRADECIMIENTOS:</b> .....	8
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS:</b> .....	10
<b>RESUMEN</b> .....	12
Introducción:.....	12
Objetivo del estudio .....	12
Material y método: .....	12
Resultados:.....	13
Conclusiones: .....	13
<b>INTRODUCCIÓN:</b> .....	14
1.1.- <b>Epidemiología.</b> .....	14
1.2.- <b>Diagnóstico de la embolia pulmonar.</b> .....	15
1.3.- <b>Escalas predictivas de embolia pulmonar. Revisión histórica. ¿Cuál es la situación actual?.</b> .....	16
1.3.1.- Escala de Wells o canadiense.....	17
1.3.2.- Escala de Ginebra. ....	19
1.3.3.- Estudio PISA.....	21
1.3.4.- Algoritmo YEARS.....	23
1.4.- <b>¿Qué sabemos de los dímeros D?</b> .....	24
1.4.1.- Ajuste del punto de corte del dímero D ponderado por la edad del paciente. (The ADJUST-PE study).....	25
1.5.- <b>Motivación del estudio.</b> .....	26
<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	30
2.1.- <b>Hipótesis de trabajo:</b> .....	30
2.2.- <b>Objetivos del estudio.</b> .....	30
<b>MATERIAL Y MÉTODO:</b> .....	32
3.1.- <b>Diseño del estudio:</b> .....	32
3.2.- <b>Etapas del proyecto y cronograma:</b> .....	33
3.3.- <b>Selección y definición de variables incluidas en el estudio:</b> .....	36
3.3.1.- <b>VARIABLES BÁSICAS:</b> .....	36
3.3.2.- <b>VARIABLES CALCULADAS:</b> .....	43
3.4.- <b>Cálculo del tamaño muestral:</b> .....	46
3.5.- <b>Análisis estadístico:</b> .....	47
3.5.1.- <b>Análisis descriptivo univariante:</b> .....	47
3.5.2.- <b>Análisis multivariante:</b> .....	48

3.5.3.- Estimación de los pesos que se asignarán a cada una de las variables del modelo final: .....	49
3.5.4.- Comparación de los modelos de EP actualmente validados con el modelo final obtenido en nuestra investigación: .....	50
<b>3.6.- Criterios de inclusión y selección de pacientes:</b> .....	50
3.6.1.- CRITERIO DE INCLUSIÓN PARA LA DEFINICIÓN DE CASO:.....	50
3.6.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS CASOS: .....	50
3.6.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS CONTROLES:.....	51
3.6.4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS CONTROLES:.....	51
<b>3.7.- Material:</b> .....	51
<b>3.8.- Principios éticos:</b> .....	52
<b>RESULTADOS</b> .....	54
<b>4.1.- Flujo de pacientes del estudio:</b> .....	54
<b>4.2.- Primera etapa:</b> .....	55
4.2.1.- Obtención de la cohorte de desarrollo de la escala predictiva de EP. Realización del estudio de casos y controles. ....	55
4.2.2.- Selección de las variables con significación estadística, significación clínica y obtención del modelo final. ....	58
4.2.3.- Estratificación del riesgo por cuartiles.....	64
4.2.4.- Ponderación de las variables obtenidas en el modelo final para obtener la escala de estratificación de riesgo de EP. ....	66
<b>4.3.- Segunda etapa:</b> .....	69
4.3.1.- Recogida de la cohorte de validación. ....	69
4.3.2.- Aplicación de la escala de estratificación de riesgo obtenida. Obtención de puntos de corte y valoración de la capacidad predictiva de la misma. ....	71
4.3.3.- Comparativa de nuestros resultados con los de modelos actualmente estandarizados para la predicción clínica de la sospecha de EP. ....	77
<b>DISCUSIÓN:</b> .....	84
<b>5.1.- Resumen de los hallazgos principales del estudio.</b> .....	85
5.1.1.- Valoración de los síntomas y signos de presentación de la EP.....	85
5.1.2.- La prevalencia de EP en la población de estudio.....	87
5.1.3.- Nivel de cumplimiento de las guías por parte de nuestros profesionales.....	88
5.1.4.- Dímero D ajustado por Edad.....	89
5.1.5.- Objetivo principal. ....	90
5.1.6.- Datos de seguridad.....	93
5.1.7.- Datos económicos (reducción de pruebas y ahorro). ....	95
<b>5.2.- Fortalezas y limitaciones del estudio.</b> .....	96
<b>5.3.- Implicaciones para la práctica clínica o la investigación.</b> .....	97

5.4.- Líneas de investigación futura .....	97
<b>CONCLUSIONES</b> .....	98
<b>ARTÍCULOS PUBLICADOS EXTRAIDOS DE LA TESIS</b> .....	100
<b>ANEXOS:</b> .....	102
<b>ANEXO 1: Hoja de recogida de datos.</b> .....	102
<b>ANEXO 2: Índice de comorbilidad de Charlson.</b> .....	103
<b>ANEXO 3: Certificado de Comité de Ética.</b> .....	104
<b>BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	106





## **AGRADECIMIENTOS:**

*A mi familia, mi esposa Manuela y mis hijos Mario, Manuela y Marco por el tiempo que les he quitado para poder desarrollar el presente trabajo.*

*A mi tutor de tesis; Dr. Óscar Aramburu Bodas por su eficiencia, sus siempre acertados comentarios y ayuda.*

*A mi directora de tesis; Dra. Prado Salamanca por su amistad, puntualizaciones y apoyo incondicional.*

*A mi co-director de tesis; Dr. Miguel Ángel Rico Corral por su disponibilidad.*



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

ACODs	Anticoagulantes inhibidores directos de la trombina y el factor X.
AIQ	Amplitud intercuartil.
APTC	Angiografía pulmonar mediante tomografía computarizada.
AUC	Área bajo la curva.
AVK	Fármacos anti-vitamina K
CEIC	Comité de ética en Investigación Clínica.
CI	Cardiopatía isquémica.
DS	Desviación estándar.
EKG	Electrocardiograma.
EP	Embolia pulmonar.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ETEV	Enfermedad tromboembólica venosa.
FC	Frecuencia cardíaca.
FN	Falso negativo.
FP	Falso positivo.
GSA	Gasometría arterial.
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IC	Intervalo de confianza.
ICC	Insuficiencia cardíaca.
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
lpm	Latidos por minuto.
ml	Mililitros.

mmHg	Milímetros de mercurio.
mmii	Miembros inferiores.
ng/ml	Nanogramos/mililitros.
NND	Número necesario para diagnosticar.
O <sub>2</sub>	Oxígeno.
OR	Odds Ratio.
PAD	Presión arterial diastólica.
PAS	Presión arterial sistólica.
p.e.	Por ejemplo.
PCR	Proteína C reactiva.
ProBNP	Pro-péptido natriurético cerebral.
RPP	Razón de probabilidad positiva.
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
SaO <sub>2</sub>	Saturación arterial de oxígeno.
Se	Sensibilidad.
Sp	Especificidad.
TnT	Troponina T.
TVP	Trombosis venosa profunda.
TVS	Trombosis venosa superficial.
VD	Ventrículo derecho.
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo.

## RESUMEN

### Introducción:

El diagnóstico precoz de la embolia pulmonar (EP) es considerado como uno de los factores más importantes que afectan al pronóstico del paciente, sin embargo, frecuentemente es complicado seleccionar a los pacientes con sospecha de dicha entidad.

Por dicho motivo, a lo largo de los últimos 25 años se han ido desarrollando modelos predictivos para la selección de pacientes sospechosos de EP, sin embargo, con la aplicación de los mismos se demuestra que existe un margen de mejora (en torno al 80% de las angiografías pulmonares mediante tomografía computarizada (APTC) realizadas a los pacientes seleccionados por dichos algoritmos no fueron diagnósticas para EP).

### Objetivo del estudio

Se establece como hipótesis alternativa: Una escala predictiva de riesgo de EP aguda obtenida con parámetros clínicos y analíticos en los pacientes de práctica clínica real podría mejorar la eficacia diagnóstica ante la sospecha de EP si lo comparamos con los modelos predictivos implementados en la actualidad.

### Material y método:

Se plantea un estudio en dos fases. Una primera fase para la obtención de los pacientes que formarían parte de la cohorte de desarrollo del modelo predictivo (Casos-controles) y una segunda fase para la obtención de los pacientes para la cohorte de validación del modelo. Ratio de dos controles para cada caso de EP. Se incluyen variables generales, variables asociadas a síntomas y signos clínicos, variables de comorbilidad y variables analíticas.

Se realiza un estudio univariante descriptivo para la selección de las variables que resulten con diferencia estadística significativa entre los casos y los controles incluyéndose posteriormente en el análisis multivariante para definir el modelo final. Se realiza una ponderación de las variables para la obtención de la escala de riesgo que permitirá su implementación en la cohorte de validación.

Todos los datos se procesaron con el paquete estadístico SSPS Statistics v.23. Se siguieron las normas definidas por el comité de ética del centro.

### Resultados:

Se recogieron 645 pacientes para la primera fase del estudio (215 casos de EP/430 controles). Las variables *dolor torácico*, *Puntuación índice de Charlson*, *Comorbilidad*, *Enfermedad pulmonar*, *anticoagulación en rango terapéutico*, *Insuficiencia cardiaca crónica*, *antecedentes personales de ETEV*, *SaO<sub>2</sub>*, *Signos de TVP*, *Primera posibilidad diagnóstica EP* y *Dímero D* fueron las que resultaron con diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos en el estudio univariante.

En el estudio multivariante se redujo el número de variables a nueve que tras la ponderación realizada permitieron definir la escala de estratificación. Estos nueve ítems que definen nuestra escala, quedaron distribuidos en tres categorías: cinco de ellos se comportan como factores de riesgo (*Antecedentes personales de ETEV*, *dolor torácico*, *signos de TVP*, *diagnóstico más probable EP* y *Dimero D > 500 ng/dl*) y cuatro como factores protectores (*Insuficiencia cardiaca crónica*, *enfermedad pulmonar*, *anticoagulación en rango terapéutico* y *SaO<sub>2</sub> ≥ 90%*).

Para la cohorte de validación se recogieron 197 pacientes con un perfil en general homogéneo y similar al obtenido para la cohorte de desarrollo del modelo. Se establecieron tres categorías de riesgo en el modelo final.

La categoría de bajo riesgo (puntuación en la escala  $\leq 0$ ) presentó una incidencia de EP de 7,1 % (IC 3,5-10,7); la categoría de riesgo intermedio (puntuación en la escala en rango de 1 a 6) presentó una incidencia de EP de 38,8% (IC 32,0-45,6); la categoría de alto riesgo (puntuación en la escala  $\geq 7$ ) presentó una incidencia acumulada de 82,6 (IC 77,3-87,9).

### Conclusiones:

La escala de riesgo obtenida en el presente estudio no mejora los modelos o algoritmos diagnósticos implementados previamente para el estudio de sospecha de EP aunque mantiene niveles de validez similares a los mismos aportando información sobre variables protectoras. La nueva escala permite categorizar a los pacientes en tres categorías de riesgo tanto para pacientes de Hospitalización como en el ámbito de Urgencias.

# INTRODUCCIÓN:

## 1.1.- Epidemiología.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), se puede presentar clínicamente en forma de trombosis venosa profunda (TVP) o como embolismo pulmonar (EP). Globalmente, es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente detrás del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular<sup>(1)</sup>.

Las tasas de incidencia anual de EP, en diferentes estudios epidemiológicos, varían en el rango de 39-115 casos por 100 000 habitantes; para TVP, las tasas de incidencia varían del 53-162 por 100 000 habitantes<sup>(2,3)</sup>. Datos de estudios transversales muestran que la incidencia de ETE es casi ocho veces mayor en individuos de edad  $\geq$  80 años que en la quinta década de la vida<sup>(2)</sup>. En paralelo estudios longitudinales han revelado una tendencia creciente en las tasas anuales de incidencia de EP<sup>(3-6)</sup> a lo largo del tiempo.

El gasto anual estimado para el manejo de la ETE incluyendo el consumo asociado a la hospitalización, gastos prevenibles e indirectos incluidos se acerca hasta los 8,5 billones de euros en la Unión Europea<sup>(7)</sup>, datos que demuestran la importancia de la ETE en las poblaciones envejecidas de Europa y de otras áreas del mundo. Se estima además, que la ETE aumentará progresivamente en los próximos años, generando una mayor carga para los sistemas de salud en todo el mundo.

En referencia a la mortalidad, se estiman que la EP es la causante de unas 300000 muertes por año en los EE. UU<sup>(2)</sup>. Más cercano a nuestro medio, en seis países europeos que abarcan una población total de 454,4 millones, más de 370000 muertes se relacionaron con ETE en 2004, según las estimaciones de un modelo epidemiológico<sup>(8)</sup>.

De estos pacientes, el 34% presentó una muerte súbita o tras las primeras horas del evento agudo, antes de poder iniciar cualquier tratamiento o de que el mismo pudiese surtir efecto. En el resto de pacientes, el fallecimiento fue resultado de EP aguda a cuyo diagnóstico se llegó tras realización de autopsia (59%) y tan solo en el 7% restante de los fallecimientos precoces se pudo llegar a un diagnóstico correcto de EP antes del deceso<sup>(8)</sup>.

Análisis de tendencias temporales en poblaciones de Europa, Asia y América del Norte sugieren que las tasas de letalidad de EP aguda pueden estar disminuyendo<sup>(3-6,9,10)</sup>.

Es muy probable que, un aumento en el uso de intervenciones y terapias más efectivas, así como posiblemente una mejor adherencia a las guías<sup>(11,12)</sup>, sean los causantes de un significativo efecto positivo en el pronóstico de EP en los últimos años.

En contraposición, existe también una tendencia hacia un sobrediagnóstico de EP (sub-segmentaria o incluso inexistente) en la era moderna<sup>(13)</sup> y esto a su vez podría conducir a una falsa caída en tasas de letalidad al incrementar el denominador, es decir, el número total de casos de EP.

## 1.2.- Diagnóstico de la embolia pulmonar.

En la actualidad, las guías de práctica clínica sobre ETEV recomiendan, para el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha clínica EP, la aplicación de forma secuencial de escalas de evaluación de probabilidad clínica validadas (escala de Wells, escala de Ginebra...)<sup>(14,15)</sup>, la determinación del dímero D plasmático en aquellos pacientes clasificados como de riesgo bajo o intermedio y la realización de angiografía pulmonar mediante tomografía computarizada (APTC) de arterias pulmonares o gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión<sup>(16-19)</sup> como pruebas de confirmación diagnóstica en los pacientes seleccionados.

El diagnóstico precoz de la EP es considerado como uno de los factores más importantes que afectan al pronóstico del paciente, sin embargo, frecuentemente es complicado seleccionar a los pacientes con sospecha de EP. En la mayoría de los casos sospechamos EP en un paciente con disnea, dolor torácico, presíncope/síncope, o hemoptisis<sup>(14,20,21)</sup>. La inestabilidad hemodinámica es una forma rara de presentación clínica pero potencialmente grave ya que suele indicar EP central, extensa o en pacientes con reserva hemodinámica severamente reducida. En este sentido y ya que, a menudo el cuadro clínico suele ser inespecífico y puede confundirse con otras entidades nosológicas (insuficiencia cardiaca (ICC), enfermedad pulmonar, etc), las pruebas de imagen sobre todo la APTC, se ha convertido en la piedra angular para establecer el diagnóstico de la EP.



La APTC permite obtener imágenes de la vascularización pulmonar siendo eficiente para la visualización correcta de EP presentes en las arterias pulmonares hasta el nivel subsegmentario<sup>(22-24)</sup>. En este sentido, el estudio de diagnóstico de investigación prospectiva sobre la EP (PIOPED II) demostró una sensibilidad (Se) del 83% y un especificidad (Sp) del 96% para la APTC (multidetector) en el diagnóstico de EP<sup>(25)</sup>. PIOPED II también destacó la influencia de la probabilidad clínica previa a la prueba sobre el valor predictivo del APTC.

Así, en pacientes con una probabilidad pretest baja o intermedia de EP, un APTC negativo demostró un alto valor predictivo negativo (VPN) para EP (96 y 89%, respectivamente), pero el VPN fue solo del 60% si la probabilidad previa a la prueba era alta. Por el contrario, el valor predictivo positivo (VPP) de una APTC positivo fue alto (92 y 96%) en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta, pero mucho menor (58%) en pacientes con una probabilidad de pretest de EP baja<sup>(25)</sup>.

La gran disponibilidad y el alto rendimiento diagnóstico de esta técnica ha provocado un aumento significativo en el número de exploraciones, con el consiguiente aumento de la exposición de la población a la radiación y al contraste yodado<sup>(26)</sup>.

Un estudio previo realizado en nuestro país, reflejó que la prevalencia de diagnósticos de EP, en los pacientes a los que se realiza la prueba de APTC por sospecha de EP, rondaba el 20 % existiendo, por tanto, una alta cifra de pruebas negativas (80 % de falsos positivos (FP) generados según la decisión clínica final que se toma cuando se aplican las escalas habituales) a pesar de que los pacientes habían sido seleccionados con los algoritmos predictivos actualmente empleados<sup>(27)</sup>. Esta última circunstancia puede ser explicada por un uso incorrecto de los algoritmos, por posibles limitaciones de los modelos de predicción desarrollados e implementados en el momento actual para el diagnóstico de EP así como por limitaciones en la interpretación de los valores elevados de dímero D en los pacientes agudos atendidos en Urgencias.

### **1.3.- Escalas predictivas de embolia pulmonar. Revisión histórica. ¿Cuál es la situación actual?.**

En los últimos 25 años (desde el año 1995 a la actualidad) hemos asistido al desarrollo e implementación de diferentes escalas de predicción clínica para ETEV y en

concreto para los pacientes con sospecha de EP. Dentro de dichas escalas pasaremos a describir las más conocidas: escala de Wells o canadiense, escala de Ginebra, el estudio PISA y el algoritmo YEARS.

### 1.3.1.- Escala de Wells o canadiense.

La escala de Wells<sup>(14,28-30)</sup> es la regla de uso más frecuentemente empleada para establecer probabilidad clínica de riesgo de EP. Fue descrita e implementada desde el año 1995 al 1998 por Wells et al. y ha sido desde entonces ampliamente validada, tanto en su uso mediante un esquema de tres categorías como en un esquema de dos categorías.

Entre sus características favorables se encuentran la facilidad de su empleo así como que es concisa, clara y fácil de interpretar. En contraprestación, se le critica que incluya una variable de decisión subjetiva (posibilidad de que el diagnóstico más probable, para el observador, sea la EP), lo que puede generar una dificultad para su estandarización, un incremento en la puntuación asignada a ciertos subgrupos de pacientes existiendo un componente operador dependiente.

Incluye tres grupos de ítems:

- 1) *Signos y síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) y/o EP.*
- 2) *Factores de riesgo de TVP y/o EP*
- 3) *Posibilidad de un diagnóstico alternativo a la EP; que engloban siete criterios ponderados.*

El sumatorio de los puntos permite dividir a los pacientes en tres categorías de probabilidad pretest de EP: *bajo riesgo* (< 2 puntos), *riesgo moderado* (2-6 puntos) y *riesgo alto* (> 6 puntos) con prevalencia de EP de 2-4%, 19-21% y 50-67% respectivamente. De forma alternativa, la puntuación total en esta escala se puede dicotomizar en *EP improbable* ( $\leq 4$  puntos) y *EP probable* (> 4 puntos) como índice de probabilidad pretest con prevalencias de EP del 5-8 % y del 39-41%, respectivamente<sup>(14,28,30)</sup>. (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Escala de Wells para embolia pulmonar (tres y dos categorías)

Escala de Wells	Puntos
Primera posibilidad diagnóstica TEP	+3
Signos de TVP	+3
EP o TVP previos	+1,5
Frecuencia cardíaca > 100 latidos/min	+1,5
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	+1,5
Cáncer tratado 6 meses previos o en tratamiento paliativo	+1
Hemoptisis	+1
<b>Probabilidad clínica</b>	
Baja	0-1
Intermedia	2-6
Alta	≥7
Improbable	≤4
Probable	>4

TVP: Trombosis venosa profunda, EP: Embolia pulmonar

La discriminación en dos categorías aporta una mejora en la capacidad de acuerdo inter-observador reduciendo así dicha variabilidad<sup>(28)</sup>.

Las ponderaciones de esta escala se simplificaron en los años posteriores generando la escala de Wells simplificada que se expone a continuación. (**Tabla 2**).

**Tabla 2:** Escala de Wells simplificada

Escala de Wells Simplificada	Puntos
<b>Factores predisponentes</b>	
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	+1
Historia previa de EP o TVP	+1
Cáncer tratado 6 meses previos o en tratamiento paliativo	+1
<b>Síntomas</b>	
Hemoptisis	+1
<b>Signos clínicos</b>	
Signos de TVP	+1
Frecuencia cardíaca > 100 latidos/min	+1
<b>Juicio clínico</b>	
EP como primera posibilidad diagnóstica	+1
<b>Probabilidad clínica</b>	
Improbable	≤1
Probable	>1

EP: Embolia pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda

### 1.3.2.- Escala de Ginebra.

En el año 2001 se publica la escala de Ginebra<sup>(31,32)</sup>. Se trata de una escala de predicción clínica de EP que aporta como ventaja que solamente incluye variables objetivas lo que la hace más reproducible y estandarizable que su predecesora (escala de Wells). En el análisis multivariante se detectaron ocho predictores con asociación estadísticamente significativa a la EP: 1) *cirugía reciente*, 2) *evento tromboembólico previo*, 3) *edad avanzada*, 4) *hipocapnia*, 5) *hipoxemia*, 6) *taquicardia*, 7) *atelectasias placulares* y 8) *elevación de hemidiafragma en la radiografía de tórax*.

Permite asignar a los pacientes un rango de puntuaciones de 0 a 16 puntos generando tres categorías de probabilidad pretest ( $\leq 4$  puntos: *baja*, de 5-8 puntos: *intermedia*,  $\geq 9$  puntos: *alta*) con prevalencias de EP del 10.3, 38 y 81 % respectivamente. (*Tabla 3*).

**Tabla 3:** Escala de Ginebra para embolia pulmonar

Escala de Ginebra	Puntos
<b>Factores predisponentes</b>	
Cirugía reciente	+3
Antecedentes de EP o TVP previos	+2
<b>Edad (años)</b>	
$\geq 80$	
60-79	+2
<b>Signos clínicos</b>	
Frecuencia cardiaca $> 100$ lpm.	+1
<b>Radiografía de tórax</b>	
Atelectasias	+1
Elevación hemidiafragma	+1
<b>PaO2 (mmHg)</b>	
$< 48.7$	+1
48.7-59.9	+4
60-71.2	+3
71.3-82.4	+2
<b>PaCO2 (mmHg)</b>	
$< 36$	+1
36-38.9	+2
	+1
<b>Probabilidad clínica</b>	
Baja	0-4
Intermedia	5-8
Alta	$\geq 9$

lpm: latidos por minuto, mmHg: milímetros de mercurio

En contraprestación, esta escala solo ha sido validada en el ámbito de Urgencias y no en los pacientes hospitalizados desarrollándose inicialmente en un solo centro hospitalario. Por otro lado, necesita disponer de los valores de gasometría arterial (GSA) del paciente (no siempre disponibles) lo que en el estudio inicial generó que solo se pudiera calcular dicha puntuación en el 90% de los pacientes<sup>(31)</sup>.

En el año 2006, se publicó la escala de Ginebra revisada<sup>(33)</sup> desarrollada en población de Europa Occidental y también generada para su aplicación en Servicios de Urgencias. Con ella se consigue una mayor estandarización y facilidad de uso al reducirse a siete, los ítems a evaluar y haciendo desaparecer la necesidad de utilizar parámetros gasométricos en la escala de riesgo.

Las prevalencias de EP fueron del 8, 29 y 74% para las categorías de *baja* (< 4 puntos), *intermedia* (4-10 puntos) y *alta* ( $\geq$  11 puntos) probabilidad de EP respectivamente. (**Tabla 4**).

**Tabla 4:** Escala de Ginebra revisada

<b>Variable</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Factores predisponentes</b>	
Edad > 65 años	+1
TVP o EP previas	+3
Fractura o Cirugía en el mes previo	+2
Malignidad activa	+2
<b>Síntomas</b>	
Dolor unilateral en miembros inferiores	+3
Hemoptisis	+2
<b>Signos clínicos</b>	
Frecuencia cardiaca	
75-94 lpm.	+3
$\geq$ 95 lpm.	+5
Dolor en venas profundas en mmii a la palpación y edema unilateral	+4
<b>Probabilidad clínica total</b>	
Baja	0-3
Intermedia	4-10
Alta	$\geq$ 11

EP: embolia pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda, mmii: miembros inferiores, lpm: latidos por minuto.

### 1.3.3.- Estudio PISA.

En el año 2003, un grupo italiano (*Miniati M et al*), publicó los resultados del estudio PISA, en el que se describe un modelo de predicción clínica para el diagnóstico de EP desarrollado mediante análisis de regresión logística basándose en características clínicas de los pacientes.

Como conclusión de dicho estudio, se definieron diez características asociadas a un incremento del riesgo de EP: 1) *sexo masculino*, 2) *edad avanzada*, 3) *historia previa de TVP*, 4) *disnea de inicio súbito*, 5) *dolor torácico*, 6) *hemoptisis*, 7) *signos electrocardiográficos de sobrecarga ventricular derecha*, 8) *signos radiológicos de oligohemia*, 9) *amputación de la arteria hiliar* y 10) *consolidación pulmonar sugestiva de infarto pulmonar* y cinco características que fueron asociadas a una disminución de riesgo de EP: 1) *enfermedad cardíaca previa*, 2) *enfermedad pulmonar previa*, 3) *fiebre elevada*, 4) *consolidación pulmonar diferente a infarto pulmonar* y 5) *edema pulmonar en la radiografía de tórax*.

El modelo obtenido, basado en la probabilidad de riesgo estimada por el mismo, estratificaba cuatro categorías de riesgo: *baja* ( $\leq 10\%$ ), *intermedia* ( $> 10$  a  $\leq 50\%$ ), *moderadamente alta* ( $> 50\%$  a  $\leq 90\%$ ) o *alta* ( $> 90\%$ ) demostrando un incremento en la incidencia de EP por categorías del 4, 22, 74 y 98 % respectivamente<sup>(34,35)</sup>.

En el modelo PISA, para la estimación de la probabilidad de EP, se deben introducir los valores individuales del paciente en las variables clínicas definidas por el modelo aplicándoles los coeficientes de regresión definidos sin establecer reglas de ponderación lo que puede hacer complejo el manejo clínico de la misma. (**Tabla 5**).

El área bajo la curva ROC para el modelo obtenido fue de 0,95 [IC 95% 0,93-0,96].

**Tabla 5:** Factores independientes asociados a embolia pulmonar

<b>Factor</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo masculino</b>	0,81	2,3 (1,4-3,6)	0,001
<b>Edad (años)</b>			
63-72	0,59	1,8 (1,0-3,1)	0,04
≥73	0,92	2,5 (1,4-4,6)	0,002
<b>Enfermedades previas</b>			
Cardiovascular	-0,56	0,6 (0,4-0,9)	0,03
Pulmonar	-0,97	0,4 (0,2-0,7)	0,005
<b>Tromboflebitis previa</b>	0,69	2,0 (1,2-3,3)	0,007
<b>Síntomas</b>			
Disnea (inicio súbito)	1,29	3,6 (2,3-5,7)	0,0001
Dolor torácico	0,64	1,9 (1,2-3,0)	0,004
Hemoptisis	0,89	2,4 (1,0-6,0)	0,06
<b>Fiebre &gt; 38°C</b>	-1,17	0,3 (0,2-0,7)	0,002
<b>Signos EKG de sobrecarga ventricular derecha</b>	1,53	4,6 (2,7-7,8)	0,0001
<b>Radiografía de tórax</b>			
Oligoemia	3,86	47 (19-119)	0,0001
Amputación de arteria hiliar	3,92	51 (17-152)	0,0001
Consolidación(infarto)	3,55	35 (9,7-126)	0,0001
Consolidación (no infarto)	-1,23	0,3 (0,1-0,6)	0,001
Edema pulmonar	-2,83	0,1 (0,0-0,6)	0,02
<b>Constante</b>	-3,26		

\*Para estimar la probabilidad de embolia pulmonar, agregue todos los coeficientes de regresión que se aplican a un paciente en particular a la constante (-3,26). La probabilidad de embolia pulmonar es igual a  $1 + (1 + \exp(-\text{sum}))$ . Por ejemplo, una mujer de 50 años con antecedentes de tromboflebitis (0,69), disnea de aparición repentina (1,29) y amputación de una arteria hiliar en la radiografía de tórax (3,92), pero sin otras características tendría una suma de  $0,69 + 1,29 + 3,92$  o 2,64. Su probabilidad de embolia pulmonar es  $1 + (1 + \exp(-2,64)) = 93,3\%$ .

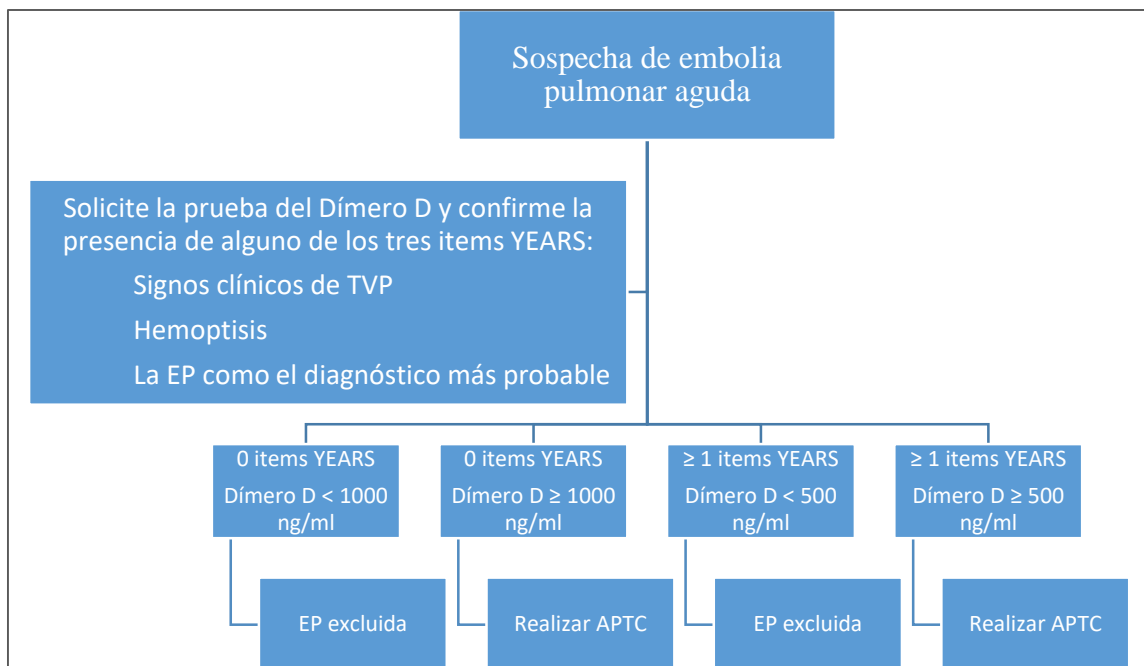
\*\*Adaptada de Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med.* 2003;114(3):173–9.

### 1.3.4.- Algoritmo YEARS.

Por último, en el año 2017, se publicaron los datos de este estudio de cohortes prospectivo multicéntrico (en el que participaron doce hospitales de los Países Bajos) donde se incluyeron pacientes consecutivos con sospecha de EP (the YEARS study)<sup>(36)</sup>.

Se usó una regla de decisión clínica (YEARS) y se incorporaron valores de corte diferencial de dímero D en el momento de la presentación del evento. Se desarrolló para ser rápida, compatible con la práctica clínica y reducir el número de APTCs realizadas en todos los grupos de edad. El objetivo fue evaluar prospectivamente este nuevo algoritmo de diagnóstico simplificado para la sospecha de EP aguda. (**Figura 1**).

**Figura 1:** Algoritmo YEARS



APTC: Angiografía pulmonar por tomografía computarizada, EP: embolia pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda, ng/ml: nanogramos/mililitros.

*\*Adaptada de Van der Hulle T FA et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet. 2017;390(10091):289 – 297.*

Los pacientes fueron manejados mediante la evaluación simultánea de la regla de decisión clínica YEARS, que constaba de tres ítems: 1) *signos clínicos de trombosis venosa profunda*, 2) *hemoptisis*, 3) *si el diagnóstico más probable es el embolismo*



*pulmonar* y las concentraciones de dímero D. En los pacientes sin ítems de YEARS y con resultados de dímero D inferiores a 1000 ng/ml, o en pacientes con uno o más ítems de YEARS y resultados de dímero D inferiores a 500 ng/ml, se consideró excluida la EP. Todos los demás pacientes, fueron sometidos a la realización de APTC.

El resultado primario fue el número de eventos de tromboembolismo venoso adjudicados de forma independiente durante tres meses de seguimiento después de que se excluyó la EP y el resultado secundario fue el número de APTC requeridas en comparación con el algoritmo de diagnóstico de Wells.

La conclusión de este estudio fue que el algoritmo de diagnóstico YEARS, excluía la EP con seguridad en pacientes con sospecha clínica de enfermedad. La principal ventaja del mismo aplicable a los pacientes fue una reducción absoluta del 14 % de las APTCs solicitadas, en pacientes de todas las edades y de varios subgrupos relevantes (pacientes de edad avanzada...).

#### 1.4.- ¿Qué sabemos de los dímeros D?

Los dímeros D plasmáticos son un producto de degradación de la fibrina. Su determinación, como ya se ha descrito, es un paso importante en la estrategia diagnóstica de la sospecha de EP aguda.

Los niveles de dímero D están elevados en plasma en presencia de trombosis aguda debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. El VPN de las pruebas de dímero D es alto, y un nivel normal de dímero D hace que la EP o TVP aguda sea poco probables. Por otro lado, el VPP de los niveles elevados de dímero D es bajo y no son útiles para la confirmación de EP.

La rentabilidad diagnóstica del dímero D se basa en su especificidad, la cual varía en función de las características del paciente. En este contexto, la especificidad de los dímeros D en la sospecha de EP disminuye progresivamente con la edad y puede llegar a ser inferior al 10% en pacientes mayores de 80 años<sup>(37)</sup>. A su vez, pueden estar frecuentemente elevados en pacientes con cáncer<sup>(38,39)</sup>, en pacientes hospitalizados<sup>(40)</sup>, en infección severa o enfermedad inflamatoria y durante el embarazo<sup>(41)</sup>.

Todo ello conduce a que el número de pacientes con sospecha de EP en los que los dímeros D deben ser medidos para excluir una EP, también conocido como número necesario para diagnosticar (NND), varíe entre 3 en la población general de un servicio de Urgencias y 10 o más en las situaciones especificadas anteriormente<sup>(42)</sup> alcanzando en el subgrupo de pacientes de más de 80 años un NND de 20 para la detección de un caso de EP<sup>(43)</sup>.

Varios estudios han demostrado a su vez, que los niveles de dímero D aumentan con la edad, por lo que la proporción de pacientes con un nivel de dímero D inferior al valor de corte predeterminado (500 ng/ml para la mayoría de los análisis comerciales disponibles) y en quienes el diagnóstico de EP puede ser descartado por la prueba, se reduce (utilidad clínica de la prueba)<sup>(44-46)</sup>.

Como hay varios ensayos de dímero D disponibles, los médicos deben tomar conciencia del rendimiento diagnóstico de la prueba utilizada en su Hospital. El ensayo cuantitativo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) o los ensayos derivados de ELISA tienen una sensibilidad de diagnóstico de  $\geq 95\%$ , y puede usarse para excluir EP en pacientes tanto con probabilidad pretest baja o intermedia.

En el Servicio de Urgencias, un dímero D (determinado por ELISA) puede, en combinación con la probabilidad clínica, excluir la enfermedad sin más pruebas en el 30% de los pacientes con sospecha EP<sup>(29,47,48)</sup>. Los estudios han demostrado que a los 3 meses en estos pacientes, con probabilidad clínica baja o intermedia que fueron tratados sobre la base de un resultado negativo de la prueba, el riesgo de evento tromboembólico fue  $<1\%$ <sup>(49)</sup>.

#### 1.4.1.- Ajuste del punto de corte del dímero D ponderado por la edad del paciente. (The ADJUST-PE study).

En un estudio previo se demostró que los valores de dímero D (obtenidos mediante ELISA) fueron capaces de descartar EP en el 60% de los pacientes menores de 40 años, pero solo en el 5% de los pacientes mayores de 80 años<sup>(50)</sup>, lo que limita el rendimiento y la rentabilidad de los métodos diagnósticos no invasivos en el subgrupo de pacientes mayores, a menudo frágiles y pluripatológicos.

Debido a que, como ya se ha mencionado anteriormente, la determinación de las cifras de dímero D es un paso importante en la estrategia diagnóstica de la sospecha clínica de EP y a que su utilidad clínica se hace progresivamente más limitada en relación con el incremento de edad de los pacientes, entre los años 2010-2013, se desarrolló un estudio prospectivo multicéntrico en el que participaron 19 centros de cuatro países europeos (Bélgica, Francia, Holanda y Suiza) para intentar definir nuevos puntos de corte para el dímero D en la sospecha de EP estratificados por la edad de los pacientes (The ADJUST-PE study)<sup>(43)</sup>.

En dicho estudio, se revisaron 3346 pacientes con una prevalencia de EP del 19%, demostrándose que una estrategia combinada de evaluación de probabilidad clínica de EP, valorada inicialmente, asociada a una determinación de dímero D seleccionando un umbral de corte ajustado por edad (definido este umbral como:  $> \text{edad} \times 10$ , en pacientes de 50 años o más, *p.e.* para pacientes de 70 años el umbral del dímero D sería 700 ng/ml) frente a un punto de corte fijo (500 ng/ml) se asociaba con un aumento de la eficiencia diagnóstica del dímero D en pacientes ancianos con sospecha de EP. Entre los 766 pacientes con edad  $\geq 75$  años, 673 tuvieron probabilidad clínica no alta. En estos pacientes el uso del dímero D ajustado por edad (en lugar del punto de corte “estándar” 500 ng/ml) generó un incremento del número de pacientes en los que la EP pudo ser excluida del 6,4 al 30 % sin realización de pruebas ulteriores y sin que se produjeran hallazgos de falsos negativos (FN) adicionales.

Se completó el estudio con un seguimiento prospectivo de tres meses con este fin definiéndose una tasa de tromboembolismo venoso posterior de 0,3% [IC 95% 0,1-1,7%]. Criterio que confirmó la seguridad de dicha estrategia en este subgrupo de pacientes.

### 1.5.- Motivación del estudio.

1. En las últimas tres décadas, se han validado, como hemos visto previamente, diferentes modelos predictivos para el diagnóstico de EP en pacientes con sospecha clínica de EP. Sin embargo, unas veces por la aplicación incorrecta de los algoritmos diagnósticos y otras por sus limitaciones en cuanto a aplicabilidad y/o en la interpretación de resultados, por parte de los clínicos,

en ciertas circunstancias y en algunos subgrupos de pacientes (ancianos, cardiopatas, pluripatológicos, oncológicos...), la prevalencia de diagnósticos de EP en los pacientes seleccionados no supera el 20 % en la mayoría de los estudios existiendo la creencia de que se produce una **realización excesiva de pruebas de imagen (APTC)**.

2. En la actualidad **solamente disponemos de estudios comparativos de capacidad predictiva entre los modelos más veteranos** siendo la escala de riesgo canadiense o escala de Wells la más empleada en nuestro medio aunque sin grandes diferencias en cuanto a eficacia con respecto a la escala de Ginebra<sup>(51)</sup>.
3. El estudio PISA señaló la existencia de características clínicas que se asociaron con un incremento de riesgo de EP y con una disminución para el riesgo de padecer dicha entidad (síntomas, signos y algunos antecedentes), sin embargo, en dicho estudio **no se incorporaron parámetros de laboratorio (dímeros D, troponinas, creatinina...) ni datos generales de comorbilidad y pluripatología de los pacientes (puntuación índice de Charlson)**.
4. La comorbilidad y más concretamente la existencia de antecedentes cardiovasculares y de patología pulmonar en los pacientes en estudio, probablemente influyen como factores de confusión, como ya se describe en el estudio PISA, lo que conlleva una dificultad añadida en la interpretación de síntomas y signos así como en los resultados analíticos de los pacientes atendidos en Urgencias. Esto se plantea como una de las posibles explicaciones para justificar el alto número de FP que se describen en los estudios. En este sentido, el último algoritmo implementado (Algoritmo YEARS) orienta a que **aún podemos mejorar en nuestra capacidad de seleccionar a los pacientes y disminuir con seguridad el número de APTC realizadas**.
5. Actualmente, en nuestro medio (Hospital Virgen Macarena; Sevilla), **no disponemos de datos propios sobre el comportamiento y aplicabilidad, en práctica clínica real, de estos nuevos modelos predictivos para el diagnóstico de EP**.

Estos cinco puntos, nos motivaron a plantear la construcción de un modelo propio y la obtención de una escala predictiva, en la que se estudiaran variables no incluidas en estudios previos pero con posible significación clínica, revisando a su vez en nuestro medio, la eficacia diagnóstica de la misma comparándola con los diferentes modelos de predicción diagnóstica de EP previamente desarrollados e implementados.



## **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1.- Hipótesis de trabajo:**

**Hipótesis alternativa (H1):** *Una escala predictiva de riesgo de EP aguda obtenida con parámetros clínicos y analíticos en los pacientes de práctica clínica real en nuestro medio, podría mejorar la eficacia diagnóstica ante la sospecha de EP aguda si lo comparamos con los modelos predictivos implementados en la actualidad.*

**Hipótesis nula (H0):** *La escala predictiva de riesgo de EP aguda obtenida con parámetros clínicos y analíticos en los pacientes de práctica clínica real en nuestro medio, no mejora la eficacia.*

### **2.2.- Objetivos del estudio.**

#### **Objetivo principal:**

1. Elaboración de una escala propia de riesgo para embolia pulmonar aguda obtenida con parámetros clínicos y analíticos en los pacientes de práctica clínica real en nuestro medio.

#### **Objetivo específico:**

1. Valorar la posible reducción del número de solicitudes de APTC que se podría conseguir con dicho modelo con respecto a otros modelos ya implementados manteniendo la seguridad de los pacientes.

#### **Objetivos secundarios:**

1. Obtención de una cohorte de base hospitalaria de pacientes de práctica clínica real con sospecha de EP para desarrollar un modelo predictivo.
2. Descripción de las características basales diferenciales entre pacientes con EP y sin EP en dicha cohorte.

3. Obtención de una cohorte de implementación del modelo obtenido para confirmar su validez y reproducibilidad obtenida del mismo contexto clínico.
4. Estratificar la población en categorías de alto, intermedio y bajo riesgo de EP mediante el empleo de la escala de riesgo ponderada obtenida.
5. Comparar la capacidad predictiva del modelo obtenido frente a la de aquellos ya estandarizados e implementados para la predicción de riesgo de EP.
6. Seguimiento de tres meses a los paciente que potencialmente serían excluidos del estudio sin realización de APTC tras aplicarle la escala predictiva obtenida para confirmación de ausencia de evento tromboembólico en dicho periodo (criterio de seguridad).



## MATERIAL Y MÉTODO:

### 3.1.- Diseño del estudio:

Se diseñó un estudio planificado en dos fases para intentar responder a los objetivos propuestos:

PRIMERA FASE: Estudio observacional de casos y controles retrospectivo de base hospitalaria donde se recogieron los pacientes con sospecha clínica de EP aguda en nuestro centro (Hospital Universitario Regional Virgen Macarena, Sevilla, España).

Durante esta fase se realizó una inclusión consecutiva de pacientes atendidos en sala de Urgencias y/o en áreas de hospitalización convencional por sospecha de EP aguda a los que se realizó APTC para su confirmación o exclusión diagnóstica.

Este subgrupo así seleccionado constituyó nuestra *cohorte de desarrollo o cohorte de derivación* del modelo predictivo.

SEGUNDA FASE: Estudio prospectivo de base hospitalaria con recogida de pacientes con sospecha de EP aguda en el mismo centro (Hospital Universitario Regional Virgen Macarena, Sevilla, España) y áreas médicas (Sala de urgencias y hospitalización convencional), sometidos a APTC para su confirmación o exclusión diagnóstica.

Este grupo así seleccionado constituyó nuestra *cohorte de validación* del modelo predictivo obtenido en la primera fase.

Como criterio de seguridad, a todos los pacientes del estudio (tanto los incluidos en la primera como en la segunda fase) y tras haber sido dados de alta, se les realizó un seguimiento de tres meses para confirmación y despistaje de nuevos episodios tromboembólicos venosos.

### 3.2.- Etapas del proyecto y cronograma: (Figura 2)

PRIMERA ETAPA: Duración: 2 años

Durante la primera etapa se desarrollaron y cumplimentaron los siguientes puntos:

- Definición de objetivos, diseño del estudio, diseño e implementación de formulario de recogida de datos, definición de variables que se recogerían en el estudio (tanto variables básicas como variables calculadas posteriormente) y estimación del cálculo del tamaño muestral.
- Recogida de los pacientes para el estudio de casos controles (primera fase), cuyos datos constituirían el grupo de pacientes para la consecución de la cohorte para el desarrollo del modelo predictivo. Se evaluaron todas las historias clínicas, de los pacientes a los que se realizó APTC por sospecha de EP aguda durante el periodo de 23 meses que discurrió desde el 1 de Enero de 2016 al 30 de Noviembre de 2017.
- Análisis descriptivo de las variables obtenidas y análisis univariante para la obtención de las variables con significación estadística y relevancia clínica para el estudio.
- Explotación de las variables seleccionadas en el punto previo, así como las posibles variables de confusión e interacciones entre las mismas, mediante un estudio multivariante con regresión logística binomial para la obtención definitiva del modelo final predictivo más parsimonioso.
- Ponderación de las variables del modelo para la obtención de la escala de estratificación de riesgo.

SEGUNDA ETAPA: Duración: 2 años

Durante esta segunda etapa se desarrollaron y cumplimentaron los siguientes puntos:

- Recogida prospectiva de los pacientes con sospecha de EP a los que se realizó APTC en nuestro centro durante el periodo de 13 meses que discurrió entre el 1 de Diciembre de 2017 hasta el 31 de Diciembre de 2018 para la conformación de la cohorte de validación del modelo predictivo a estudio.

- Aplicación de la escala de estratificación de riesgo sobre EP obtenido en la etapa 1 para poder definir puntos de corte y estratificación el riesgo por cuartiles. Definir valores de Se, Sp, VPP y VPN para las diferentes categorías/estratos definidos por el modelo final. Cálculo de la capacidad predictiva del modelo mediante determinación del área bajo la curva (AUC) mediante determinación de la curva ROC con sus correspondientes IC 95%.
- Comparación de nuestros resultados con los obtenidos mediante los modelos actualmente estandarizados para predicción clínica de EP aguda.
- Completar seguimiento a tres meses desde el alta para recoger la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en ambas cohortes de pacientes.

**Figura 2:** Cronograma del proyecto

2016		2017		2018		2019		2020	
1 <sup>er</sup> semestre	2 <sup>o</sup> semestre	1 <sup>er</sup> semestre	2 <sup>o</sup> semestre	1 <sup>er</sup> semestre	2 <sup>o</sup> semestre	1 <sup>er</sup> semestre	2 <sup>o</sup> semestre	1 <sup>er</sup> semestre	2 <sup>o</sup> semestre
1ª ETAPA				2ª ETAPA					
Recogida datos estudio casos-contróles				Recogida cohorte para validación de la escala de estratificación					
		Interpretación de resultados del estudio casos-contróles		Interpretación de resultados del estudio cohorte de validación					
				Obtención de la escala		Implementación de la escala		Comparación de los modelos	
						Completar seguimiento a tres meses tras alta		Escritura de la Tesis.	Presentación de la Tesis.
				Publicación de artículos relacionados					

### 3.3.- Selección y definición de variables incluidas en el estudio:

Las variables que se recogieron para el estudio fueron seleccionadas siguiendo los tres criterios descritos a continuación:

- Factores de riesgo relacionados con EP ya descritos en los diferentes estudios previos y expuestos en la introducción.
- Variables consideradas de interés clínico en el contexto de la ETEV.
- Variables clínicas que pudieran generar o inducir a confusión en nuestra selección de los posibles candidatos a APTC por sospecha clínica de EP en práctica clínica real.

Con dichas premisas fueron incluidas finalmente veinticinco variables básicas y una variable definitoria de caso. Las variables básicas fueron distribuidas en cinco categorías:

1. *Variables generales* (edad, sexo).
2. *Variables asociadas a síntomas clínicos* (disnea, dolor torácico...).
3. *Variables relacionadas con la comorbilidad de los pacientes* (índice de Charlson, Insuficiencia cardiaca...).
4. *Variables asociadas a hallazgos/signos clínicos* (frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica, saturación arterial de O<sub>2</sub>...).
5. *Variables analíticas* (Dímero D, Troponina T (TnT)...).

A continuación se describen las variables registradas:

#### 3.3.1.- VARIABLES BÁSICAS:

##### 3.3.1.1.- *Variables generales:*

1.- **Sexo:** [*sexo*] Definida por el sexo del paciente y descrita como variable dicotómica presentando dos categorías: masculino o femenino.

2.- **Edad:** [edad] Definida por la edad del paciente en años cumplidos (valor truncado) en el momento de la realización del APTC por sospecha de EP. Se describe como variable cuantitativa discreta con un rango de 15 a 99 años.

### 3.3.1.2.- Variables asociadas a síntomas clínicos:

1.- **Disnea:** [disnea] Definida por la presencia de disnea, como sensación subjetiva, por parte del paciente, de falta de aire de inicio súbito o progresivo en el momento del episodio. Se describe como variable dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

2.- **Dolor torácico:** [dolor\_toracico] Definida por la presencia de dolor o molestias torácicas de características opresivas o pleuríticas en el episodio. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

3.- **Síncope/Presíncope:** [sincope] Definida por la presencia o ausencia de cuadro presincope o síncope (definido como pérdida parcial o total del nivel de consciencia de corta duración con recuperación ad íntegrum posterior del paciente) como motivo de consulta del paciente en el episodio agudo. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

4.- **Hemoptisis:** [hemoptisis] Definida por la presencia o ausencia de hemoptisis (esputo con sangre) de cualquier cuantía en el episodio. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

### 3.3.1.3.- Variables relacionadas con la comorbilidad de los pacientes:

1.- **Charlson:** [Charlson] Definida por la puntuación, en valor numérico, obtenida tras aplicar, a cada paciente, la escala de comorbilidad de Charlson ajustada por edad (*figura 3*). Este índice es un sistema de predicción de la esperanza de vida a los diez años, con dependencia de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Se define como variable

cuantitativa discreta con un rango de valores de 0 a 15 puntos siendo 0 la ausencia de comorbilidad<sup>(52,53)</sup>.

**Figura 3:** Índice de comorbilidad de Charlson.

Índice de Comorbilidad de Charlson

---

Edad del enfermo:

Infarto de miocardio:	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca congestiva:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad vascular periférica:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad cerebrovascular:	<input type="checkbox"/>
Demencia:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Pulmonar Crónica:	<input type="checkbox"/>
Patología del tejido Conectivo:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad ulcerosa:	<input type="checkbox"/>
Patología hepática ligera:	<input type="checkbox"/>
Patología hepática moderada o grave:	<input type="checkbox"/>
Diabetes:	<input type="checkbox"/>
Diabetes con lesión orgánica:	<input type="checkbox"/>
Hemiplejía:	<input type="checkbox"/>
Patología renal (moderada o grave):	<input type="checkbox"/>
Neoplasias:	<input type="checkbox"/>
Leucemias:	<input type="checkbox"/>
Linfomas malignos:	<input type="checkbox"/>
Metástasis Sólida:	<input type="checkbox"/>
SIDA:	<input type="checkbox"/>

2.- **Comorbilidad:** [*comorb*] Definida por la presencia o ausencia de comorbilidad dicotomizando la puntuación obtenida en el índice de Charlson. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente. Si el paciente presenta puntuación  $> 0$  al aplicar el índice de comorbilidad de Charlson (descartando la puntuación asignada por la edad) se incluiría en la *categoría presente* en dicha variable. Por el contrario la ausencia de puntuación (descartando la puntuación asignada por la edad del paciente) incluiría al paciente en la *categoría ausente*. (**Ver anexo 2**).

3.- **Insuficiencia cardiaca:** [*insufcar*] Definida como la existencia de antecedentes de síntomas y/o signos clínicos compatibles, registro de ingresos previos con dicho diagnóstico y/o presencia de ecocardiografía diagnóstica con independencia del grado de deterioro funcional. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posible valores: presente o ausente.

4.- **Cardiopatía isquémica (CI):** [*cardioisq*] Definida por la existencia de antecedentes previos de evento coronario (infarto agudo de miocardio (IAM), clínica anginosa y/o movilización de fermentos miocárdicos con cambios electrocardiográficos compatibles asociado o no a la confirmación hemodinámica). Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

5.- **Enfermedad pulmonar:** [*enf\_pulmonar*] Definida como la existencia de antecedentes de diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, Síndrome de apnea del sueño (SAOS) u otra patología pulmonar. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

6.- **Enfermedad oncológica activa:** [*oncologico*] Definida por la existencia de enfermedad oncológica diagnosticada y con confirmación histopatológica (anatomía patológica compatible) que haya recibido o se encuentre en tratamiento activo (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia...) durante los seis meses previos a la realización del APTC realizado por sospecha de EP. Quedarían excluidas las neoplasias tratadas y curadas o en remisión que lleven sin recibir tratamiento activo más de seis meses. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

7.- **Antecedentes personales de ETEV:** [*Ap\_ETEV*] Definida por la existencia de episodios previos registrados de EP y/o TVP o trombosis venosa superficial (TVS) previos al episodio que motiva la realización del APTC actual por sospecha de EP. Se define como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

8.- **Tratamiento anticoagulante:** [*ACO*] Definida por la existencia de tratamiento anticoagulante activo a dosis anticoagulantes terapéuticas y en rango terapéutico independientemente de la medicación anticoagulante usada (anti-vitamina K (AVK), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o nuevos anticoagulantes inhibidores directos de factor X o de la trombina (ACODs, Fondaparinux)). Los paciente en tratamiento con AVK con INR por debajo de 1,5 se considerarán como no anticoagulados. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.



#### 3.3.1.4.- Variables asociadas a hallazgos/signos clínicos:

1.- **Frecuencia cardíaca (FC):** *[FC]* Definida por el valor numérico de frecuencia cardíaca registrado al ingreso del paciente o durante la hospitalización previo a la realización del APTC. Se describe como variable cuantitativa discreta con valores entre 30 y 220 lpm.

2.- **Presión arterial sistólica (PAS):** *[PAS]* Definida por el valor de PAS al ingreso o bien el último registro de dicho parámetro previo a la realización del APTC. Se describe como variable cuantitativa continua con valores entre 60 y 230 mmHg.

3.- **Presión arterial diastólica (PAD):** *[PAD]* Definida por el valor de PAD al ingreso o bien el último registro de dicho parámetro previo a la realización del APTC. Se describe como variable cuantitativa continua con valores entre 30 y 110 mmHg.

4.- **Saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>):** *[SaO<sub>2</sub>]* Definida por el valor numérico porcentual de presión arterial de oxígeno, obtenido mediante pulsioximetría y en la fase aguda del evento, con el paciente respirando aire ambiental (sin la corrección proporcionada por un aporte extra de oxígeno). Se describe como variable cuantitativa continua con valores entre 70 y 100%.

5.- **Signos de TVP:** *[signosTVP]* Definida por la presencia de signos de probable TVP en la fase aguda del evento (edema, tumefacción, signo de Homans positivo...). Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente o ausente.

6.- **Primera posibilidad diagnóstica la embolia pulmonar:** *[PPDEP]* Definida por la percepción subjetiva clínica en el evento agudo, ya definida en la escala de Wells y en el algoritmo YEARS, que expresa la sospecha diagnóstica inicial más probable por parte del facultativo responsable del paciente. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: afirmativo (la EP es nuestra principal sospecha) o negativo (la EP no es nuestra principal sospecha).

### 3.3.1.5.- Variables analíticas:

1.- **Dímero D:** [*Ddimero*] Definida por el valor de este producto de degradación de la fibrina medido en ng/dl en la fase aguda del evento. Se describe como variable cuantitativa continua con valores entre 0 y 50000 ng/ml.

Se utilizaron los valores remitidos por el laboratorio de nuestro centro (Hospital Virgen Macarena) obtenidos mediante método inmuniturbidimétrico para su determinación (método cuantitativo de alta sensibilidad). No serán admitidos/recogidos valores de dímeros D obtenidos en otros centros.

2.- **Proteína C reactiva (PCR):** [*PCR*] Definida por el valor de este reactante de fase aguda en el momento del evento medida en mg/L. Se describe como variable cuantitativa continua con valores entre 0 y 500 mg/L.

3.- **Troponina T de alta sensibilidad (TnT):** [*TnT*] Definido por el valor de este fermento cardiaco en la fase aguda del evento medido en ng/L. Se describe como variable cuantitativa con valores entre 0 y 5000 ng/L.

4.- **Creatinina:** [*creat*] Definido por el valor de este metabolito en la fase aguda del evento medido en mg/dl. Se describe como variable cuantitativa continua, con valores entre 0,0 y 10,0 mg/dl.

5.- **Pro-péptido natriurético cerebral (Pro-BNP):** [*proBNP*] Definido por el valor de este metabolito en la fase aguda del evento medido en pg/mL. Se define como variable cuantitativa continua con valores entre 0,0 y 20000,0 pg/mL.

### 3.3.1.6.- Variable de definición de subgrupos (CASOS Y CONTROLES):

1.- **Embolia pulmonar:** [*EP*] Definida por el resultado del APTC en el evento. Se describe como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: presente y ausente.

El diagnóstico de EP (definición del evento) se estableció con los criterios habituales para este tipo de estudios. Se consideraron positivos la presencia de defectos de repleción únicos o múltiples con distribución segmentaria y/o proximal en el árbol

arterial pulmonar visualizados y confirmados por el especialista en Radiología que revisó y emitió el informe definitivo del resultado del APTC realizado en el momento del evento.

**Tabla 5:** Definición y características de las variables básicas recogidas

<b>Nombre de la variable [Variable] Tipo de variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Valores</b>
<b>VARIABLES GENERALES (2)</b>		
<b>Sexo [sexo]</b> categórica binaria	Sexo del paciente	0 = Femenino 1 = Masculino
<b>Edad [edad]</b> cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos en el momento de realización de la APTC	De 18 a 99 años
<b>VARIABLES ASOCIADAS A SÍNTOMAS CLÍNICOS (4)</b>		
<b>Disnea [disnea]</b> categórica binaria	Referencia de disnea en el episodio agudo	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Dolor torácico [dolor_toracico]</b> categórica binaria	Referencia de dolor torácico en el episodio agudo	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Síncope/ Presíncope [sincope]</b> categórica binaria	Referencia de presíncope y/o síncope en el episodio agudo	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Hemoptisis [hemoptisis]</b> categórica binaria	Presencia de hemoptisis en el episodio agudo	0 = Ausente 1 = Presente
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON LA COMORBILIDAD DE LOS PACIENTES (8)</b>		
<b>Charlson [Charlson]</b> cuantitativa discreta	Puntuación índice de Charlson ajustado por edad en el momento de realización de la APTC	De 0 a 15 puntos
<b>Comorbilidad [comorb]</b> categórica binaria	Existencia de comorbilidad según índice de Charlson con independencia de la edad	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Insuficiencia cardíaca [insufcar]</b> categórica binaria	Historia de insuficiencia cardíaca documentada	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Cardiopatía isquémica [cardioisq]</b> categórica binaria	Historia de cardiopatía isquémica documentada	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Enfermedad pulmonar [enf_pulmonar]</b> categórica binaria	Historia de enfermedad pulmonar documentada (EPOC-Asma-SAOS...)	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Enfermedad oncológica activa [oncologico]</b> categórica binaria	Diagnóstico oncológico en tratamiento o seguimiento activo	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Antecedentes personales de ETEV [ApETEV]</b> cuantitativa continua	Episodio previo en la historia documentado de ETEV	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Tratamiento anticoagulante [ACO]</b> categórica binaria	Anticoagulación en rango terapéutico independientemente del fármaco usado	0 = Ausente 1 = Presente

<b>VARIABLES ASOCIADAS A HALLAZGOS/SIGNOS CLÍNICOS (6)</b>		
<b>Frecuencia cardiaca [FC]</b> cuantitativa continua	Frecuencia cardiaca en el evento (latidos por minuto)	30 - 220 lpm
<b>Presión arterial sistólica [PAS]</b> cuantitativa continua	Tensión arterial sistólica en el evento	60 – 230 mmHg
<b>Presión arterial diastólica [PAD]</b> cuantitativa continua	Tensión arterial diastólica en el evento	30 – 110 mmHg
<b>Saturación arterial de O2 [SaO2]</b> cuantitativa continua	Saturación arterial de O2 en el evento (sin O2)	70 %- 100 %
<b>Signos de TVP [signosTVP]</b> categórica binaria	Presencia de signos de TVP en el episodio agudo	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Primera posibilidad diagnóstica la EP [PPDEP]</b> categórica binaria	Percepción subjetiva. Primera sospecha EP	0 = Ausente 1 = Presente
<b>VARIABLES ANALÍTICAS (5)</b>		
<b>D dímero [Ddimero]</b> cuantitativa continua	Niveles de Dímero D en el evento (ng/ml)	0- 50000 ng/ml
<b>Proteína C reactiva [PCR]</b> cuantitativa continua	Niveles de PCR en el evento (mg/L)	0- 500 mg/L
<b>Troponina T [TnT]</b> cuantitativa continua	Niveles de TnT en el evento (ng/L)	0-5000 ng/L
<b>Creatinina [creat]</b> cuantitativa continua	Niveles de creatinina en el evento (mg/dl)	0,0 – 10,0 mg/dl
<b>ProBNP [proBNP]</b> cuantitativa continua	Niveles de ProBNP en el evento (pg/ml)	0,0 – 20.000,0 pg/mL
<b>VARIABLE DE DEFINICIÓN DE SUBGRUPOS (CASOS Y CONTROLES) (1)</b>		
<b>Embolia pulmonar [EP]</b> categórica binaria	Diagnóstico de EP en APTC	0 = Ausente 1 = Presente

### 3.3.2.- VARIABLES CALCULADAS:

Una vez recogidos los datos individuales para cada una de las variables básicas, parte de dichos datos se utilizarán para el cálculo de otro subgrupo de variables (variables calculadas). De dicha forma se obtendrán nueve variables procesadas mediante categorización de variables cuantitativas continuas, suma de variables, etc.

Dichas variables calculadas se describen a continuación.

1.- **Edad corregida:** [edadC] Para corregir el sesgo generado al truncar el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la fecha de realización de la APTC y

poder así realizar correctamente su descripción estadística se genera esta variable que se calcula corrigiendo la edad en años cumplidos sumándole 0,5 años.

$$[edadC] = [edad] + 0,5$$

2.- **Comorbilidad en tres categorías:**  $[charlson3C]$  Se define categorizando la variable  $[charlson]$  en tres segmentos: sin comorbilidad  $[charlson] = 0$ , baja comorbilidad  $[charlson] =$  entre 1 y 3 puntos, alta comorbilidad  $[charlson] > 3$  puntos.

3.- **Puntuación escala Wells:**  $[wellspunt]$  Se define como variable cuantitativa discreta obtenida como el resultado de puntuación final al introducir los datos individuales para cada paciente de los ítems definidos y ponderados según la escala de Wells para EP. (**Tabla 1**). El valor de esta variable se establece en un rango que va de 0 a 12,5 puntos.

4.- **Escala Wells dicotomizada (dos categorías):**  $[Wells]$  Se define como variable categórica dicotómica con dos posibles valores: EP improbable  $[wellspunt] \leq 4$  y EP probable  $[wellspunt] > 4$ .

5.- **Presencia de ÍTEMS del algoritmo YEARS:**  $[ItemYear]$  Se define como variable categórica dicotomizada por la presencia, en el paciente, de al menos uno de los tres ítems valorados en dicho algoritmo (YEARS): **diagnóstico más probable EP [DMPEP]** y/o **presencia de signos de TVP [signosTVP]** y/o **presencia de hemoptisis [hemoptisis]**. Puede presentar dos valores posibles: Presente o ausente.

6.- **Saturación arterial de O<sub>2</sub> dicotomizada ( $\geq 90\%$ ):**  $[SaO_290]$  Obtenida mediante la categorización dicotómica de la variable continua  $[SaO_2]$  definiendo el umbral de corte la  $SaO_2 \geq 90\%$  (límite en el que se define la situación de insuficiencia respiratoria). Queda definida con dos posibles valores: Presente ( $[SaO_2] \geq 90$ ), Ausente ( $[SaO_2] < 90 \%$ ).

7.- **Dímero D ajustado por edad:**  $[DdimeroAj]$  La obtención de dicha variable se realiza en dos etapas.

En la primera etapa, se calcula la variable que establece el umbral para el que se consideraría positivo el valor del dímero D del paciente. Para ello, se calcula la variable transitoria  $[edad10]$ , que representa el resultado de multiplicar x 10 la edad en años cumplidos del paciente.

$$[edad10] = [edad] \times 10$$

En la segunda etapa se genera la variable  $[DdimeroAj]$  que se define como variable categórica dicotómica pudiendo presentar dos posibles resultados: Positivo (valor de dímero D  $[Ddimero] > [edad 10]$  o Negativo (valor dímero D  $[Ddimero] \leq [edad10]$ ).

8.- **Dímero D dicotomizado (>500 ng/ml):  $[Ddimero2C]$**  Se define como variable categórica dicotómica estableciendo el valor de 500 ng/ml como umbral para considerar significativo o positivo el resultado desde el punto de vista clínico (umbral establecido por la mayoría de los test diagnóstico validados en la actualidad para el dímero D). Presenta dos posibles resultados: positivo ( $[Ddimero] > 500$  ng/ml) o negativo ( $[Ddimero] \leq 500$  ng/ml).

9.- **YEARS:  $[YEARS]$**  Se define como variable categórica dicotómica obtenida por el cálculo según el algoritmo YEARS. Puede adoptar dos valores:

En los pacientes sin ítems de YEARS y con resultado de dímeros D inferiores a 1000 ng/ml, o en pacientes con uno o más ítems de YEARS y resultados de dímeros D inferiores a 500 ng/ml, se considera valor negativo de la variable.

En el resto de pacientes se considerará valor positivo de la misma.

**Tabla 6:** Definición y características de las variables calculadas.

<b>Nombre de la variable <math>[Variable]</math> Tipo de variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Valores</b>
<b>Edad corregida <math>[edadC]</math> Cuantitativa continua</b>	$[edad] + 0,5$	De 18,5 a 99,5 años
<b>Comorbilidad 3 categorías <math>[charlson3C]</math> Categórica</b>	Tres categorías: Sin comorbilidad (0 puntos), Con baja comorbilidad (de 1 a 3 puntos) Con alta comorbilidad (> 3 puntos)	0 = sin comorbilidad 1= baja comorbilidad 2= alta comorbilidad
<b>Puntuación escala Wells <math>[wellspunt]</math> Cuantitativa discreta</b>	Puntuación pretest en la escala Wells	De 0 a 12,5 puntos

<b>Wells Score dos categorías [Wells]</b> Categoría binaria	Puntuación pretest en la escala Wells	0= Puntuación Wells Score $\leq$ 4 puntos $\rightarrow$ Improbable 1= Puntuación Wells Score $>$ 4 puntos $\rightarrow$ Probable
<b>Presencia de ítems del algoritmo YEARS [ItemYear]</b> Categoría binaria	<i>Presencia de al menos uno de los tres síntomas: <b>DMPEP, signos TVP y/o Hemoptisis.</b></i>	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Saturación O<sub>2</sub> <math>\geq</math> 90 % [SaO<sub>2</sub>90]</b> Categoría binaria	Saturación de O <sub>2</sub> mayor o igual a 90 %	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Dímero D Ajustado por Edad [DDimeroAj]</b> Categoría binaria	Dímero D mayor a Edad del paciente x 10	0 = Ausente 1 = Presente
<b>Dímero D <math>&gt;</math> 500 [DDimero2C]</b> Categoría binaria	Categorización del Dímero D según el umbral de 500 ng/dl	0 = Ausente 1 = Presente
<b>YEARS [YEARS]</b> Categoría binaria	Probabilidad de EP según algoritmo YEARS	0 = Negativo 1 = Positivo

### 3.4.- Cálculo del tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral de nuestro estudio, recurrimos a datos aportados de un estudio previo, desarrollado en nuestro país y publicado en el año 2014<sup>(27)</sup>.

Dicho estudio, demostró que, entre las escalas predictivas usadas para la selección diagnóstica de los pacientes con sospecha clínica de EP, la escala de Wells era la que presentaba los mejores valores de Se y Sp (15,6 y 98,1 % respectivamente).

Basándonos en estos datos, se calculó el tamaño muestral para una prueba diagnóstica intentando alcanzar con nuestra escala predictiva, al menos, los mismos valores de Se y Sp con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5 %.

Con estas premisas y mediante el uso del programa EPIDAT 4.2. se calculó que el tamaño muestral total debería ser de 212 pacientes con al menos 196 EP.

Se valoró asimismo el tamaño muestral necesario para conseguir un incremento de al menos un 5% en la sensibilidad lo que obligaría a recoger 262 pacientes con al menos 246 EP.

**Figura 4:** Cálculo del tamaño muestral para una prueba diagnóstica.

**[7] Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas:**

**Datos:**

Sensibilidad esperada: 15,000%  
 Especificidad esperada: 99,000%  
 Nivel de confianza: 95,0%

**Resultados:**

Precisión (%)	Tamaño de la muestra		
	Enfermos	No enfermos	Total
5,000	196	16	212

**[8] Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas:**

**Datos:**

Sensibilidad esperada: 20,000%  
 Especificidad esperada: 99,000%  
 Nivel de confianza: 95,0%

**Resultados:**

Precisión (%)	Tamaño de la muestra		
	Enfermos	No enfermos	Total
5,000	246	16	262

### 3.5.- Análisis estadístico:

#### 3.5.1.- Análisis descriptivo univariante:

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo de las variables definidas en los pasos anteriores por separado. Se presentarán los resultados mediante el cálculo de índices de tendencia central, dispersión, forma y asimetría.

Las variables cuantitativas con distribución simétrica que sigan una ley normal serán descritas mediante la media (medida de tendencia central) y la desviación estándar (DS) (medida de dispersión).

Las variables cuantitativas con distribución asimétrica o que no cumplan criterios de normalidad se describirán mediante la mediana (medida de tendencia central) y la amplitud intercuartil (AIQ) como medida de dispersión.

Las variables cualitativas y cuantitativas discretas se describirán mediante las distribuciones de frecuencia (absolutas y relativas) presentando los recuentos en forma de proporciones o porcentajes.



El análisis univariante se realizará utilizando pruebas de comparación de variables según la naturaleza de las mismas, así, las variables cualitativas se analizarán mediante tablas de contingencia de dos por dos usando el *test de Chi-cuadrado* para la obtención del nivel de significación estadística.

Para variables cuantitativas inicialmente se hará un test de bondad de ajuste a la distribución normal. En los casos que se cumplan los supuestos de normalidad, utilizaremos el test paramétrico *t de student* para establecer el nivel de significación.

Si la distribución de datos de la variable cuantitativa no respondiese a la normalidad se usarán test no paramétricos; *U de Mann-Whitney*.

El nivel de significación que se adoptará para todas la pruebas será de 0,05 bilateral ( $p < 0,05$ ).

### 3.5.2.- Análisis multivariante:

Aquellas variables con significación estadística, en el análisis univariante, y aquellas que a su vez consideremos con importancia clínica para el estudio, serán seleccionadas para su incorporación al análisis multivariante.

En este paso, también serán incluidas las posibles variables que pudiesen ejercer un papel de confusión así como las interacciones entre las variables seleccionadas para obtener así el modelo final.

Para el análisis multivariante, se utilizará un procedimiento de regresión logística binaria siguiendo un procesamiento por pasos hacia atrás (“backward”). Mediante el proceso de análisis iterativo realizado por dicha técnica se seleccionará el modelo predictivo de EP final que resulte más parsimonioso.

Una vez definido el modelo final, se calculará la predicción de riesgo de EP individual de cada paciente del estudio (cálculo obtenido al introducir los valores individuales de cada paciente para cada una de las variables presentes en el modelo final).

Los pacientes serán categorizados y asignados a cuatro grupos de riesgo de EP quedando definidas las categorías al distribuir por cuartiles la muestra de valores de probabilidad predichas por el modelo (probabilidad  $< 25\%$ , probabilidad de 25-50%, probabilidad de 51-75%, probabilidad  $> 75\%$ ).

3.5.3.- Estimación de los pesos que se asignarán a cada una de las variables del modelo final:

El método seleccionado para la ponderación de las variables presentes en el modelo final que permitirán presentar la escala de riesgo se realizará mediante la asignación descrita a continuación:

La puntuación de cada una de las variables que se incluyan se realizará utilizando la Odds Ratio (OR, coeficiente beta, exp (B)) utilizando los intervalos de confianza del 95%. Los puntos que se asignarán a cada variable resultarán de la división de su coeficiente beta del modelo estadístico entre el coeficiente beta menor del modelo, redondeando al número entero más cercano.

En este paso, se usará la tabla de asignación de ponderaciones ya usada previamente en la guía PRETEMED sobre ETEV de 2007<sup>(54)</sup>. En esta guía, se estableció una correspondencia entre la incidencia observada para cada uno de los factores de riesgo de ETEV, y el peso a asignar según una escala asigna un incremento de una unidad de peso por cada decena que sobrepasa la incidencia precedente (*Tabla 7*).

**Tabla 7:** Desarrollo de la escala ponderada de riesgos. Relación entre incidencia y peso propuesto.

ESCALA CLÁSICA DE RIESGO	ESCALA CLÁSICA DE INCIDENCIA DE ETEV (%)	PESO PROPUESTO
<b>Bajo</b>	<0,99	1
	1-9,9	2
<b>Medio</b>	10-19,9	3
<b>Alto</b>	20-29,9	4
	30-39,9	5
<b>Muy alto</b>	>40	6

*\*Extraído de Guía PRETEMED 2007*

Los factores protectores recibirán puntuaciones negativas y los factores de riesgo recibirán ponderaciones positivas ajustadas a las ponderaciones más bajas mediante regla de tres.

### 3.5.4.- Comparación de los modelos de EP actualmente validados con el modelo final obtenido en nuestra investigación:

Para dicha comparación se calcularán la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) para diferentes puntos de corte del modelo. Se compararán mediante curvas ROC los diferentes modelos predictivos.

### **3.6.- Criterios de inclusión y selección de pacientes:**

Para la selección de la muestra, se realizó un muestreo consecutivo de aquellos pacientes registrados en nuestro centro con sospecha diagnóstica de EP atendiendo a los siguientes criterios.

#### 3.6.1.- CRITERIO DE INCLUSIÓN PARA LA DEFINICIÓN DE CASO:

- Paciente mayor de edad ( $\geq 18$  años).
- Paciente con APTC realizada en nuestro centro hospitalario por sospecha de EP en la que se confirma la existencia de defectos de repleción en territorio arterial pulmonar (según la definición de evento descrita previamente) durante el periodo de recogida definido.
- Disponibilidad de resultado analítico de dímero D en el episodio.

#### 3.6.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS CASOS:

- Paciente menor de edad.
- Paciente al que no se le haya realizado APTC para el diagnóstico de EP (se excluyeron los diagnósticos por gammagrafía pulmonar o las sospechas clínicas ecocardiográficas a las que no se pudo realizar APTC).
- Pacientes a los que se realizó APTC por otra sospecha diagnóstica (síndrome aórtico agudo, hemorragia pulmonar...).
- Pacientes sin disponibilidad de resultado de dímero D en el episodio.

### 3.6.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS CONTROLES:

- Paciente mayor de edad ( $\geq 18$  años).
- Paciente con APTC realizada en nuestro centro hospitalario por sospecha de EP en la que se descarte la existencia de defectos de repleción en territorio arterial pulmonar (según la definición de evento descrita previamente) durante el periodo de recogida definido. A dichos pacientes se le realizó un seguimiento en los tres meses siguientes descartándose diagnóstico de EP.
- Disponibilidad de resultado analítico de dímero D en el episodio.

### 3.6.4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS CONTROLES:

- Paciente menor de edad.
- Paciente con EP confirmada en APTC.
- Paciente al que no se le haya realizado APTC para el diagnóstico de EP
- Pacientes sin disponibilidad de resultado de dímero D en el episodio.

## **3.7.- Material:**

Los datos para el estudio inicial de casos y controles fueron obtenidos y explotados de los registros de historia clínica almacenados en la plataforma informáticas DIRAYA y DAE del Servicio Andaluz de Salud de nuestra área sanitaria. Los datos del estudio prospectivo para la cohorte de validación fueron extrayéndose de las historias clínicas durante la hospitalización de los enfermos.

Se realizó seguimiento a tres meses de los pacientes incluidos como controles para descartar eventos trombóticos en el seguimiento mediante los datos de registro de Urgencias (DIRAYA).

Se introdujeron todos los datos de las distintas variables en hoja de cálculo de EXCEL para posteriormente ser procesados y analizados con el paquete estadístico *SSPS Statistics versión 24.0* con licencia de la Universidad de Sevilla.

### 3.8.- Principios éticos:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (CEIC) de nuestro centro (Hospital regional Virgen Macarena, Sevilla) el 29 de noviembre de 2017. (*Anexo 3*)

En dicho documento queda descrito el reconocimiento sobre el cumplimiento de los requisitos necesarios de idoneidad en relación a los objetivos del estudio, ajustándose así mismo, a los principios éticos aplicables para este tipo de estudios.

Se describe como escasos y justificables las posibles molestias o riesgos previsibles para los participantes del mismo. Para conseguir estos objetivos, se siguieron las recomendaciones de la Conferencia de Helsinki para la investigación biomédica.

Debemos en este punto aclarar las circunstancias por la que el estudio quedó exento de la necesidad de solicitud de consentimiento informado a los pacientes.

En primer lugar al tratarse de un estudio con un periodo de recogida que abarcaba varios años dicho requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del mismo.

En la primera fase, dado que el estudio presentaba una recogida retrospectiva de datos así como al tratarse de un estudio observacional se solicitó a la unidad de documentación clínica de nuestro centro y al Servicio de Radiología los datos anonimizados y codificados. Dada la dificultad para localizar y obtener el consentimiento del paciente de forma retrospectiva el CEIC permitió la exención del mismo.

En la segunda fase con la recogida prospectiva existió mayor controversia para la exención del consentimiento informado previo a la recogida de resultados de historia clínica. Para dicha fase se argumentaron varios puntos: 1) estudio observacional de larga duración con 2) riesgo mínimo o nulo para los sujetos en el que 3) se garantizaba la confidencialidad de los datos de carácter personal y clínico siendo escrupulosos en el cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de datos 15/1999 generando 4) una base de datos (para la realización del estudio) en la que NO se introdujeron datos personales de los pacientes siendo imposible la identificación de los individuos. Por todo ello el CEIC permitió la exención del consentimiento.



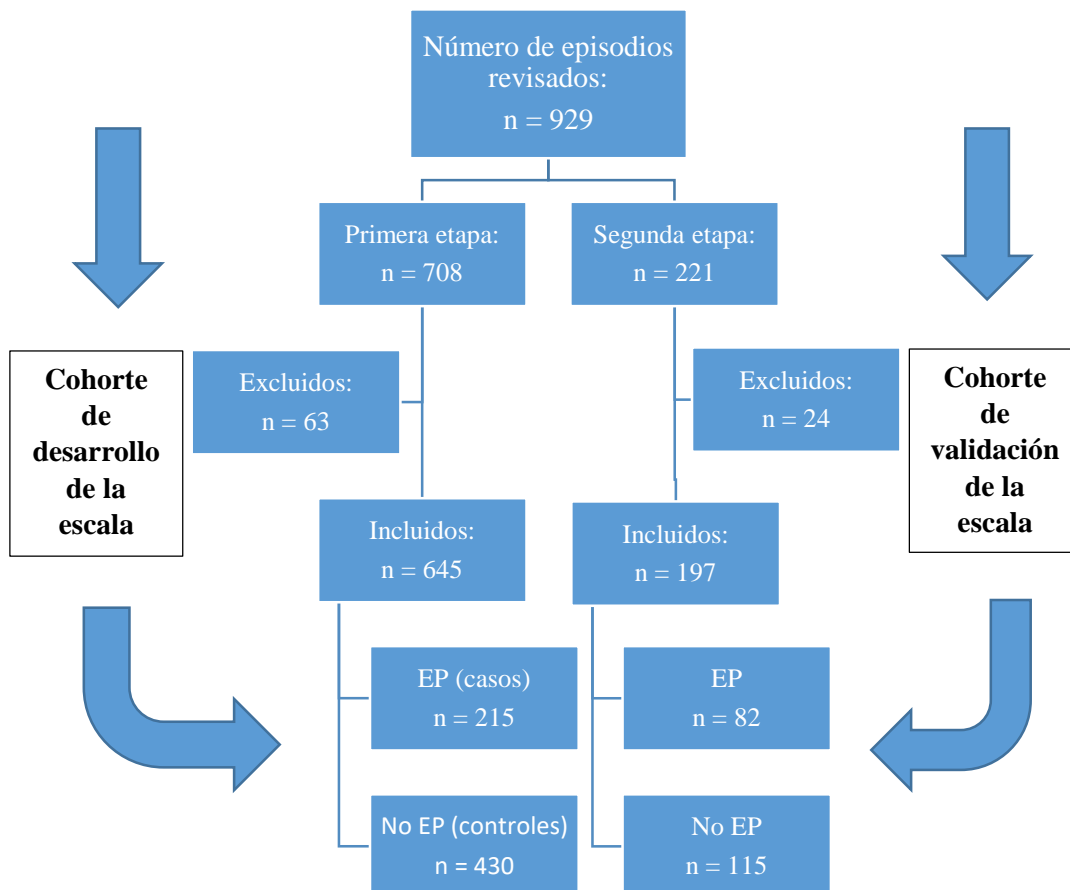
## RESULTADOS

### 4.1.- Flujo de pacientes del estudio:

Durante los dos periodos de recogida del estudio se revisaron un total de 929 episodios. De esta forma, para la primera etapa (obtención de la cohorte para desarrollo del modelo predictivo de EP) fueron revisados 708 episodios de los que se excluyeron 63 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión. En la segunda etapa (obtención de la cohorte de implementación/validación de la escala de riesgo de EP) se revisaron 221 episodios de los que se excluyeron 24 pacientes por el mismo incumplimiento.

En la *figura 4* se muestra el diagrama de flujo de nuestro estudio.

**Figura 4:** Diagrama de flujo del estudio.



## 4.2.- Primera etapa:

### 4.2.1.- Obtención de la cohorte de desarrollo de la escala predictiva de EP. Realización del estudio de casos y controles.

En esta primera etapa, se realizó la recogida de los pacientes para el estudio de casos controles. Los pacientes reclutados en este periodo, con sus correspondientes datos registrados para cada una de las variables a estudio, sirvieron para conseguir la cohorte de desarrollo del modelo predictivo para EP.

Fueron evaluadas en la primera fase, todas las historias clínicas de los pacientes a los que se realizó APTC por sospecha de EP aguda durante el periodo de 23 meses que duró desde el 1 de Enero de 2016 al 30 de Noviembre de 2017 en nuestro centro (Hospital Regional Virgen Macarena).

Fueron seleccionados un total de 645 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión definidos previamente. De ellos, 215 pacientes fueron diagnosticados de EP confirmada mediante APTC según los criterios descritos para el diagnóstico (constituyeron el subgrupo de casos). En los 430 pacientes restantes se excluyó el diagnóstico de EP (controles).

En este segundo subgrupo y para quedar definitivamente incluidos como controles/sanos (pacientes con APTC no confirmatoria de EP) se les realizó un seguimiento en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria, debiendo cumplir dicho periodo de seguridad, libre de eventos trombóticos.

La ratio alcanzada entre casos y controles al final de este primer periodo de reclutamiento fue de 2 controles por cada caso de EP diagnosticada.

Las características básicas de los 645 pacientes incluidos en esta primera fase de estudio, se muestra en la **tabla 8**.

En la **tabla 9** se muestran los resultados del análisis descriptivo de la comparativa entre subgrupos (casos/controles) para cada una de las variables básicas recogidas acompañado de su correspondiente grado de significación (valor de p) obtenido mediante análisis univariante.



**Tabla 8:** Características básicas de la muestra

	<b>Cohorte desarrollo (N=645)</b>
<b><i>Características</i></b>	
Sexo (Femenino) (n,%)	368 (57,1)
Edad [mediana,AIQ]	72,5 [21,0]
<b><i>Síntomas de EP</i></b>	
Disnea (n,%)	447 (69,4)
Dolor torácico (n,%)	185 (28,7)
Síncope/Presíncope (n,%)	123 (19,1)
Hemoptisis (n,%)	10 (1,6)
<b><i>Enfermedades asociadas</i></b>	
Comorbilidad (n,%)	484 (75,0)
Puntuación Índice Charlson [media, DE]	4,66 (2,85)
Insuficiencia cardiaca crónica (n,%)	119 (18,4)
Cardiopatía isquémica (n,%)	91 (14,1)
Enfermedad pulmonar (n,%)	144 (22,3)
Enfermedad oncológica activa (n,%)	107 (16,6)
AP de ETEV (n,%)	88 (13,7)
ACO en rango terapéutico (n,%)	46 (7,1)
<b><i>Hallazgos clínicos</i></b>	
Frecuencia cardiaca [media, DE]	90,8 (21,5)
PAS [media, DE]	132,9 (26,7)
PAD [media, DE]	76,4 (14,8)
SaO2 [media, DE]	92,8 (5,4)
Signos de TVP (n,%)	65 (10,1)
Primera posibilidad diagnóstica EP (n,%)	413 (64,0)
<b><i>Analítica</i></b>	
Dímero D [mediana,AIQ]	2582,0 [3308,5]
PCR [media, DE]	55,97 (83,50)
TnT [media, DE]	55,11 (112,60)
Creatinina [media, DE]	1,07 (0,63)
ProBNP [mediana,RIQ]	969,0 [3691,0]

ACO: Anticoagulación oral; AIQ: Amplitud intercuartil; AP: antecedente personal; DE: Desviación estándar; EP: embolia pulmonar; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; n: número de casos; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; ProBNP: propeptido natriurético cerebral; PCR: Proteína C reactiva; SaO2: saturación arterial de oxígeno; TnT: Troponina T; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 9:** Características de los grupos.

	EP (215)	No EP (430)	<i>p</i>
<b>Características</b>			
Sexo (Femenino) (n,%)	124 (57,7)	244 (56,7)	0,822
Edad [mediana,AIQ]	73,5 [23,0]	72,5 [21,0]	0,419
<b>Síntomas de EP</b>			
Disnea (n,%)	153 (71,2)	294 (68,5)	0,494
Dolor torácico (n,%)	76 (35,3)	109 (25,4)	<b>0,009</b>
Síncope/Presíncope (n,%)	35 (16,3)	88 (20,5)	0,197
Hemoptisis (n,%)	5 (2,3)	5 (1,2)	0,261
<b>Enfermedades asociadas</b>			
Comorbilidad (n,%)	151 (70,2)	333 (77,4)	<b>0,046</b>
Puntuación Índice Charlson [media, DE]	4,34 (2,89)	4,82 (2,83)	<b>0,044</b>
Insuficiencia cardiaca crónica (n,%)	26 (12,1)	93 (21,6)	<b>0,003</b>
Cardiopatía isquémica (n,%)	23 (10,7)	68 (15,8)	<b>0,078</b>
Enfermedad pulmonar (n,%)	37 (17,2)	107 (24,9)	<b>0,027</b>
Enfermedad oncológica activa (n,%)	33 (15,3)	74 (17,2)	0,549
AP de ETEV (n,%)	43 (20,0)	45 (10,5)	<b>0,001</b>
ACO en rango terapéutico (n,%)	6 (2,8)	40 (9,3)	<b>0,002</b>
<b>Hallazgos clínicos</b>			
Frecuencia cardiaca [media, DE]	92,2 (21,0)	90,1 (21,8)	0,256
PAS [media, DE]	131,1 (24,5)	133,8 (27,7)	0,233
PAD [media, DE]	76,7 (15,2)	76,1 (14,2)	0,698
SaO2 [media, DE]	91,9 (5,3)	93,2 (5,4)	<b>0,005</b>
Signos de TVP (n,%)	43 (20,0)	22 (5,1)	<b>0,000</b>
Primera posibilidad diagnóstica EP (n,%)	188 (87,4)	225 (52,3)	<b>0,000</b>
<b>Analítica</b>			
Dímero D [mediana,AIQ]	4272,0 [4506,0]	1868,5 [2784,8]	<b>0,000</b>
PCR [media, DE]	52,2 (64,9)	57,9 (91,6)	0,439
TnT [media, DE]	58,0 (87,0)	53,8 (122,7)	0,696
Creatinina [media, DE]	1,05 (0,64)	1,08 (0,63)	0,553
ProBNP [mediana,AIQ]	1069,5 [3824,8]	938,5 [3467,0]	0,508

ACO: Anticoagulación oral; AIQ: Amplitud intercuartil; AP: antecedente personal; DE: Desviación estándar; EP: embolia pulmonar; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; n: número de casos; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; ProBNP: propeptido natriurético cerebral; PCR: Proteína C reactiva; SaO2: saturación arterial de oxígeno; TnT: Troponina T; TVP: trombosis venosa profunda.

Para finalizar este primer bloque de resultados, se muestran los valores comparativos en las variables calculadas entre subgrupos con su correspondiente grado de significación resultante del análisis univariante. (*Tabla 10*)

**Tabla 10:** Características de las variables calculadas

<b>Variable</b>	<b>EP (215)</b>	<b>No EP (430)</b>	<b>p</b>
SaO2 ≥ 90 % [n,%]	144 (67,0)	330 (78,0)	<b>0,003</b>
Dímero D > 500 [n,%]	214 (99,5)	413 (96,0)	<b>0,011</b>
Dímero D Ajustado Edad [n,%]	209 (97,2)	394 (91,6)	<b>0,007</b>
Wells dos categorías (EP probable) [n,%]	133 (61,9)	131 (30,5)	<b>0,000</b>
Items YEARS [n,%]	191 (88,8)	234 (54,4)	<b>0,000</b>
YEARS [n,%]	190 (88,4)	232 (54,0)	<b>0,000</b>

*EP: embolia pulmonar, SaO2: Saturación arterial de Oxígeno, n: número de casos.*

#### 4.2.2.- Selección de las variables con significación estadística, significación clínica y obtención del modelo final.

##### *4.2.2.1.- Obtención del modelo final bruto.*

Tras la realización del análisis univariante, doce fueron las variables básicas seleccionadas por presentar diferencias estadísticamente significativas: *dolor torácico* entre las variables clínicas; *comorbilidad, puntuación en índice de Charlson, antecedentes personales de insuficiencia cardiaca, antecedentes personales de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar crónica, antecedentes personales de ETEV y anticoagulación en rango terapéutico* entre las variables en relación con la comorbilidad de los pacientes; *Primera posibilidad diagnóstica la EP, SaO2 y/o presencia de signos de TVP* entre las variables asociadas a signos/hallazgos clínicos: y los *niveles de Dímero D* entre las variables analíticas.

Para el análisis multivariante, a estas doce variables básicas seleccionadas (en base a las diferencias estadísticas entre subgrupos obtenidas tras el análisis univariante), se

añadieron la variable edad, sexo y creatinina por su posible significación clínica en el estudio y por su posible comportamiento como factores de confusión en el comportamiento de las variables significativas.

Asimismo, se introdujeron para dicho análisis todas las interacciones de primer nivel, para evitar los posibles efectos de confusión de las mismas. (p.e:  $[SaO_2] \times [enf\_pulmonar]$ ,  $[dolor\_toracico] \times [cardioisq]$ ...).

Mediante regresión logística binaria usando un proceso iterativo por pasos hacia atrás (“backward”) se consiguió una exclusión secuencial de aquellas variables que perdían su significación en cada uno de los pasos del mismo.

Ninguna de las interacciones de primer nivel resultó significativa, quedando a su vez excluidas del modelo las siguientes variables: edad [*edad*], sexo [*sexo*], comorbilidad [*comorb*], puntuación en índice de Charlson [*Charlson*], antecedentes personales de cardiopatía isquémica [*cardioisq*], niveles séricos de creatinina [*creat*] por no demostrar significación estadística.

El resultado del modelo final bruto obtenido mediante regresión logística binomial con las variables seleccionadas con sus correspondientes valores de Exp(B), IC 95% para Exp(B) se muestra en la **tabla 11**.

La capacidad predictiva del modelo obtenido fue calculada seguidamente mostrándose dichos resultados en la **tabla 12**. En dicha tabla se reflejan los valores de sensibilidad, especificidad y porcentaje de clasificaciones correctas al aplicar el modelo a la muestra de estudio.

De esta forma, la especificidad obtenida, para nuestro modelo bruto (probabilidad de que la prueba sea negativa si la enfermedad no está presente/ clasificación correcta de los pacientes sin EP), fue de un 89,4 % y la sensibilidad (probabilidad de que para un sujeto enfermo presente en la prueba diagnóstica un resultado positivo/ la capacidad de nuestro modelo bruto para detectar la EP) del 47,0 % alcanzándose un porcentaje de clasificaciones correctas del 75,1 %.

**Tabla 11:** Ecuación del modelo final bruto, obtenida con regresión logística binaria.

**Variables en la ecuación**

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1 <sup>a</sup>	ApETEV	0,598	0,276	4,682	1	0,030	1,819	1,058	3,126
	insufcar	-0,468	0,267	3,087	1	0,079	0,626	0,371	1,056
	enf_pulmonar	-0,499	0,236	4,453	1	0,035	0,607	0,382	0,965
	PPDEP	1,608	0,236	46,242	1	0,000	4,991	3,140	7,932
	dolor_toracico	0,622	0,210	8,762	1	0,003	1,862	1,234	2,810
	signosTVP	1,381	0,321	18,501	1	0,000	3,979	2,121	7,465
	SaO2	-0,057	0,018	9,703	1	0,002	0,945	0,912	0,979
	Ddimero	0,000	0,000	5,230	1	0,022	1,000	1,000	1,000
	ACO	-1,118	0,481	5,392	1	0,020	0,327	0,127	0,840
	Constante	3,079	1,694	3,303	1	0,069	21,741		

a. Variables especificadas en el paso 1: *ApETEV*, *insufcar*, *enf\_Pulmonar*, *PPDEP*, *dolor\_toracico*, *signosTVP*, *SaO2*, *Ddimero*, *ACO*.

**Tabla 12:** Capacidad de clasificación del modelo final.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

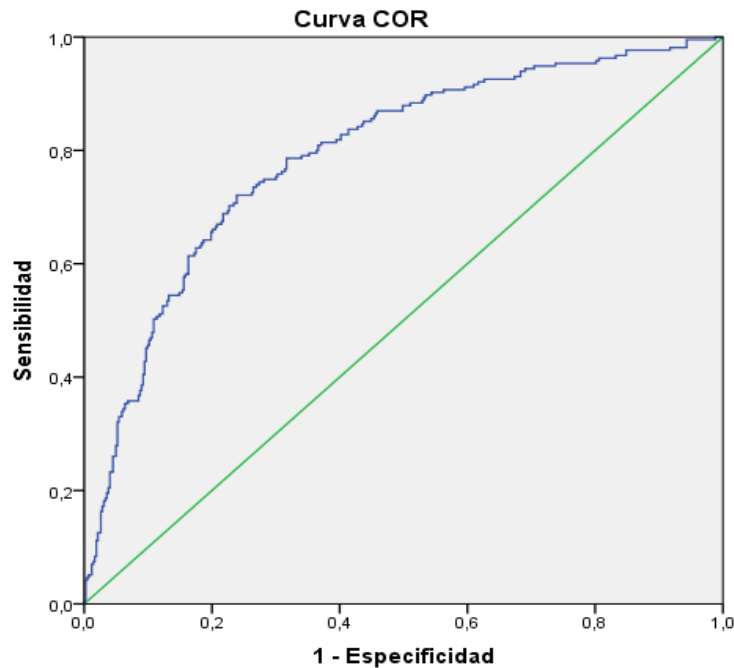
Observado		Pronosticado		
		Embolia pulmonar		Porcentaje correcto
		Presente	Ausente	
Paso 1	Modelo final bruto EP Presente	101	114	<b>89,4</b>
	Ausente	45	378	<b>47,0</b>
	Porcentaje global			<b>75,1</b>

a. El valor de corte es ,500

Por último y para describir la capacidad predictiva global de nuestro modelo bruto se obtuvo la curva ROC tras cruzar las probabilidades predichas por el modelo final bruto y la variable dependiente [EP].

Se define de esta forma la capacidad predictiva global del modelo mediante el valor de área bajo la curva (AUC) con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. (Figura 3). El AUC con su correspondiente intervalo de confianza para el modelo predictivo bruto fue de **0,791**; IC 95% (**0,754 - 0,829**).

**Figura 4:** Curva ROC: Validez predictiva del modelo final bruto.



**Área bajo la curva**

Variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
<b>0,791</b>	0,019	0,000	<b>0,754</b>	<b>0,829</b>

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: Área verdadera = 0,5

4.2.2.2.- *Depuración del modelo final.*

En esta etapa, con la finalidad de facilitar la ulterior ponderación de los factores que formarán parte de la escala de ponderación de riesgo de EP definitiva, decidimos sustituir en el modelo las variables continuas [Ddimero] y [SaO2] por las variables categóricas dicotómicas calculadas [Ddimero2C] y [SaO290] respectivamente.

Se comprobó finalmente, si con esta depuración del modelo bruto se mantenían constantes los valores de validez (*Tabla 13, Tabla 14*) así como la capacidad predictiva global del mismo (*Figura 5*).

**Tabla 13:** Ecuación del modelo final depurado, obtenida mediante regresión logística binaria.

**Variables en la ecuación**

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
ApETEV	0,607	0,280	4,708	1	0,030	1,836	1,061	3,177
insufcar	-0,501	0,266	3,548	1	0,060	0,606	0,360	1,020
enf_Pulmonar	-0,520	0,235	4,871	1	0,027	0,595	0,375	0,943
PPDEP	1,623	0,236	47,228	1	0,000	5,069	3,191	8,053
dolor_toracico	0,579	0,209	7,643	1	0,006	1,784	1,183	2,689
Paso 1 <sup>a</sup> signosTVP	1,483	0,325	20,815	1	0,000	4,404	2,330	8,327
SaO <sub>2</sub> 90	-0,793	0,218	13,254	1	0,000	0,453	0,295	0,694
Ddimero2C	1,696	1,062	2,548	1	0,110	5,450	0,679	43,715
ACO	-1,119	0,478	5,470	1	0,019	0,327	0,128	0,834
Constante	-3,102	1,089	8,111	1	0,004	0,045		

a. Variables especificadas en el paso 1: *ApETEV, insufcar, enf\_Pulmonar, PPDEP, dolor\_toracico, signosTVP, SaO<sub>2</sub>90, Ddimero2C, ACO.*

**Tabla 14:** Capacidad de clasificación del modelo final depurado.

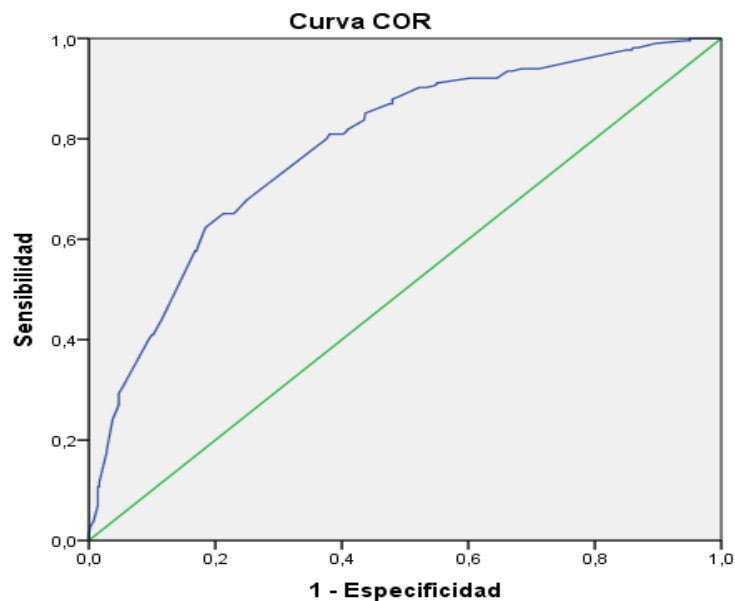
**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Observado		Pronosticado		
		Embolia pulmonar		Porcentaje corregido
		Presente	Ausente	
Paso 1	Embolia pulmonar Presente	124	91	<b>83.2</b>
	Embolia pulmonar Ausente	71	352	<b>57.7</b>
Porcentaje global				<b>74.6</b>

a. El valor de corte es ,500

Para el modelo depurado, la especificidad obtenida (probabilidad de que la prueba sea negativa si la enfermedad no está presente/ clasificación correcta de los pacientes sin EP) fue de un 83.2 % y la sensibilidad (probabilidad de que para un sujeto enfermo presente en la prueba diagnóstica un resultado positivo/ la capacidad de nuestro modelo bruto para detectar la EP) del 57.7 % alcanzándose un porcentaje de clasificaciones correctas del 74.6 %.

**Figura 5:** Curva ROC: Validez predictiva del modelo final depurado





La capacidad predictiva global del modelo depurado definida por el AUC con su correspondiente intervalo de confianza fue de **0,785; IC 95% (0,742 - 0,822)**.

Variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
<b>0,785</b>	0,019	0,000	<b>0,748</b>	<b>0,822</b>

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tiene, como máximo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrán estar sesgadas.

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: Área verdadera = 0,5

#### 4.2.3.- Estratificación del riesgo por cuartiles.

El modelo depurado final permitió calcular las probabilidades de EP predicha para cada uno de los individuos incluidos en la cohorte de desarrollo. Con los resultados de probabilidad predicha por el modelo se realizó una estratificación por cuartiles lo que nos permitió definir cuatro categorías de riesgo de EP: bajo (probabilidad de EP  $\leq 25\%$ ), moderado (probabilidad de EP  $> 25$  y  $\leq 50\%$ ), alto (probabilidad de EP  $> 50$  y  $\leq 75\%$ ), muy alto (probabilidad de EP  $> 75\%$ ).

Según dicha estratificación la prevalencia de EP por categoría fue del 11,2; 32,6; 61,0 y 77,4% respectivamente demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre estratos ( $p=0,000$ ). (**Tabla 15**)

**Tabla 15:** Estratificación de riesgos por cuartiles definidas por el modelo final.

**Predicción de riesgo por cuartiles\*Embolia pulmonar tabulación cruzada**

		Embolia pulmonar		Total
		Ausente	Presente	
Predicción de riesgo por cuartiles	<b>Muy alto</b>	Recuento 7	24	31
		% dentro de Predicción de riesgo por cuartiles 22,6%	<b>77,4%</b>	100,0%
	<b>Alto</b>	Recuento 64	100	164
		% dentro de Predicción de riesgo por cuartiles 39,0%	<b>61,0%</b>	100,0%
	<b>Moderado</b>	Recuento 130	63	193
	% dentro de Predicción de riesgo por cuartiles 67,4%	<b>32,6%</b>	100,0%	
	<b>Bajo</b>	Recuento 222	28	250
	% dentro de Predicción de riesgo por cuartiles 88,8%	<b>11,2%</b>	100,0%	
Total	Recuento 423	215	638	
	% dentro de Predicción de riesgo por cuartiles 66,3%	33,7%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	137,870 <sup>a</sup>	3	0,000
Razón de verosimilitud	143,743	3	0,000
Asociación lineal por lineal	136,503	1	0,000
N de casos válidos	638		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento máximo esperado es 10,45.

#### 4.2.4.- Ponderación de las variables obtenidas en el modelo final para obtener la escala de estratificación de riesgo de EP.

En este punto, el objetivo fue establecer una correspondencia entre las incidencias o riesgos absolutos de EP que cada factor del modelo final conlleva y el peso final que se le asignará en la escala de estratificación de riesgo.

Se proponía por tanto, realizar una transformación desde una escala continua a una escala discreta en la que a cada incidencia se le atribuyese un peso. Una escala de este tipo permite estandarizar el riesgo de cada circunstancia clínica y por tanto combinar los pesos de diversos factores de riesgo cuando se presentan de forma concurrente en un mismo individuo.

A este respecto, la guía PRETEMED, sobre ETEV de 2007<sup>(54)</sup>, presenta una escala validada con la que se establecen las correspondientes ponderaciones generando una correspondencia entre la incidencia observada de ETEV y la ponderación asignada por la escala mediante el incremento de un peso por cada decena que la incidencia sobrepasa la incidencia precedente. (*Tabla 7*)

Esta forma de asignar las ponderaciones, dado que ya había sido validada e implementada para factores de riesgo asociados a ETEV, creemos que podría ser perfectamente aplicable a los datos obtenidos en nuestro estudio.

El procedimiento con el que realizamos la ponderación de las variables obtenidas en el modelo final, para la generación de la escala de estratificación de riesgo de EP fue el explicado a continuación:

- La puntuación de cada uno de los factores de riesgo seleccionados e incluidos en el modelo final viene dada por su OR (coeficiente beta,  $\exp(B)$ ) utilizando los intervalos de confianza del 95%.
- Los puntos que se asignaron a cada factor resultaron de la división de su coeficiente beta obtenido en el modelo estadístico final dividido entre el coeficiente beta menor del modelo, redondeando al número entero más cercano.
- El coeficiente beta menor del modelo nos sirvió como valor de referencia asignándosele al resto de factores el peso final en base a la *tabla 7*.

- Los factores protectores recibieron puntuaciones negativas y los factores de riesgo recibieron puntuaciones positivas ajustadas a la ponderación de referencia mediante regla de tres.

Los resultados obtenidos en la cohorte de desarrollo, tanto de coeficientes beta de los distintos factores incluidos en el modelo estadístico final, como las puntuaciones asignadas tras relativizarlas con la variable de referencia (menor coeficiente beta) se muestran en la **tabla 16**.

**Tabla 16:** Desarrollo de la escala ponderada de riesgos. Relación entre Exp(B) y peso propuesto.

<b>Variables</b>	<b>Exp(B)[ I.C. 95% para EXP(B)]</b>	<b>Puntuación*</b>
<b>Antecedentes personales</b>		
Insuficiencia cardiaca	0,606 [0,360-1,020]	<b>1,85</b>
Enfermedad pulmonar	0,595 [0,375-0,943]	<b>1,82</b>
Antecedentes personales de ETEV	1,836 [1,061-3,177]	<b>5,62</b>
<b>Síntomas/signos</b>		
Dolor torácico	1,784 [1,183-2,689]	<b>5,46</b>
Signos de TVP	4,404 [2,330-8,327]	<b>13,47</b>
Diagnóstico más probable EP	5,069 [3,191-8,053]	<b>15,50</b>
Anticoagulación rango terapéutico	0,327 [0,128-0,834]	<b>1</b>
<b>Valores clínico/analíticos</b>		
SaO <sub>2</sub> ≥ 90 %	1,453 [0,295-0,694]	<b>1,39</b>
Dímero D > 500 ng/dl	5,450 [0,679-43,715]	<b>16,67</b>

\*Obtenidos de dividir el Exp(B) de cada factor por el de referencia (en nuestro caso el de [ACO] = 0,327)

El resultado de la escala de estratificación de riesgo final obtenido tras redondear las puntuaciones y ponderarlas (en base a la **tabla 7**) se muestra a continuación. (**Tabla 17**)

**Tabla 17:** Escala de estratificación de riesgo de EP definitiva.

Variables	Ponderación
<b>Antecedentes personales</b>	
Insuficiencia cardiaca	-2
Enfermedad pulmonar	-2
Antecedentes personales de ETEV	+2
<b>Síntomas/ signos</b>	
Dolor torácico	+2
Signos de TVP	+3
Diagnóstico más probable EP	+3
Anticoagulación rango terapéutico	-1
<b>Valores clínico/analíticos</b>	
SaO <sub>2</sub> ≥ 90 %	-2
Dímero D > 500 ng/dl	+3

La escala de estratificación de riesgo de EP definitiva generada en la primera parte de nuestro estudio consta de nueve variables, tres de las cuales hacen referencia a antecedentes personales de los pacientes, cuatro que se refieren a síntomas y signos clínicos de los mismos y dos que incluyen valores clínico-analíticos.

De estas nueve variables cinco se comportan como factores de riesgo (*antecedentes personales de ETEV, dolor torácico, Signos de TVP, diagnóstico más probable la EP y un dímero D sérico > 500 ng/dl*) y cuatro se comportan como factores protectores (*antecedente personal de IC, antecedente personal de enfermedad pulmonar previa, la SaO<sub>2</sub> ≥ 90 % y la presencia de tratamiento anticoagulante en rango terapéutico*).

### 4.3.- Segunda etapa:

#### 4.3.1.- Recogida de la cohorte de validación.

La recogida de los pacientes para la cohorte de validación se realizó de forma prospectiva durante los 13 meses comprendidos entre el 1 de Diciembre de 2017 y el 31 de diciembre de 2018.

Fueron seleccionados los pacientes que, en nuestro centro, se realizaron APTC por sospecha de EP siguiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión usados para la cohorte de desarrollo del modelo. A los pacientes en los que se excluyó EP se les completó un seguimiento de tres meses para descartar evento trombótico en el seguimiento.

Se incluyeron 197 pacientes de los cuales 82 presentaron EP (41,6 %). La comparativa de las características básicas de la cohorte de validación del modelo con respecto a las de la cohorte de desarrollo se muestra a continuación. (**Tabla 18**).

Como se puede observar en dicha tabla la cohorte de validación presentó una prevalencia superior de casos de EP (41,6 vs 33,3 %) que conlleva a mostrar diferencias estadísticamente significativas en dos de las variables: *antecedentes personales de enfermedad pulmonar* y *diagnóstico más probable la EP* (dato que se comentará posteriormente en la discusión).

En el resto de las variables básicas del estudio se muestra una distribución bastante homogénea entre las dos cohortes.

**Tabla 18:** Comparativa de las características basales de las cohortes de desarrollo y validación del modelo predictivo final.

	<b>Cohorte desarrollo (N=645)</b>	<b>Cohorte validación (N=197)</b>	<b>p</b>
<b>Prevalencia de EP (n,%)</b>	215 (33,3)	82 (41,6)	<b>0,000</b>
<b>Características</b>			
Sexo (Femenino) (n,%)	368 (57,1)	110 (55,8)	0,763
Edad [mediana,AIQ]	72,5 [21,0]	73,5 [24,0]	0,753
<b>Síntomas de EP</b>			
Disnea (n,%)	447 (69,4)	126 (64,2)	0,151
Dolor torácico (n,%)	185 (28,7)	52 (26,4)	0,525
Síncope/Presíncope (n,%)	123 (19,1)	49 (25,4)	0,056
Hemoptisis (n,%)	10 (1,6)	7 (3,6)	0,081
<b>Enfermedades asociadas</b>			
Puntuación Índice Charlson [media, DE]	4,66 (2,85)	4,78 (2,90)	0,599
Insuficiencia cardiaca crónica (n,%)	119 (18,4)	40 (20,3)	0,540
Cardiopatía isquémica (n,%)	91 (14,1)	33 (16,8)	0,360
Enfermedad pulmonar (n,%)	144 (22,3)	58 (29,4)	<b>0,041</b>
Enfermedad oncológica activa (n,%)	107 (16,6)	33 (16,8)	0,957
AP de ETEV (n,%)	88 (13,7)	25 (12,7)	0,726
ACO en rango terapéutico (n,%)	46 (7,1)	14 (7,1)	0,990
<b>Hallazgos clínicos</b>			
Frecuencia cardiaca [media, DE]	90,83 (21,51)	93,72 (21,64)	0,100
PAS [media, DE]	132,91 (26,65)	129,10 (22,51)	0,072
PAD [media, DE]	76,35 (14,67)	76,97 (14,60)	0,609
SaO2 [media, DE]	92,76 (5,37)	92,16 (6,09)	0,185
Signos de TVP (n,%)	65 (10,1)	21 (10,9)	0,752
Primera posibilidad diagnóstica EP (n,%)	413 (64,0)	167 (84,8)	<b>0,000</b>
<b>Analítica</b>			
Dímero D [mediana,AIQ]	2582,0 [3309,0]	2900,0 [5870,0]	0,858
PCR [media, DE]	55,97 (83,50)	57,96 (79,26)	0,779
TnT [media, DE]	55,11 (112,60)	70,79 (145,94)	0,161
Creatinina [media, DE]	1,07 (0,63)	1,06 (0,59)	0,918
ProBNP [mediana,AIQ]	966,0 [3667,0]	1189,0 [2998,0]	0,850

ACO: Anticoagulación oral; AIQ: Amplitud intercuartil; AP: antecedente personal; DE: Desviación estándar; EP: embolia pulmonar; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; n: número de casos; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; ProBNP: propeptido natriurético cerebral; PCR: Proteína C reactiva; SaO2: saturación arterial de oxígeno; TnT: Troponina T; TVP: trombosis venosa profunda.

4.3.2.- Aplicación de la escala de estratificación de riesgo obtenida. Obtención de puntos de corte y valoración de la capacidad predictiva de la misma.

En esta fase, tras aplicar la escala de predicción obtenida a la cohorte global de pacientes del estudio, se pudieron definir puntos de corte óptimos para dicha escala, con la consiguiente obtención de categorías de riesgo establecidas por umbrales seleccionados. Para ello, se calcularon las puntuaciones obtenidas al aplicar la escala de riesgo a los pacientes, se obtuvo una tabla con la distribución de frecuencias de puntuaciones finales de la escala para cada individuo del estudio.

En la **tabla 19** se muestran los resultados con la distribución de frecuencias absolutas y relativas de prevalencias de EP en cada subgrupo definido por la puntuación final en la escala de estratificación de riesgo.

**Tabla 19:** Resultados de la aplicación de la escala de riesgo a la cohorte global.

Puntuación Escala	n	EP	%EP por puntuación de la escala	Categorías	n pacientes por categoría	EP por categoría	%EP por categoría
11	9	8	88,9	<b>Alto Riesgo</b>	103 (12,2)	77	<b>74,8</b> <b>[71,9 - 77,7]</b>
10	3	3	100				
9	23	18	78,3				
8	37	26	70,3				
7	31	22	71,0				
6	160	85	53,1	<b>Riesgo Intermedio</b>	655 (77,8)	213	<b>32,5</b> <b>[29,3 - 35,7]</b>
5	20	11	55,0				
4	208	73	35,1				
3	69	12	17,4				
2	72	17	23,6				
1	126	15	11,9				
0	21	2	9,5	<b>Bajo riesgo</b>	84 (10,0)	7	<b>8,3</b> <b>[6,4 - 10,2]</b>
-1	49	5	10,2				
-2	10	0	0				
-3	4	0	0				



Asimismo, para definir las categorías de riesgo establecidas a partir de la escala y los puntos de corte óptimos de la misma, se calcularon los valores de Sensibilidad (Se), especificidad (Sp), Índice de Youden y valores predictivo positivo y negativo (VPP y VPN) así como la razón de probabilidad positiva (RPP/LR+) que establecen la capacidad predictiva del modelo obtenido. Estos resultados se presentan en la *tabla 20*.

**Tabla 20:** Valores de validez diagnóstica para cada uno de las puntuaciones de la escala de estratificación de riesgo obtenida.

PUNTUACIÓN ESCALA	SE (%)	SP (%)	YOUDEN J (%)	LR+	VPP (%)	VPN (%)
11	2,7	99,8	2,5	∞	88,9	65,3
10	3,7	99,8	3,5	∞	91,7	65,5
9	9,8	98,9	8,7	10,0	82,9	66,8
8	18,5	96,9	15,4	6,3	76,4	68,6
7	25,9	95,2	21,1	5,2	74,8	70,2
6	54,5	81,5	36,0	2,9	61,6	76,7
5	58,2	79,8	38,0	2,9	61,1	77,8
4	82,2	55,0	37,2	1,8	50,1	85,6
3	86,9	44,6	31,5	1,6	46,1	86,2
2	92,6	34,5	27,1	1,4	43,5	89,5
1	97,6	14,1	11,7	1,1	38,3	91,7
0	98,3	10,7	9,0	1,1	37,5	92,1
-1	100	2,6	2,6	1,0	35,9	100
-2	100	0,7	0,7	1,0	35,4	100
-3	100	0,7	0,7	1,0	35,4	100

Se tuvieron en cuenta, para la selección de los puntos de corte óptimos de la escala de riesgo los siguientes aspectos:

- a) Prevalencias absolutas y relativas de EP para cada uno de los 15 estratos definidos por la escala (-3 a 11 puntos) (*tabla 19*).
- b) Criterios de validez para las categorías definidas por la escala (*tabla 20*).
- c) La ponderación de la importancia del coste de los falsos negativos.

Con estas estimaciones se decidió establecer dos puntos de corte que definieron a su vez tres categorías de riesgo.

Los puntos de corte establecidos fueron:  $\leq 0$  puntos y  $\geq 7$  puntos en la escala. Se generaron así tres categorías de riesgo: **Alto riesgo** (rojo) ( $\geq 7$  puntos), **riesgo intermedio** (naranja) (entre 1 y 6 puntos) y **bajo riesgo** (verde) ( $\leq 0$  puntos).

Los valores de prevalencia de EP en cada una de las categorías fueron del 74,8 % para el grupo de riesgo alto, 32,5 % para el grupo de riesgo intermedio y 8,3 % para el grupo de bajo riesgo respectivamente. Estos datos se muestran en la **Tabla 19** con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Una vez definidos los puntos de corte para la escala de estratificación de riesgos de EP, así como las categorías de riesgo para la muestra global del estudio, se realizaron por separado, los mismos cálculos para las cohortes de desarrollo y de validación de la escala con el fin de confirmar su reproducibilidad ya que la primera de las cohortes se obtuvo de forma retrospectiva y la segunda de forma prospectiva. Se muestran los resultados de la cohorte de desarrollo en la **tabla 21**.

**Tabla 21:** Resultados de la aplicación de la escala de riesgo a la cohorte de desarrollo.  
Categorías de riesgo.

Puntuación Escala	n	EP	%EP por puntuación de la escala	Categorías	n pacientes por categoría	EP por categoría	%EP por categoría
11	7	6	85,7	<b>Alto Riesgo</b>	80 (12,4)	58	<b>72,5</b> <b>[69,1 – 76,0]</b>
10	3	3	100				
9	19	14	73,7				
8	29	20	68,9				
7	22	15	68,2				
6	113	62	54,9	<b>Riesgo Intermedio</b>	495 (73,6)	151	<b>30,5</b> <b>[26,9 – 34,0]</b>
5	17	8	47,1				
4	142	50	35,2				
3	63	8	12,7				
2	49	11	22,4				
1	111	12	10,8				
0	18	2	11,1	<b>Bajo riesgo</b>	70 (8,6)	6	<b>8,6</b> <b>[6,4 -10,8]</b>
-1	41	4	9,8				
-2	8	0	0				
-3	3	0	0				

La cohorte de desarrollo presentó prevalencias de EP por categorías de 72,5 % para la categoría de riesgo alto, 30,5 % para la categoría de riesgo intermedio y 8,6 % para la categoría de bajo riesgo como se muestra en la **tabla 21** con sus correspondientes IC del 95%.

Para la cohorte de validación los resultados se muestran en la **tabla 22**.

**Tabla 22:** Resultados de la aplicación de la escala de estratificación de riesgo a la cohorte de validación. Categorías de riesgo.

Puntuación Escala	n	EP	%EP por puntuación de la escala	Categorías	n pacientes por categoría	EP por categoría	%EP por categoría
11	2	2	100	<b>Alto Riesgo</b>	23 (11,7)	19	<b>82,6</b> [77,3 - 87,9]
10	0	0	-				
9	4	4	100				
8	8	6	75				
7	9	7	77,8				
6	47	23	48,9	<b>Riesgo intermedio</b>	160 (81,2)	62	<b>38,8</b> [32,0 - 45,6]
5	3	3	100				
4	66	23	34,8				
3	6	4	66,7				
2	23	6	26,1				
1	15	3	20				
0	3	0	0	<b>Bajo Riesgo</b>	14 (7,1)	1	<b>7,1</b> [3,5 - 10,7]
-1	8	1	12,5				
-2	2	0	0				
-3	1	0	0				

Como podemos ver en dicha tabla, la cohorte de validación presentó prevalencias de EP por categorías definidas superiores a las obtenidas en el paso anterior alcanzando valores de 82,6% para la categoría de riesgo muy alto, 38,8 % para la categoría de riesgo intermedio y 7,1 % para la categoría de riesgo bajo. Esta circunstancia se comentará posteriormente en la discusión.

Para finalizar este apartado, se calcularon los valores de Se, Sp, VPP y VPN así como la razón de probabilidad positiva (RPP/LR+) para cada categoría. En la **tabla 23** se muestran las tablas de contingencia para cada una de las tres categorías definidas y en la **tabla 24** se muestra una tabla resumen de los índices de capacidad predictiva según categoría con sus correspondientes IC del 95%.

**Tabla 23:** Tablas de contingencia según puntos de corte de la escala.

**Tabla de contingencia Escala categorizada ( $\geq 7$  puntos): RIESGO ALTO: Embolia pulmonar**

Recuento

		Embolia pulmonar		Total
		Presente	Ausente	
Escala categorizada ( $\geq 7$ puntos)	Presente	77	26	103
	Ausente	220	519	739
Total		297	545	842

**Tabla de contingencia Escala categorizada (entre 1-6 puntos): RIESGO INTERMEDIO: Embolia Pulmonar**

Recuento

		Embolia Pulmonar		Total
		Presente	Ausente	
Riesgo Intermedio (entre 1-6 puntos)	Presente	213	442	655
	Ausente	84	103	187
Total		297	541	842

**Tabla de contingencia Escala categorizado ( $\leq 0$  puntos): RIESGO BAJO: Embolia pulmonar**

Recuento

		Embolia pulmonar		Total
		Presente	Ausente	
Escala categorizada ( $\leq 0$ puntos)	Presente	7	77	84
	Ausente	290	462	758
Total		297	541	842

**Tabla 24:** Valores de Se, Sp, VPP, VPN y RPP para los diferentes puntos de corte.

	Se	Sp	VPP	VPN	RPP
	% [IC95%]	% [IC95%]	% [IC95%]	% [IC95%]	(LR+)
<b>Alto Riesgo</b> (≥ 7 puntos)	<b>25,9</b> [22,9 - 28,9]	<b>95,2</b> [93,8 - 96,7]	<b>74,8</b> [72,0 - 77,7]	<b>70,1</b> [67,0 - 73,2]	<b>5,2</b>
<b>Riesgo Intermedio</b> (de 1 a 6 puntos)	<b>71,7</b> [68,7 - 74,7]	<b>18,9</b> [16,3 - 21,5]	<b>32,5</b> [29,3-35,7]	<b>55,1</b> [51,7 – 58,5]	<b>0,89</b>
<b>Riesgo Bajo</b> (≤ 0 puntos)	<b>2,4</b> [1,4 – 3,4]	<b>85,9</b> [83,8 – 88,3]	<b>8,3</b> [6,4 – 10,2]	<b>61,7</b> [58,4 – 65,0]	<b>0,14</b>

Los resultados obtenidos indican, que el tener una puntuación en nuestro escala  $\geq 7$  puntos (pertenecer a la categoría de alto riesgo) multiplicaría por **5,2** veces la probabilidad de presentar EP previa a la realización de APTC con una **Sp** del **95,2 %**; **IC95% (93,8-96,7)** y un **VPP** del **74,8%**; **IC95% (72,0-77,7)**.

En sentido opuesto, la presencia de una puntuación en nuestra escala  $\leq 0$  puntos (pertenecer a la categoría de bajo riesgo) reduciría a **0,14** veces el riesgo de presentar EP confirmada en APTC con una **Sp** del **85,9 %**; **IC95% (83,8 – 88,3)** y un **VPN** de **61,7 (58,4 – 65,0)**.

#### 4.3.3.- Comparativa de nuestros resultados con los de modelos actualmente estandarizados para la predicción clínica de la sospecha de EP.

Una vez obtenidos, en el apartado anterior, los valores que describen la capacidad predictiva de nuestro modelo y los puntos de corte óptimos para nuestro modelo predictivo, pasamos a comparar, en la cohorte global (cohorte de desarrollo + cohorte de validación del modelo), nuestros resultados con los que se obtendrían al aplicar los algoritmos ya validados para la predicción de EP en la práctica clínica actual.

Los modelos comparados en el estudio fueron:

- 1) **Protocolo estándar o Wells:**
  - a) Escala de Wells de dos categorías + dímero D con punto de corte > 500 ng/dl.
- 2) **Protocolo de Ginebra simplificado:**
  - a) Escala de Ginebra simplificada (> 4 puntos) + dímero D con punto de corte en 500 ng/dl.
- 3) **Protocolo de dímero D ajustado por edad > 50 años:**
  - a) Escala de Wells de dos categorías con dímero D ajustado por edad > 50 años [dímero D > Edadx10].
- 4) **Algoritmo YEARS:**
  - a) Presencia o ausencia de ítems de YEARS con punto de corte de dímero D variable en > 500 ng/dl o > 1000 ng/dl respectivamente.
- 5) **Escala predictiva Macarena (escala obtenida en nuestro estudio):**
  - a) Escala obtenida en el estudio utilizando diferentes puntos de corte en puntuación global escala tras dicotomizar la misma:
    - i) Puntuación global escala  $\geq 2$  puntos.
    - ii) Puntuación global escala  $\geq 1$  punto.
    - iii) Puntuación global escala  $\geq 0$  puntos.

4.3.3.1.- *Protocolo estándar o Wells:*

En la **tabla 25** se muestra la tabla de contingencia tras aplicar el protocolo estándar a la cohorte global de nuestro estudio.

**Tabla 25: Tabla de contingencia Protocolo estándar o Wells para EP**

Recuento		Embolia Pulmonar		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
Estándar/Wells	Positivo	297	528	825
	Negativo	0	17	17
Total		297	545	842

Como se puede ver en la tabla de contingencia, una correcta aplicación del protocolo estándar al total de los pacientes revisados en el estudio, hubiera evitado la realización de **diecisiete APTC (2,1%)**. Todos los pacientes con EP incluidos en el estudio fueron detectados (no existió ningún falso negativo) aunque a expensas de la realización de 528 APTC en los que no se detectó EP (64,0%).

4.3.3.2.- *Protocolo de Ginebra simplificado:*

En la **tabla 26** se muestra la tabla de contingencia tras aplicar el protocolo de Ginebra simplificado a la cohorte global de nuestro estudio.

**Tabla 26: Tabla de contingencia Ginebra > 4 puntos + Dímero D > 500**

Recuento		Embolia Pulmonar		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
Ginebra + DDimero	Positivo	296	527	823
	Negativo	1	18	19
Total		297	545	842

La tabla de contingencia en este supuesto demuestra que una aplicación correcta del protocolo Ginebra simplificado al total de los pacientes revisados en el estudio hubiese

ahorrado la realización de **dieciocho APTC (2,1%)**. Desde el punto de vista de seguridad, uno de los pacientes con EP incluidos en el estudio no hubiera sido detectado por dicho protocolo (% de falsos negativos = 0,1%). Con este algoritmo de decisión se hubieran realizado 527 APTC en los que no se detectó EP (64,0%).

**4.3.3.3.- Protocolo de dímero D ajustado por edad > 50 años:**

En la **tabla 27** se muestra la tabla de contingencia tras aplicar el protocolo de Wells con punto de corte de dímero D ajustado por edad a la cohorte global de nuestro estudio.

**Tabla 27: Tabla de contingencia Wells + Dímero D ajustado por edad para EP**

Recuento		Embolia Pulmonar		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
Wells + Dímero D ajustado por edad	Positivo	291	499	790
	Negativo	6	46	52
Total		297	545	842

La tabla de contingencia para este modelo refleja que una aplicación correcta del mismo con el uso del dímero D ajustado por edad al total de los pacientes revisados en el estudio hubiese ahorrado la realización de **cuarenta y seis APTC (5,5%)**. Por el contrario este resultado hay que supeditarlo a que seis de los pacientes con EP incluidos en el estudio no hubieran sido detectados con dicho protocolo (**% de falsos negativos = 0,7%**). Con este algoritmo de decisión se hubieran realizado 499 APTC en los que no se detectaría EP (63,2%).

**4.3.3.4.- Algoritmo YEARS:**

En la **tabla 28** se muestra la tabla de contingencia tras aplicar el algoritmo YEARS a la cohorte global de nuestro estudio.



**Tabla 28: Tabla de contingencia Algoritmo YEARS para EP**

Recuento		Embolia Pulmonar		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
YEARS	Positivo	295	481	776
	Negativo	2	64	66
Total		297	545	842

Aplicando correctamente el algoritmo YEARS al total de los pacientes revisados en el estudio se conseguiría una reducción de realización de *sesenta y cuatro APTC (7,6%)*. Por el contrario, dos de los pacientes con EP incluidos en el estudio no hubieran sido detectados con dicho protocolo (*% de falsos negativos = 0,2%*). Este algoritmo de decisión llevaría a la realización de 481 APTC en los que no se detectaría EP (62,0%).

#### 4.3.3.5.- Escala de predicción Macarena:

En la **tabla 29** se muestra la tabla de contingencia tras aplicar nuestra escala de predicción con punto de corte  $\geq 2$  puntos a la cohorte global de nuestro estudio.

**Tabla 29: Tabla de contingencia Escala Macarena  $\geq 2$  para EP**

Recuento		Embolia Pulmonar		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
Escala Macarena $\geq 2$	Positivo	275	357	632
	Negativo	22	188	210
Total		297	545	842

Aplicando correctamente la escala de predicción obtenida en el presente estudio (Escala Macarena) al total de los pacientes revisados utilizando el punto de corte  $\geq 2$  puntos se hubiesen ahorrado la realización de *ciento ochenta y ocho APTC (22,3%)*. Como consecuencia de este punto de corte tan exigente se dejarían de detectar veinte y dos de los pacientes con EP incluidos en el estudio (*% de falsos negativos = 2,6%*). Este algoritmo de decisión llevaría a la realización de 357 APTC en los que no se detectó EP (56,5%).

En la **tabla 30** se muestra la tabla de contingencia tras aplicar nuestra escala de predicción con punto de corte  $\geq 1$  punto a la cohorte global de nuestro estudio.

**Tabla 30: Tabla de contingencia Escala Macarena  $\geq 1$  para EP**

Recuento		Embolia Pulmonar		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
Escala Macarena $\geq 1$	Positivo	290	468	758
	Negativo	7	77	84
Total		297	545	842

Aplicando correctamente la escala de predicción Macarena con la utilización del punto de corte de  $\geq 1$  punto se consigue una reducción de realización de *setenta y siete APTC (9,1%)*. Con este punto de corte siete pacientes con EP de los incluidos en el estudio no serían detectados con dicho umbral (*% de falsos negativos = 0,8%*). Este algoritmo de decisión llevaría a la realización de 468 APTC en los que no se detectaría EP (61,7%).

Por último, en la **tabla 31** se muestra la tabla de contingencia tras aplicar nuestra escala de predicción con punto de corte  $\geq 0$  punto a la cohorte global de nuestro estudio.

**Tabla 31: Tabla de contingencia Escala Macarena  $\geq 0$  \* EP**

Recuento		Embolia Pulmonar		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
Escala Macarena $\geq 0$	Positivo	292	487	779
	Negativo	5	58	63
Total		297	541	842

Usando un punto el punto de corte menos estricto (punto de corte  $\geq 0$  puntos), con una aplicación correcta de la escala de predicción Macarena para el estudio del total de los pacientes revisados se establecería una reducción de realización de ***cincuenta y ocho APTC (6,9%)***. Con estas consideraciones cinco pacientes con EP incluidos en el estudio no serían detectados (***% de falsos negativos = 0,6%***) generando la realizaron de 487 APTC en los que no se detectaría EP (62,5%).

Como resumen de este punto se muestran en una última tabla (***tabla 32***) los valores de Se, Sp, VPP, VPN y RPP para los diferentes modelos predictivos de EP implementados.

**Tabla 32:** Valores de Se, Sp, VPP, VPN y RPP para los diferentes modelos predictivos de EP.

	Se % [IC95%]	Sp % [IC95%]	VPP % [IC95%]	VPN % [IC95%]	RPP (LR+)
<b>Protocolo estándar/Wells</b>	<b>100</b>	<b>3,1 [1,9-4,3]</b>	<b>36 [32,7-39,2]</b>	<b>100</b>	<b>1</b>
<b>Protocolo Ginebra</b>	<b>99,7 [99,3-100]</b>	<b>3,3 [2,1-4,5]</b>	<b>36 [32,7-39,2]</b>	<b>94,7 [93,2-96,2]</b>	<b>1</b>
<b>Protocolo dímero ajustado por edad</b>	<b>98,0 [97,0-98,9]</b>	<b>8,4 [6,5-10,3]</b>	<b>37,0 [33,7-40,3]</b>	<b>88,5 [86,3-90,7]</b>	<b>0,99</b>
<b>Algoritmo YEARS</b>	<b>99,3 [98,7-99,9]</b>	<b>11,8 [9,6-14,0]</b>	<b>38,2 [34,9-41,5]</b>	<b>97,0 [95,8-98,2]</b>	<b>1,12</b>
<b>Escala Macarena (Punto corte 0)</b>	<b>98,3 [97,4-99,2]</b>	<b>10,7 [8,6-12,8]</b>	<b>37,5 [34,2-40,8]</b>	<b>92,1 [85,9-98,3]</b>	<b>1,10</b>



## DISCUSIÓN:

### *¿Qué aporta el estudio?*

*El desarrollo de un modelo de predicción de riesgo para EP en una cohorte obtenida en práctica clínica real demuestra no ser inferior a otros modelos ya validados. Aporta información sobre factores protectores y puede usarse tanto en el ámbito de Urgencias como en planta de hospitalización. Su implantación en nuestro centro conllevaría una mejor selección de los pacientes y la realización de menos pruebas de imagen con el consiguiente ahorro económico y menor radiación para los pacientes.*

Los resultados de estudios prospectivos a gran escala sobre el diagnóstico de EP respaldan el concepto de que la evaluación clínica es un paso fundamental en la aproximación diagnóstica de los pacientes con sospecha de EP<sup>(51)</sup>.

Así mismo, se entiende que una búsqueda activa de EP en cada paciente que consulta por disnea o dolor torácico en el área de Urgencias, conllevaría altos costos y posibles complicaciones asociadas a la realización de pruebas innecesarias.

En este sentido, en el año 2004, se desarrollaron e implementaron unos criterios clínicos (*criterios PERC*) que permitían descartar EP en las salas de urgencias en pacientes con probabilidad clínica baja de EP en los que no era necesario la realización de estudios complementarios más allá de la evaluación clínica<sup>(55)</sup>. Comprendían ocho variables clínicas significativamente asociadas con la ausencia de EP: *edad <50 años; pulso <100 latidos por minuto; SaO<sub>2</sub> > 94%; sin hinchazón unilateral de la pierna; sin hemoptisis; sin trauma o cirugía reciente; sin historia previa de ETEV; y sin uso de hormonas orales.*

Los resultados de un estudio de validación prospectiva<sup>(56)</sup> y los de un estudio randomizado de manejo de no inferioridad<sup>(57)</sup> sugirieron la exclusión segura de EP en pacientes con baja sospecha clínica de EP que, además, cumplían con todos los criterios de la escala PERC, sin embargo, la baja prevalencia general de EP en estos estudios añadido a que este subgrupo de pacientes no es el que al clínico le genera incertidumbre no admitió la generalización de los resultados.

Son los pacientes que consultan con algún dato clínico sospechoso de EP y que a su vez presentan algún factor demostrado de riesgo de ETEV en los que se complica la decisión clínica y se dificulta la selección, lo que ha llevado al desarrollo de diferentes escalas predictivas en los últimos 30 años para establecer diferentes categorías de riesgo de EP (3 categorías: bajo, intermedio o alto; 2 categorías: con EP probable o improbable).

En este contexto se diseñó el presente estudio para dar respuesta a la hipótesis alternativa (H1) sobre si la obtención de una escala de predicción de riesgo de EP aguda desarrollada a partir de parámetros clínicos y analíticos extraídos de los pacientes de práctica clínica real en nuestro medio podría mejorar la eficacia diagnóstica en esta entidad mediante la comparación de su capacidad predictiva frente a otros modelos predictivos implementados en la actualidad.

## 5.1.- Resumen de los hallazgos principales del estudio.

### 5.1.1.- Valoración de los síntomas y signos de presentación de la EP.

La EP se puede presentar con un espectro de síntomas y signos clínicos amplios que van desde un deterioro hemodinámico grave (muerte súbita, parada cardiorespiratoria, shock hemodinámico de ventrículo derecho (VD)) a una presentación oligo-sintomática o como detección incidental en una prueba de imagen realizada por otro motivo en pacientes asintomáticos.

En la mayoría de las series sobre EP, la disnea, el dolor torácico de inicio súbito, el síncope y la presencia de hemoptisis asociados o no a la existencia de signos clínicos de sospecha en TVP de mm.ii. son los hallazgos clínicos más frecuentemente presentes en los pacientes con EP.

En este sentido, en la **tabla 9** se han presentado las características básicas de la cohorte de desarrollo del modelo con las características clínicas diferenciales entre los casos y los controles reflejando en ellas las diferencias en prevalencias entre subgrupos de estos síntomas frecuentemente descritos en pacientes con EP.

El síntoma predominante en ambos subgrupos fue la disnea, alcanzando hasta el 71,2 % en el subgrupo de los casos sin que la diferencia entre subgrupos alcanzara significación estadística.

El segundo síntoma en frecuencia en el momento de la presentación de EP aguda fue el dolor torácico, que alcanzó el 35,3% en los pacientes con EP con diferencia significativamente estadística ( $p=0,009$ ) frente al grupo control.

Es importante reseñar que, en pacientes con preexistencia de insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar (en nuestro estudio 18,4 y 22,3% respectivamente), un empeoramiento de la disnea puede ser el único síntoma indicativo de EP asociado o no a su vez al dolor torácico.

El dolor torácico generalmente puede ser causado por irritación pleural debido a la ubicación distal de los émbolos que generan infarto pulmonar<sup>(58)</sup> o, cuando la EP es central, este síntoma se puede manifestar con características típicas de angor, posiblemente reflejando isquemia del VD, requiriendo diagnóstico diferencial con un síndrome coronario agudo o disección aórtica (en el presente estudio, el 14,1 % de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica siendo más frecuente en el subgrupo de controles 10,7 vs 15,8 % sin alcanzar la diferencia estadística ( $p = 0,078$ ). En un estudio recientemente publicado por nuestro grupo de trabajo en el Hospital Virgen Macarena, en el año 2016 se realizaron 60 APTCs para el despistaje de síndrome aórtico agudo no detectándose en ninguna de ellas EP<sup>(59)</sup>.

Otra publicación previa de nuestro grupo, extraída de datos preliminares de la presente tesis, demostró que el dolor torácico es una forma de presentación más frecuente en la población con edad  $< 80$  años frente a los  $\geq 80$  años con una diferencia estadística significativa (39,5% vs 26,6;  $p= 0,013$ ) en contraposición de la disnea que es un síntoma más preponderante en los pacientes muy ancianos ( $\geq 80$  años) (73,4 vs 63,7%;  $p=0,055$ )<sup>(60)</sup>.

El tercer síntoma de presentación en cuanto a frecuencia alcanzando el 16,3 % en los pacientes con EP fue el síncope o el presíncope (discretamente inferior a la prevalencia en los controles que fue del 20,5%;  $p = 0,197$ ) datos concordantes con los resultados de un estudio reciente en los que la EP aguda se demostró como un hallazgo frecuente en pacientes que consultaron por síncope (17%), incluso en el presencia de una explicación

alternativa<sup>(61)</sup>. Se describe que el síncope cuando ocurre se asocia con una mayor prevalencia de inestabilidad hemodinámica y disfunción del VD<sup>(62)</sup>.

En relación a la hipoxemia ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ), es interesante comentar que un 33% de los pacientes con EP en la cohorte de desarrollo del modelo la presentaron. Este valor resulta inferior al que se ha descrito en estudios previos donde la hipoxemia fue algo más frecuente ( $\leq 40\%$  de los pacientes tuvieron saturación arterial de oxígeno normal ( $\text{SaO}_2$ ) y el 20% tiene una gradiente de oxígeno arterial alveolar normal)<sup>(63,64)</sup>, aunque en estos estudios la  $\text{SaO}_2$  fue medida mediante gasometría arterial mediante extracción de analítica y en el nuestro se definió por pulsioximetría lo que puede justificar dichas diferencias.

Por último, como ya se ha comentado anteriormente, el conocimiento de los factores de riesgo predisponentes para ETEV es importante para determinar la probabilidad clínica de enfermedad, que aumenta con el número de factores predisponentes presente; sin embargo, en algún estudio hasta en el 40% de los pacientes con EP, no se encontraron factores predisponentes<sup>(65)</sup>. En nuestra serie este porcentaje fue inferior (11,2 %).

### 5.1.2.- La prevalencia de EP en la población de estudio.

Datos de un estudio previo sobre prevalencia de EP en áreas de Urgencias confirmadas mediante la realización de APTC a los pacientes con sospecha clínica de EP seleccionados con las escalas de probabilidad de riesgo actualmente implementadas arrojaron como resultado una prevalencia de EP que ronda el 20 % del total de las APTCs realizadas<sup>(57)</sup>.

Este dato es concordante con datos preliminares obtenidos de nuestro estudio y publicados recientemente en el que se describían los datos de las APTCs realizadas en nuestro centro durante el año 2016 por sospecha clínica de EP tanto en el áreas de Urgencias como en áreas de hospitalización convencional resultando unos valores de prevalencia de EP del total de las APTCs realizadas en dicho año del 20,8%<sup>(59)</sup>.

Para el presente estudio, la muestra obtenida presentó una prevalencia de EP del 33,3% para la cohorte de desarrollo, 41,6 % para la cohorte de implementación y de un



35 % para la cohorte global porcentaje superior a la prevalencia estimada para la población global según lo descrito en los párrafos anteriores.

La mayor prevalencia de EP en la cohorte de implementación puede justificar la existencia de pequeñas diferencias estadísticamente significativas observadas en la **tabla 18** en cuanto a las variables: *Primera posibilidad diagnóstica EP* ( $p=0,000$ ) más prevalente en la cohorte de validación, y a la prevalencia de enfermedad pulmonar previa ( $p=0,041$ ) también más prevalente en la cohorte de validación donde los pacientes presentaban una comorbilidad algo superior aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes que entraron en el estudio fueron obtenidos en un 85% del área de Urgencias siendo el 15% restante obtenido de áreas de hospitalización convencional a diferencia de otras escalas predictivas como la de Ginebra que solamente fueron validadas para el ámbito de Urgencias<sup>(31)</sup>.

### 5.1.3.- Nivel de cumplimiento de las guías por parte de nuestros profesionales.

Otro de los puntos importantes a incluir en la discusión ya se ha planteado en la introducción y versa sobre la importancia en el grado de cumplimiento de los algoritmos de probabilidad clínica de EP por los profesionales en las Salas de Urgencias.

En el presente estudio, si tenemos únicamente en cuenta a los pacientes incluidos para la realización de la tesis y centrándonos en la tabla de contingencia obtenida para la aplicación del protocolo estándar (escala Wells de dos categorías) que es el algoritmo que se aplica en nuestro medio, de los 842 pacientes solamente en 17 (0,2%) no se realizó una correcta aplicación del protocolo ya que serían pacientes con Wells improbable y Dímero D < 500 ng/ml a los que se realizó APTC no estando indicado, según el algoritmo, la realización de la prueba de imagen para descartar la EP. Ninguno de estos 17 pacientes presentó EP. Esto conllevaría, que el grado de aplicación correcta del algoritmo rondase un 98% de los casos seleccionados para el estudio.

Creemos, sin embargo, que este dato debemos discutirlo con mayor profundidad ya que para alcanzar y conocer el resultado correcto de la aplicación del algoritmo debemos incluir y revisar todas las historias evaluadas (929). Como aclaración hay que

recordar que dentro de los episodios excluidos un gran número lo fueron por no disponer de resultado de dímero D (87) ya que este era uno de los criterios para la inclusión de los pacientes para la tesis (disponer de resultado de dímero D).

Debido a que actualmente, según el protocolo estándar para la categoría de alta probabilidad (Wells de 2 categorías  $> 4$ ) no es preciso la realización de determinación de dímero D, los pacientes con estas características a las que se realizó APTC sin disponer de resultado de dímero D se deberían considerar como episodios en los que se ha realizado una aplicación correcta del algoritmo.

Atendiendo a esta aclaración, fueron 16 de los 87 pacientes excluidos en el proceso de selección para el desarrollo del modelo los que presentaban una puntuación en la escala  $> 4$  puntos perteneciendo por tanto a la categoría de alto riesgo en los que no disponer del dímero D no sería considerado un incumplimiento del protocolo (en estos 16 pacientes excluidos del estudio para el desarrollo del modelo predictivo se había realizado un adecuado uso del algoritmo por parte del clínico, de hecho en 6 de ellos se detectó EP).

Para alcanzar el resultado e interpretación final en este punto de la discusión, de las 929 historias revisadas en 841 se realizó una correcta aplicación del algoritmo estándar y en 88 pacientes (17 incluidos en el estudio + 71 excluidos del estudio) no se realizó una correcta aplicación del mismo lo que supone un 9,47 %.

Por todo lo anteriormente expuesto y en conclusión, el grado de cumplimiento entre nuestros profesionales del algoritmo actualmente implementado en el centro fue del 90,5%. Este dato es concordante con lo ya explicado previamente de la existencia de una tendencia progresiva, en los últimos años, a la mejoría en la adherencia a las guías por parte de los profesionales lo que puede promover y explicar un significativo efecto positivo en el pronóstico de EP en los últimos años<sup>(11,12)</sup>.

#### 5.1.4.- Dímero D ajustado por Edad.

Se ha hecho referencia anteriormente sobre la existencia de estudios previos sobre las bondades de establecer estratificaciones en el punto de corte para el dímero D basadas en la edad del paciente<sup>(37,43,50)</sup> a la hora de una más eficiente selección de los pacientes candidatos a la realización de APTC.

Para el desarrollo de nuestro modelo la variable que valoraba esta circunstancia (dímero ajustado por edad [*DdimeroAj*]) demostró presentar significación estadística aunque no mejoraba la información aportada por la variable [*Ddimero*] basal o la variable dímero D categorizada con el punto de corte en 500 ng/dl [*Ddimero2C*] que fue la que finalmente formó parte del modelo final.

Como posible explicación a esta circunstancia, creemos que es importante tener en cuenta la información que aporta el estudio multivariante y la probable influencia de otras variables que explican comorbilidades acompañantes en los pacientes como la insuficiencia cardiaca o la patología pulmonar que también demostraron significación estadística y son factores que probablemente favorecen un efecto de confusión en la práctica clínica y que como sabemos sus prevalencias también aumentan con la edad al igual que los valores de dímero D. Así mismo, los pacientes con insuficiencia cardiaca y aquellos con patología pulmonar crónica también pueden presentar incrementos del dímero D sin necesidad de tener enfermedad tromboembólica asociada.

#### 5.1.5.- Objetivo principal.

La elaboración de una escala propia de riesgo para embolia pulmonar aguda obtenida con parámetros clínicos y analíticos en los pacientes de práctica clínica real en nuestro medio fue nuestro objetivo principal por lo que pasamos a discutir los resultados en este apartado.

##### ***Obtención de la escala: Análisis univariante y multivariante:***

Del total de variables introducidas en la fase inicial del estudio, doce fueron las variables que en el modelo univariante mostraron significación estadística. En el estudio multivariante, ninguna de las interacciones entre variables mostró significación y las variables *comorbilidad*, *índice de Charlson* y *presencia de antecedentes personales de cardiopatía isquémica* que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante se descartaron al perder la significación estadística en el análisis multivariante.

En el modelo final, por tanto, permanecieron nueve variables que corresponden con las finalmente seleccionadas para formar parte de la escala de estratificación de

riesgo. Cinco de dichas variables tienen un comportamiento como factores de riesgo para EP y cuatro se comportan como factores protectores o reductores de riesgo pre-test de EP.

En la escala definida por nuestro modelo las variables se presentan en tres categorías.

a) Factores asociados a antecedentes personales: Engloba tres items uno de los cuales se presenta como factor de riesgo (*antecedente personal de ETEV*) y dos como factores protectores (*antecedente personal de insuficiencia cardiaca y antecedentes previo de enfermedad pulmonar*).

b) Factores relacionados con síntomas /signos: Engloba cuatro items de los cuales tres se comportan como factores de riesgo (*presencia de dolor torácico, signos de TVP y Sospecha diagnóstica más probable la EP*) y uno como factor protector (*tratamiento anticoagulante previo en rango terapéutico*).

c) Factores relacionados con valores clínico/analíticos: Engloba dos items comportándose uno como factor de riesgo (*dímero D > 500 ng/ml*) y otro como factor protector (*SaO<sub>2</sub> > 90%*).

Algunas de las variables incluidas en nuestra escala (*antecedente personal de ETEV, signos de TVP y Sospecha diagnóstica más probable la EP...*) ya forman parte de escalas de riesgo previamente validadas e implementadas universalmente para EP como en la escala de Wells, el modelo PISA o en el algoritmo YEARS lo que apoyan y sustentan nuestros resultados<sup>(14,28,30,34-36)</sup>, sin embargo resulta novedoso en nuestro modelo predictivo la valoración de factores con comportamiento “protector”, reducción de riesgo pre-test de presencia de EP en APTC, (*antecedente personal de insuficiencia cardiaca, antecedentes previo de enfermedad pulmonar y tratamiento anticoagulante previo en rango terapéutico*) que complementan la información que proporciona el presente estudio a la hora de tomar decisiones a pie de cama del paciente.

Un punto importante de discusión en este momento es hacer referencia al comportamiento en cuanto a significación estadística y clínica de los índices de comorbilidad general como el índice de Charlson o el criterio de pluripatología. Con los resultados del presente estudio no deben considerarse en su forma global ya que no mantienen la significación estadística desde el punto de vista de análisis multivariante. Su significación inicial está más en relación con aquellos factores de comorbilidad cardio-

respiratoria de dichos pacientes que posteriormente se mantienen como factores protectores en la escala.

La escala de estratificación de riesgo obtenida fue aplicada tanto a la cohorte que sirvió para el desarrollo de la misma (645 pacientes) como a una cohorte de validación (197 pacientes) que se recogieron de forma prospectiva para confirmar la validez del modelo obtenido.

En términos generales, no existieron grandes diferencias en las características básicas de ambas cohortes (*tabla 18*) pero si creemos necesario explicar que se mostraron diferencias estadísticamente significativas en las variables *diagnóstico más probable la EP* y en la *presencia de enfermedad pulmonar previa* quedando las variables *síncope/presíncope* y *hemoptisis* en el límite de diferencia estadísticamente significativa siendo más prevalentes en la cohorte de validación probablemente justificado por la diferencia en prevalencias de EP entre las muestras que formaron parte de cada una de las cohortes (33,3 vs 41,6 %).

#### ***Estratificación:***

El establecimiento de estratos que presentamos al definir puntos de corte específicos tras la aplicación de la escala a las cohortes de estudio nos proporciona una idea global de riesgo asumible para cada paciente con sus correspondientes intervalos de confianza. Los valores de prevalencia de EP mostraron diferencias entre la cohorte de desarrollo y la cohorte validación de la escala (para el estrato de alto riesgo (72,5 vs 82,6), para el de riesgo intermedio (30,5 vs 38,8) y para el de bajo riesgo (8,6 vs 7,1)) siendo mayores en los estratos de riesgo alto e intermedio en esta cohorte de validación dada la mayor prevalencia de EP en este subgrupo (33,3 vs 41,6 %).

Con los resultados obtenidos los pacientes con una puntuación final en la escala que lo clasifique en la categoría de alto riesgo nos indica que debemos asumir que 3 de 4 pacientes de este grupo presentará EP cuando se realice la APTC. Por lo tanto, esto indicaría desde el punto de vista de aplicabilidad clínica que de existir contraindicación o imposibilidad de la realización de la técnica de imagen prácticamente deberíamos anticoagular a todos estos pacientes a dosis terapéuticas salvo contraindicaciones por riesgo evidente de sangrado.

Para los pacientes categorizados por la escala de riesgo como riesgo bajo se asume un riesgo < 11 % lo que indica que solo uno de cada 10 pacientes pertenecientes a dicha categoría presentarían EP en la APTC. La decisión terapéutica en estos pacientes va a depender de otras circunstancias coadyuvantes (encamamiento, insuficiencia renal, tratamientos procoagulantes, riesgo de sangrado...).

***Objetivo secundario: Comparativa entre los diferentes modelos predictivos.***

Un segundo punto en esta parte de la discusión fue que todos los modelos validados presentan una parecida capacidad de cribado siendo buenos test de screening diagnósticos para EP aunque con niveles de especificidad bajos, lo que lleva a la realización de un volumen alto de APTCs por una gran cantidad de FP seleccionados por las escalas de predicción (*tabla 32*).

Los últimos modelos generados, como son el algoritmo YEARS así como la escala propia desarrollada en el presente estudio son igualmente eficaces pero el intento de seleccionar a los pacientes con un criterio de mayor eficiencia permite una reducción del volumen de APTCs realizados. De esta forma el algoritmo YEARS consiguió disminuir en 56 el número de APTC (6,8%) con respecto al protocolo estándar a costa de 2 casos que resultarían FN al demostrarse en APTC la existencia de EP (0,2 %) y nuestra escala predictiva de riesgo con punto de corte en 0 puntos que consiguió una disminución de 41 APTC (5,0 %) aunque a costa de 5 casos que resultaron FN (0,6%).

#### 5.1.6.- Datos de seguridad.

##### 5.1.6.1.- Exposición a radiación y toxicidad.

Un aspecto relevante en la realización de una correcta selección de los pacientes para la realización de APTC es la seguridad de no someter a radiación a aquellos pacientes en los que la probabilidad de EP es baja. Ya se ha comentado que los criterios PERC eran seguros en los pacientes que no presentaban ninguna de las ocho variables valoradas (EP muy improbable).

En nuestro estudio se confirma que en los pacientes categorizados como de baja probabilidad clínica tras pasarle nuestra escala predictiva, la prevalencia de EP no

alcanzaría más allá del 7,9 % [CI95% 5,0 -10,8] siendo para la categoría de riesgo intermedio 34,7 % [CI95% 29,5 – 39,8]. Como se expresa en la **tabla 33** la dosis de radiación efectiva a la que se somete a un paciente en la realización de una APTC oscila entre los 3 y 10 mSv dependiendo de la programación del estudio lo que sería equivalente a una dosis efectiva de realizar entre 30 y 100 radiografías de tórax (la unidad de comparación de radiación corporal total efectiva es la dosis de radiación efectiva correspondiente a un examen radiografía de tórax que corresponde a 0,1 mSv)<sup>(66)</sup>. Es también importante reseñar la significativa exposición a la radiación del tejido mamario en mujeres jóvenes (en nuestro estudio fueron 65 mujeres menores de 50 años las que se sometieron a APTC (7,7%)).

**Tabla 33:** Principales fortalezas, debilidades / limitaciones y problemas de radiación relacionados con el uso de APTC en el diagnóstico de EP.

	Fortalezas	Limitaciones	Problemas de radiación
<b>APTC</b>	<p>Disponible fácilmente las 24 h en la mayoría de los centros.</p> <p>Excelente precisión.</p> <p>Fuertemente validados en estudios prospectivos de manejo de resultados.</p> <p>Tasa baja de resultados no concluyentes (3-5%).</p> <p>Puede proporcionar un diagnóstico alternativo si se excluye la EP.</p> <p>Corto tiempo de adquisición.</p>	<p>Exposición a radiación.</p> <p>Exposición a contraste yodado.</p> <p>Uso limitado en alérgicos al yodo y en hipertiroidismo.</p> <p>Riesgo en embarazadas y lactancia.</p> <p>Contraindicado en Insuficiencia renal severa.</p> <p>Tendencia al sobreuso debido a la accesibilidad.</p> <p>La relevancia clínica de la APTC en el diagnóstico de la EP subsegmentaria es desconocida.</p>	<p>Dosis de radiación efectiva 3-10 mSv*.</p> <p>Significativa exposición a la radiación del tejido mamario en mujeres jóvenes.</p>

\* En comparación la dosis corporal total efectiva de un examen de radiografía de tórax es de 0,1 mSv<sup>(66)</sup>.

### 5.1.6.2.- Seguimiento a largo plazo.

Es importante también definir la seguridad a largo plazo de los pacientes a los que no se les realizaría APTC al ser descartado por el algoritmo diagnóstico. Con el algoritmo estándar utilizado ya se ha descrito que no se escaparía ningún paciente de los que presentaba EP a costa de la realización de 528 APTC negativos para EP (64%). El seguimiento a 3 meses demostró que ninguno de dichos pacientes presentó evento tromboembólico que requiriera asistencia sanitaria.

El algoritmo YEARS, que en su estudio pivotal<sup>(36)</sup> demostró una reducción del 14 % de la necesidad de APTC, en el presente estudio generaría una reducción neta de 49 APTC (5,8%) inferior a lo descrito en dicho estudio añadiendo a su vez el dejar sin diagnóstico dos pacientes con EP (0,2%) que probablemente se hubiesen diagnosticado en el seguimiento a tres meses. El resto de pacientes en el seguimiento a tres meses, al igual que en la situación anterior no presentaron evento tromboembólico que requiriera asistencia sanitaria.

Por último, en el caso de nuestra escala de riesgo generaría una reducción de 46 APTC (5,5%) si se usa el punto de corte  $\geq 0$  o  $< 0$  puntos aunque a expensas de dejar sin diagnóstico a 5 pacientes con EP (0,5%) que probablemente se hubiesen diagnosticado en el seguimiento a tres meses. El resto de pacientes al igual que en el párrafo anterior no presentaron evento tromboembólico que requiriera asistencia sanitaria.

Estos datos aportan especial relevancia a la hora de tomar decisiones ponderando la importancia de dejar escapar un caso y la disponibilidad y accesibilidad a la técnica de imagen.

### 5.1.7.- Datos económicos (reducción de pruebas y ahorro).

Ante la capacidad limitada de recursos en el sistema sanitario, la vertiente económica también se debe considerar. Ya se comentaba en la introducción el alto gasto anual estimado para el manejo de la ETEV incluyendo el consumo asociado a la hospitalización, gastos prevenibles e indirectos incluidos se acerca hasta los 8,5 billones de euros en la Unión Europea<sup>(7)</sup>.



En un modelo sanitario público como el nuestro, tanto el coste de personal como la utilización de equipos está amortizado ya que la labor del profesional y el uso de la APTC quedan incluidos en el gasto diario del hospital siendo solamente cuantificables el gasto en contraste y fungibles que podría rondar unos 50 € por paciente. Este mismo cálculo en un modelo de gestión privada donde se facturarían todos los gastos que supone la realización del procedimiento (recursos humanos, coste de la prueba...) este consumo podría incrementarse hasta los 500 € por procedimiento. Por tanto, teniendo en cuenta que el modelo YEARS generaría un ahorro de 49 APTCs (5,8%) procedimientos y nuestro modelo de 46 procedimientos (5,5%) los algoritmos actuales podrían suponer un ahorro al menos de entre 25000 y 30000 € anuales en nuestro centro.

## 5.2.- Fortalezas y limitaciones del estudio.

Dentro de los puntos fuertes que creemos que aporta el presente estudio describimos:

- a) Los datos de nuestro estudio fueron recogidos en situaciones de nuestra práctica clínica real, lo que demuestra una buena aplicabilidad del uso de la escala de riesgo de EP obtenida en nuestra área de influencia.
- b) El importante número de pacientes registrados en nuestro centro de referencia para el desarrollo del estudio abarcando todo el ámbito posible de pacientes que atendemos en práctica real le confiere validez interna.
- c) La escala de riesgo de EP obtenida en el presente estudio mantiene valores de validez similares a los aportados por otros modelos predictivos para EP ya implementados en las salas de Urgencias a nivel mundial.

Entre las limitaciones del presente estudio describimos:

- a) La primera fase del estudio (obtención de los datos en la fase de desarrollo para la obtención del modelo final y generación de la escala de riesgo) se planificó de forma retrospectiva con la potencial pérdida de información que supone obtener datos de historia clínica. A pesar de esta limitación, los resultados aplicados a la

cohorte de validación que sí fue incluida de forma prospectiva se mantuvieron bastante estables.

- b) Al realizar el estudio incluyendo solamente pacientes de nuestro centro hospitalario se genera una limitación en cuanto a la validez externa del mismo. El diseño unicéntrico, conlleva que los resultados obtenidos pueden no ser extrapolables a otros centros o zonas geográficas.

### **5.3.- Implicaciones para la práctica clínica o la investigación.**

Las principales implicaciones del presente estudio para la práctica clínica diaria son:

1. El estudio nos permitió conocer el grado de aplicación de las escalas predictivas en EP entre nuestros profesionales con lo que se podrían definir posibles áreas de mejora.
2. Nos permite generar conocimiento sobre el comportamiento de las diferentes escalas de riesgo para predicción de EP en nuestro ámbito. Esto nos podría llevar a realizar una más correcta selección de los pacientes que se deben realizar APTC.
3. Aporta información para poder ponderar riesgo beneficio en cuanto a pruebas diagnósticas a realizar y tratamientos a indicar a los pacientes con sospecha de EP a pie de cama del paciente.

### **5.4.- Líneas de investigación futura.**

Los resultados del presente estudio pueden abrir posibles líneas de investigación futura como por ejemplo validar la escala en otros centros diferentes al nuestro (confirmar validez externa del mismo) o plantear valorar en los pacientes de cada categoría definida por la escala, como podría influir el uso de ECO doppler de compresión en dos puntos a pie de cama para mejorar la seguridad en los pacientes.

## CONCLUSIONES

1. El grado de cumplimiento entre nuestros profesionales del algoritmo de predicción clínica de sospecha de embolia pulmonar actualmente implementado en nuestro centro fue del 90,5%.
2. En un modelo multivariante como el desarrollado en nuestro estudio el ajuste de dímero D por edad (Edad x 10) no demostró mejorar la capacidad predictiva con respecto a la categorización estándar (> 500 ng/dl).
3. La escala de riesgo obtenida en el presente estudio no mejora los modelos o algoritmos diagnósticos implementados previamente para embolia pulmonar aunque mantiene niveles de validez similares a los mismos aportando información sobre variables protectoras.
4. Nuestra escala de riesgo consta de 9 ítems con 4 factores protectores y 5 factores de riesgo. Demostró una sensibilidad para el punto de corte de 0 puntos de 98,3 % IC95% [97,4 - 99,2] y un VPN del 92,1 % IC95% [85,9 - 98,3]
5. Esta nueva escala permite categorizar a los pacientes que atendemos con sospecha de embolia pulmonar tanto en las salas de Urgencias como en las áreas de hospitalización en nuestro medio definiendo tres categorías de riesgo (alto, intermedio o bajo).
6. La posible reducción en la realización de pruebas diagnósticas (APTC) queda supeditada a una correcta aplicación de las escalas de riesgo.
7. Se debe realizar una valoración individualizada de los casos para intentar mejorar la eficiencia. La reducción de APTCs realizadas quedará definida mediante la ponderación entre seguridad del paciente (uso de contraste, contraindicaciones para la ACO...) y riesgo de generación de falsos negativos (pacientes con embolia pulmonar a los que la escala desestime la realización de la técnica).



# ARTÍCULOS PUBLICADOS EXTRAIDOS DE LA TESIS

Rev Clin Esp. 2019;219(6):310-314



Revista Clínica  
Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL BREVE

## Embolia pulmonar en los pacientes muy ancianos. Un reto diagnóstico



L.C. García Gómez\*, L. Castilla Guerra, M. Gandullo Moro, R. Cano Alba,  
M. Paniagua García y M.Á. Colmenero Camacho

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 30 de marzo de 2018; aceptado el 28 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 11 de marzo de 2019

### PALABRAS CLAVE

Embolia pulmonar;  
Comorbilidad;  
Pacientes muy  
ancianos

### Resumen

**Introducción:** El diagnóstico de embolia pulmonar supone un reto. Su presentación comparte manifestaciones clínicas con otras entidades. En los pacientes muy ancianos (MA  $\geq$  80 años) el reto aumenta por la comorbilidad asociada comparando con controles más jóvenes (CO  $<$  80 años).

**Objetivo:** Describir la incidencia de embolia pulmonar en pacientes muy ancianos en nuestro medio, identificar diferencias en manifestaciones clínicas, comorbilidad y parámetros analíticos entre subgrupos (MA/CO).

**Método:** Estudio casos-control de base hospitalaria. Revisión de las embolias pulmonares diagnosticadas, en nuestro centro, mediante angiografía pulmonar por tomografía computarizada entre 2013 y 2016.

**Resultados:** Incluimos 413 pacientes (124 MA). La edad mediana fue 72 años [RIQ 58-81]. La tríada típica de presentación fue poco frecuente y no mostró diferencias entre subgrupos. Los principales síntomas de presentación fueron: disnea (73,4% MA vs. 63,7% CO;  $p=0,055$ ), dolor torácico (26,6% vs. 39,5%;  $p=0,013$ ) y tos/hemoptisis (31,1% vs. 18,9%;  $p=0,021$ ). Presentaron mayor comorbilidad los MA ( $4,88 \pm 2,55$  vs.  $2,89 \pm 2,85$ ;  $p=0,0001$ ).

**Conclusión:** Un 30% de las embolias pulmonares fueron en MA. La forma de presentación típica fue infrecuente. Se detectaron diferencias significativas en síntomas individuales, comorbilidad y parámetros de laboratorio en comparación con pacientes más jóvenes.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [luiscarlosgarciagomez@hotmail.com](mailto:luiscarlosgarciagomez@hotmail.com) (L.C. García Gómez).

*Embolia pulmonar en los pacientes muy ancianos. Un reto diagnóstico. L.C. García Gómez, L. Castilla Guerra, M. Gandullo Moro, R. Cano Alba, M. Paniagua García, M.Á. Colmenero Camacho. Rev Clin Esp. 2019;219:310-4.*



Original article

Usefulness of predictive models of pulmonary embolism<sup>☆</sup>Luis Carlos García-Gómez<sup>\*</sup>, Luis Castilla-Guerra, Juan de la Vega-Sánchez, Francisco Jesús Olmo-Montes, Miguel Ángel Colmenero-Camacho

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain



## ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 20 March 2019  
Accepted 20 June 2019  
Available online 20 March 2020

**Keywords:**  
Pulmonary embolism  
D-dimer  
Pulmonary angiography by computed tomography  
Clinical prediction scales

## ABSTRACT

**Background:** Faced with the suspicion of pulmonary embolism (PE), the guidelines recommend the use of clinical probability scales, measurement of D-dimer and, in certain cases, confirmation by pulmonary angiography by computed tomography (CTPA) or scintigraphy. Recently, it has been proposed to adjust the D-dimer according to age or use simpler scales (YEARS algorithm) for a better selection of patients. **Objective:** To define the degree of application of the guidelines in our population and compare sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of the different diagnostic models: standard model (Wells 2 categories + D-dimer), model adjusted for age (Wells 2 categories + D-dimer adjusted for age), YEARS algorithm. **Material and methods:** A retrospective study of all patients who underwent APTC at our centre for the diagnosis of PE over one year. **Results:** Of 618 cases (85.4% of initial APTC), 544 patients were included. A total of 113 EPs were diagnosed (20.8%). The degree of application of the standard model was very high (90.1%) and proved to have the best sensitivity and negative predictive value ratio (sensitivity = 1.0, negative predictive value = 1.0). The new models could reduce the number of scans (17, 3.2% model adjusted for age and 48, 8.8% model YEARS) with a risk of false negatives (2 PE [1.8%] undiagnosed respectively). **Conclusions:** The current diagnostic models for PE lead to a large number of unnecessary explorations. The new models could reduce the number of APTC although with a minimum risk of false negatives.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Utilidad de los modelos predictivos de embolia pulmonar

## RESUMEN

**Antecedentes:** Ante la sospecha de embolia pulmonar (EP), las guías recomiendan el empleo de escalas de probabilidad clínica, medición del dímero D y, en determinados casos, confirmar mediante angiografía pulmonar mediante tomografía computarizada (APTC) o gammagrafía. Recientemente se ha planteado ajustar el dímero D según edad o usar escalas más sencillas (algoritmo YEARS) para una mejor selección de los pacientes. **Objetivo:** Definir el grado de aplicación de las guías en nuestra población y comparar sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los diferentes modelos diagnósticos: modelo estándar (Wells 2 categorías + dímero D), modelo ajustado por edad (Wells 2 categorías + dímero D ajustado por edad), algoritmo YEARS. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de todos los pacientes que se sometieron en nuestro centro a APTC para diagnóstico de EP durante un año.

**Palabras clave:**  
Embolia pulmonar  
Dímero D  
Angiografía pulmonar por tomografía computarizada  
Escalas predicción clínica

<sup>☆</sup> Please cite this article as: García-Gómez LC, Castilla-Guerra L, de la Vega-Sánchez J, Olmo-Montes FJ, Colmenero-Camacho MÁ. Utilidad de los modelos predictivos de embolia pulmonar: experiencia de práctica clínica real en un hospital regional. *Med Clin (Barc)*. 2020;154:338–343.

<sup>\*</sup> Corresponding author.

E-mail address: luiscarlosgarciagomez@hotmail.com (L.C. García-Gómez).

**García-Gómez LC, Castilla-Guerra L, de la Vega-Sánchez J, Olmo-Montes FJ, Colmenero-Camacho MÁ. Utilidad de los modelos predictivos de embolia pulmonar: experiencia de práctica clínica real en un hospital regional. *Med Clin (Barc)*. 2020;154:338–343.**

## ANEXOS:

### ANEXO 1: Hoja de recogida de datos.

<b>Número Historia</b>		<b>Embolia pulmonar</b>	<table border="1"><tr><td>Si</td><td>No</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	Si	No		
Si	No						
<b>NUHSA</b>							
<b>Nombre</b>							
<b>Sexo</b>	<b>Lugar petición</b>						
<b>Fecha nacimiento</b>							
<b>Fecha episodio</b>							
<b>Indice de Comorbilidad de Charlson</b>		<b>Edad</b>	<input type="text"/>				
Edad del enfermo: <input type="text"/>		<b>Ddimero</b>	<input type="text"/>				
Infarto de miocardio: <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardiaca congestiva: <input type="checkbox"/> Enfermedad vascular periférica: <input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular: <input type="checkbox"/> Demencia: <input type="checkbox"/> Enfermedad Pulmonar Crónica: <input type="checkbox"/> Patología del tejido Conectivo: <input type="checkbox"/> Enfermedad ulcerosa: <input type="checkbox"/> Patología hepática ligera: <input type="checkbox"/> Patología hepática moderada o grave: <input type="checkbox"/> Diabetes: <input type="checkbox"/> Diabetes con lesión orgánica: <input type="checkbox"/> Hemiplejía: <input type="checkbox"/> Patología renal (moderada o grave): <input type="checkbox"/> Neoplasias: <input type="checkbox"/> Leucemias: <input type="checkbox"/> Linfomas malignos: <input type="checkbox"/> Metástasis Sólida: <input type="checkbox"/> SIDA: <input type="checkbox"/>		<b>PCR</b>	<input type="text"/>				
		<b>TnT</b>	<input type="text"/>				
		<b>Creat</b>	<input type="text"/>				
		<b>CKD-EPI</b>	<input type="text"/>				
		<b>ProBNP</b>	<input type="text"/>				
		<b>Oncológico</b>	<input type="text"/>				
		<b>AP de ETEV</b>	<input type="text"/>				
<b>Geneva Score Revisado para el Tromboembolismo Pulmonar</b>		<b>Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) Simplificado</b>					
Igual o mayor de 65 años: <input type="checkbox"/>	Edad > 80 años: <input type="checkbox"/>						
TEP o TVP previos: <input type="checkbox"/>	Historia de Cáncer: <input type="checkbox"/>						
Cirugía o Fractura de menos de un mes: <input type="checkbox"/>	Historia de Enf. Cardiovascular Crónica: <input type="checkbox"/>						
Malignidad: <input type="checkbox"/>	Frecuencia Cardiaca igual o mayor que 110: <input type="checkbox"/>						
Dolor unilateral en Extremidad Inferior: <input type="checkbox"/>	Presión Arterial Sistólica < 100 mm Hg: <input type="checkbox"/>						
Hemoptisis: <input type="checkbox"/>	Saturación Oxígeno < 90%: <input type="checkbox"/>						
Frecuencia cardiaca 75 a 94: <input type="checkbox"/>	El paciente no tiene ninguno de ellos: <input type="checkbox"/>						
Frecuencia cardiaca 95 o mayor: <input type="checkbox"/>							
Dolor a la palpación profunda de la pierna, y edema unilateral: <input type="checkbox"/>							
<b>Escala de Wells para el Tromboembolismo Pulmonar</b>		<b>Anticoagulado</b>	<table border="1"><tr><td>Si</td><td>No</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	Si	No		
Si	No						
Signos o síntomas de Trombosis Venosa Profunda: <input type="checkbox"/>							
Otros diagnósticos son menos probables que TEP: <input type="checkbox"/>							
Frecuencia Cardiaca mayor o igual que 100: <input type="checkbox"/>							
Inmovilización > 3 días o Cirugía en las últimas 4 semanas: <input type="checkbox"/>							
Diagnóstico previo objetivo de TEP o TVP: <input type="checkbox"/>							
Hemoptisis: <input type="checkbox"/>							
Enf. Neoplásica en tratamiento en los últimos 8 meses, o cuidados paliativos: <input type="checkbox"/>		<b>ETEVI seguim 3 M</b>	<table border="1"><tr><td>Si</td><td>No</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	Si	No		
Si	No						



## ANEXO 2: Índice de comorbilidad de Charlson.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PUNTUACIÓN
<b>Edad del enfermo</b>	
0-49	0
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5
<b>Infarto de miocardio:</b> Debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o electrocardiograma.	1
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva:</b> Debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física así como respuesta favorable al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que están tomando éstos tratamientos, en los que no se pudo constatar que hubiera mejoría clínica de los síntomas y/o signos no se incluirán como tales.	1
<b>Enfermedad vascular periférica:</b> Con claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácico y/o abdominal) de más de 6 cms. de diámetro.	1
<b>Enfermedad cerebrovascular:</b> Pacientes con AVC con mínimas secuelas o AITs.	1
<b>Demencia:</b> Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.	1
<b>Enfermedad pulmonar crónica:</b> Debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en la exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y ASMA.	1
<b>Patología del tejido conectivo:</b> Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.	1
<b>Enfermedad ulcerosa:</b> Incluye aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlcera.	1
<b>Patología hepática ligera:</b> Sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
<b>Patología hepática moderada-grave:</b> Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).	3
<b>Diabetes:</b> Incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías; no se incluirán los tratados únicamente con dieta.	1
<b>Diabetes con lesión orgánica:</b> Evidencia de retinopatía, arteriopatía o neuropatía. Se incluyen también antecedentes de cetoacidosis y descompensación hiperosmolar.	2
<b>Hemiplejia:</b> Evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición.	2
<b>Patología renal (moderada o grave):</b> Incluye pacientes en diálisis o bien con creatinina > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida o mantenida.	2
<b>Neoplasias:</b> Incluye pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas.	2
<b>Leucemias:</b> Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.	2
<b>Linfomas malignos:</b> Incluye todos los linfomas, Waldenstrom y mieloma.	2
<b>Metástasis sólida:</b> Tumor o neoplasia sólida con metástasis.	6
<b>SIDA:</b> SIDA definido, no incluye seropositivos asintomáticos.	6

AIT: accidente isquémico transitorio, AVC: accidente vascular cerebral, cm: centímetros, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mg/dl: miligramos por decilitro



## ANEXO 3: Certificado de Comité de Ética.

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación  
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

### DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª. Jose Salas Turrents como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ANALISIS DE EFICACIA DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE EMBOLIA PULMONAR EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN UN HOSPITAL REGIONAL  
Protocolo, Versión: V1  
HIP, Versión: v.1  
CI, Versión: v.1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en SEVILLA a 29/11/2017

D/Dª. Jose Salas Turrents, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



Código Seguro De Verificación:	d18a25c0fcb034aafeb4a1b50aeb99cb7308f1e2	Fecha:	29/11/2017	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Jose Salas Turrents			
Url De Verificación	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeetica/html/ayuda/verificafirmaDocumento.faces/code/d18a25c0fcb034aafeb4a1b50aeb99cb7308f1e2">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeetica/html/ayuda/verificafirmaDocumento.faces/code/d18a25c0fcb034aafeb4a1b50aeb99cb7308f1e2</a>	Página	1/2	

**CERTIFICA**

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 02/11/2017 y recogida en acta 12/2017 la propuesta del/da la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ANALISIS DE EFICACIA DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE EMBOLIA PULMONAR EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN UN HOSPITAL REGIONAL  
 Protocolo, Versión: V1  
 HIP, Versión: v.1  
 CI, Versión: v.1

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

- President/a**  
 D.º. Victor Sánchez Mergalet
- Vicepresident/a**  
 D.º. Dolores Jiménez Hernández
- Secretario/a**  
 D.º. Jose Sales Turrenta
- Vocales**  
 D.º. Enrique Calderón Sandubete  
 D.º. Francisco Javier Bautista Paloma  
 D.º. Gabriel Ramírez Soto  
 D.º. Carlos García Pérez  
 D.º. Cristina Pichardo Guerrero  
 D.º. Javier Vitorica Fernandez  
 D.º. Juan Carlos Gomez Rosado  
 D.º. Clara María Rosso Fernández  
 D.º. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA  
 D.º. Luis Lopez Rodríguez  
 D.º. Enrique de Álava Casado  
 D.º. EVA MARIA DELGADO CUESTA  
 D.º. ANGELA CEJUDO LOPEZ  
 D.º. M LORENA LOPEZ CERERO  
 D.º. Amancio Carrero Moya  
 D.º. Regina Santa Benavente Cantalejo  
 D.º. ANTONIO PÉREZ PÉREZ

Que dicho Comité, está constituido y actua de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en SEVILLA a 29/11/2017



<b>Código Seguro De Verificación:</b>	d18a25c0fcb034aeFeb4a1b60aeb99cb7308f1e2	<b>Fecha:</b>	29/11/2017	
<b>Normativa:</b>	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
<b>Firmado Por:</b>	Jose Sales Turrenta			
<b>Url De Verificación:</b>	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeticca/html/ayuda/verifica?P1rmaDocumento.iface/codigo/d18a25c0fcb034aeFeb4a1b60aeb99cb7308f1e2">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeticca/html/ayuda/verifica?P1rmaDocumento.iface/codigo/d18a25c0fcb034aeFeb4a1b60aeb99cb7308f1e2</a>	<b>Página:</b>	2/2	

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363–71.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340–7.
3. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides S V., et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522–9.
4. De Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J.* 2014;44(4):942–50.
5. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A BM. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):399–405.
6. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS CJ. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):539–46.
7. Barco S, Woersching AL, Spyropoulos AC, Piovella F MC. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):800–8.
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM SM. Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756–64.
9. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism Analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162–70.

10. Agarwal S, Clark D 3rd, Sud K, Jaber WA, Cho L M V. Gender Disparities in Outcomes and Resource Utilization for Acute Pulmonary Embolism Hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2015;116(8):1270–6.
11. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):157–64.
12. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J [Internet].* 2018;51(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00445-2018>
13. Breitegger A. Article 19: Protection of medical units and establishments. *Comment First Geneva Conv Conv Amelior Cond Wounded Sick Armed Forces F.* 2016;171(9):629–45.
14. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997–1005.
15. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165–71.
16. Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. *J Am Med Assoc.* 2006;295(2):172–9.
17. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315–52.
18. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;371(9621):1343–52.
19. Uresandi F, Jiménez D. Actualización del Consenso nacional sobre el diagnóstico,

- estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(2):61–2.
20. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;57(6):700–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.071>
  21. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):864–71.
  22. Smita Patel, Ella A. Kazerooni PNC. Pulmonary Embolism: Optimization of Small Pulmonary Artery Visualization at Multi-Detector Row CT. *Radiology*. 2003;227(2):455–60.
  23. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J R-J, M. Peripheral Pulmonary Arteries: How Far in the Lung Does Multi-Detector Row Spiral CT Allow Analysis? *Radiology*. 2001;219(3):629–36.
  24. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. 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(8):1716–22.
  25. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., and Tim W. New England Journal NFL.pdf. *N Engl J Med*. 2003;1695–702.
  26. Tilve-Gómez A, Rodríguez-Fernández P, Trillo-Fandiño L, Plasencia-Martínez JM. Técnicas de imagen diagnósticas empleadas en la presentación aguda de la enfermedad tromboembólica venosa. *Radiología*. 2017;59(4):329–42.
  27. Lekerika N, Arana-Arri E, García Montero A, García L, Gómez A, Carreras M. Probabilidad clínica de tromboembolismo pulmonar: Beneficio diagnóstico de las escalas de predicción y de los dímeros D. *Emergencias*. 2014;26(4):243–50.

28. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2004;
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and D-Dimer [Internet]. 2001. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
30. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416–20.
31. Wicki J, Perneger T V., Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: A simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):92–7.
32. Iles S, Hodges AM, Darley JR, Frampton C, Epton M, Beckert LEL, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 2003;96(3):211–5.
33. 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(19):2131–6.
34. Miniati Author M, Monti Author S, Bottai Author M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* [Internet]. 2003;114(3):173–9. Available from: <http://kipublications.ki.se/Default.aspx?queryparsed=id:19069198>
35. Miniati M, Bottai M, Monti S, Salvadori M, Serasini L, Passera M. Simple and accurate prediction of the clinical probability of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):290–4.
36. Van der Hulle T FA et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289 – 297.

37. Righini M, Goehring C, Bounameaux H et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109:357–61.
38. Righini M, Le Gal G, De Lucia S et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95:715-9.
39. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1239–42.
40. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13(6):1365–70.
41. 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(1):150–2.
42. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276–315.
43. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(11):1117–24.
44. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1059–71.
45. Bates S. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):673–82.
46. Duboscq C, Ceresetto J, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Saavedra J, et al. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Hematología.* 2018;22(1):55–65.
47. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis

- G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D BH. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004;116(5):291–9.
48. Turpie AGG, Siegel MD, Perrier A, Roy PM, Meyer G, Goldhaber SZ. Multidetector-row computed tomography in suspected Pulmonary embolism (multiple letters) [3]. *N Engl J Med.* 2005;353(6):630–1.
49. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA LGG. 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(5):886–92.
50. Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1869–77.
51. López Márquez R MCS. Rendimiento diagnóstico de los modelos de predicción clínica de embolismo pulmonar [Internet]. Sevilla Agencia Evaluación Tecnol Sanit. 2008;(Informe 3/2008.).
52. Charlson ME, Pompei P, Ales KL MC. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
53. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM HJ. The Charlson Comorbidity Index Is Adapted to Predict Costs of Chronic Disease in Primary Care Patients. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(12):1234–40.
54. Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Guía PRETEMED 2007 guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. 2007.
55. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1247–55.
56. Penaloza A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D BC,



- Marjanovic NS, Bouget J, Moustafa F, Trinh-Duc A, Le Gall C, Insaad L C, JM, Gable B, Girard P, Sanchez O, Schmidt J, Le Gal G, Meyer G, Delvau N R, PM. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e615-21.
57. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA F-P AL, Charpentier S, Dumas F, Baarir N, Truchot J, Desmettre T TK, Beaune S, Leleu A, Khellaf M, Wargon M, Bloom B, Rousseau A, Simon T R, B GP. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(2):559–66.
  58. Stein PD HJ. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997;112(4):974–9.
  59. García-Gómez LC, Castilla-Guerra L, de la Vega-Sánchez J, Olmo-Montes FJ, Colmenero-Camacho MÁ. Usefulness of predictive models of pulmonary embolism: Experience in real-world clinical practice in a regional hospital. *Med Clínica (English Ed [Internet].* 2020;154(9):338–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2019.06.024>
  60. García Gómez LC, Castilla Guerra L, Gandullo Moro M, Cano Alba R, Paniagua García M, Colmenero Camacho M. Pulmonary embolism in very elderly patients. A diagnostic challenge. *Rev Clin Esp [Internet].* 2019;219(6):310–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.09.016>
  61. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1524–31.
  62. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V., et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4186–95.
  63. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary

- embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2105–8.
64. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* [Internet]. 1996;109(1):78–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.109.1.78>
65. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(SUPPL. 23):4–8.
66. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1200–8.