

Avances en la estrategia diagnóstica de la tromboembolia pulmonar

F. Uresandi

Unidad de Patología Respiratoria. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

Diagnosticar la tromboembolia pulmonar (TEP) siempre ha sido una misión difícil para los médicos. De hecho, es una de las enfermedades que más se diagnostica en la autopsia sin haber sido sospechada previamente¹ y, a la vez, una a la que más diagnósticos empíricos y tratamientos innecesarios se le atribuyen², lo que conlleva riesgo de complicaciones hemorrágicas³. Por añadidura, por su incidencia elevada⁴, es una situación clínica a la que nos tenemos que enfrentar con gran frecuencia.

Paradójicamente, la TEP tiene a su disposición una prueba de certeza, la arteriografía pulmonar. El problema, desde siempre, ha radicado, por una parte, en su falta de disponibilidad como test de rutina y, por otra, en sus complicaciones (el 0,5% de muertes y el 1% de complicaciones graves)⁵. A lo largo de los años con la estrategia diagnóstica de la TEP se ha procurado utilizar pruebas, lo más sensibles y específicas posibles, que permitieran reducir al mínimo el porcentaje de pacientes sin diagnóstico de seguridad, candidatos inexcusables a la arteriografía. En la práctica diaria, ésta no se hace⁶ y estos pacientes se convierten, en la mayoría de nuestros hospitales, en sujetos sometidos a decisiones terapéuticas empíricas.

En 1992 Remy-Jardin et al⁷ publican el primer estudio sobre un nueva técnica, la tomografía computarizada (TC) helicoidal, altamente sensible (100%) y específica (96%) en el diagnóstico de la TEP. Estos resultados y las características de la técnica, incruenta, que requiere un tiempo de ejecución inferior a 30 s y capaz de ver al mismo tiempo el resto de las estructuras de la caja torácica, despertó unas enormes expectativas. De momento no disponemos de estudios de alto nivel de evidencia⁸, pero está pendiente de publicación un estudio multicéntrico europeo⁹ sobre 761 pacientes, que en una comunicación preliminar refiere una sensibilidad del 88% y una especificidad del 94%, y otro americano en el que participan los hospitales que realizaron el estudio

PIOPED. En la actualidad, asistimos al debate sobre el papel de la TC y sobre si debe ser colocada en el primer escalón del algoritmo diagnóstico de la TEP sustituyendo a la gammagrafía, pero, ¿con qué evidencias contamos?

Desde 1992 se han publicado varios estudios de nivel de evidencia 2, motivo de dos recientes metaanálisis^{10,11}. Una primera lectura resulta demoledora. En el primero, Mullins et al¹⁰ recogen 11 estudios prospectivos publicados hasta julio de 1998. Las diferencias en la metodología y en las características de la población estudiada no permiten extraer conclusiones definitivas. No obstante, si se analiza individualmente cada estudio en referencia al tamaño de los vasos arteriales contrastados con la arteriografía se pueden establecer dos grupos, el de los llamados vasos centrales, que incluye las ramas principales, interlobares, lobares y segmentarias, y un segundo grupo correspondiente a vasos subsegmentarios. Para los centrales, la sensibilidad varía entre el 67 y el 100%, si bien, en ocho de los nueve estudios en que pudo hacerse este análisis la sensibilidad fue del 83 al 89% en tres de ellos y del 92 al 100% en los otros cinco; la especificidad osciló entre el 92 y el 100%. Para vasos subsegmentarios, el número de pacientes incluidos en el total de los seis estudios en que fueron valorados fue de 17, resultando una sensibilidad del 29%. En el segundo metaanálisis, Rathbun et al¹¹ evalúan 15 estudios publicados hasta octubre de 1999. Respecto al anterior añaden otros cuatro, de los que sólo en dos se analiza la sensibilidad y especificidad; en el primero la sensibilidad hasta vasos segmentarios inclusive fue del 60% y la especificidad, del 81%, y en el segundo del 92 y el 88%, respectivamente.

Por tanto, se puede extraer que en estudios de nivel de evidencia 2 la sensibilidad y especificidad de la TC dependen del tamaño y de la proximidad de la arteria afectada, que, en la mayoría de los trabajos, los resultados hasta los vasos segmentarios incluidos son más que satisfactorios y que la TC no es válida para vasos subsegmentarios. Entonces, ¿cuántas TEP se escapan a la TC? Desde luego todas aquellas que afecten exclusivamente a ramas subsegmentarias. En el estudio PIOPED (755 arteriografías) fue únicamente el 6%, siendo el 1% cuando la gammagrafía era de alta probabilidad y el 17% si era de baja¹². En realidad, no conocemos el sig-

Correspondencia: Dr. F. Uresandi.
Unidad de Patología Respiratoria. Hospital de Cruces.
48903 Baracaldo. Vizcaya.
Tel.: 94 600 65 10. Fax: 94 600 65 41.
Correo electrónico: fern2148 separ.es

Recibido: 7-4-2000; aceptado para su publicación: 25-4-2000.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 361-364)

nificado clínico de este tipo de TEP, aunque *a priori* no parece que se deban despreciar en pacientes con mala reserva funcional cardiorrespiratoria. Ahora bien, la arteriografía también presenta dudas en ramas de este calibre; en el estudio PIOPED, el acuerdo interobservador fue del 66% en ramas subsegmentarias¹³. Por tanto, en este pequeño grupo de TEP nos encontraremos casi siempre sin seguridad en el diagnóstico. Una forma de aclarar la significación clínica de las TC negativas son los estudios de seguimiento sin tratamiento anticoagulante, pero no disponemos de estudios prospectivos que validen la TC negativa; en dos trabajos retrospectivos, el valor predictivo negativo fue del 99 y del 100%^{14,15}.

Respecto a la variabilidad interobservador, no es posible ser concluyente a luz de los estudios realizados. No obstante, el estudio multicéntrico europeo⁹ ha referido un resultado preliminar muy aceptable; kappa de 0,72 (rango, 0,61-0,85).

Pocos estudios han sido diseñados para comparar la TC con la gammagrafía como primer test en el diagnóstico de la TEP. En los analizados, la TC ha sido significativamente más sensible y específica^{16,17}.

Ante esta falta de estudios concluyentes esperamos con expectación los resultados de los dos grandes estudios, europeo y americano, pero entre tanto, ¿qué hacer? Rathbun et al¹¹, autores del más reciente metaanálisis, proponen reservar la TC para pacientes seleccionados en un escalón final del algoritmo. Sin embargo, existen en nuestro país hospitales de características y dotación de medios diagnósticos diferentes, por lo que las decisiones no pueden ser exportables de unos a otros. Por ejemplo, a los de tamaño medio e incluso a algunos hospitales pequeños, se les está dotando de un medio diagnóstico polivalente, como es la TC, probablemente en aras a los criterios de eficiencia y exigencia de calidad que este aparato es capaz de ofrecer. Desde hace años, estos hospitales, para realizar una gammagrafía pulmonar, trasladan en ambulancia a sus pacientes con sospecha de TEP al hospital de referencia. En el mejor de los casos, los que disponen de ecografía Doppler de miembros inferiores pueden evitar el viaje en un porcentaje nunca superior al 50%. En estas circunstancias, sería poco razonable no utilizar la TC como test de rutina en el primer escalón del algoritmo diagnóstico de la TEP.

En los hospitales de referencia y en todos aquellos que disponen tanto de gammagrafía como de ecografía Doppler y de TC, ¿cuál es el papel de la TC en el algoritmo diagnóstico?, ¿es el momento de sustituir a la gammagrafía en el primer escalón? La respuesta parece fácil, hay que esperar a los estudios de nivel de evidencia 1 y de coste-efectividad, pero quizás si analizamos la rentabilidad de lo que estamos haciendo, es decir, de la estrategia vigente, dudemos y probablemente cambiemos la respuesta.

Hasta ahora, el diagnóstico de confirmación se ha basado en la gammagrafía pulmonar y en las pruebas del territorio venoso profundo de las extremidades inferiores, que en nuestro medio, básicamente, es la ecografía Doppler. Durante años hemos tenido que manejar estas herramientas sin suficiente nivel de evidencia. Hasta el

año 1990 no se publicó el primer estudio de nivel 1 sobre la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía pulmonar¹⁸. Los resultados fueron desalentadores, sólo el 41% de las TEP disponían gammagrafía de alta probabilidad. Sumando las gammagrafías normales y las patológicas, tras concordarlas con el grado de sospecha clínica, únicamente fue posible diagnosticar o excluir la TEP con seguridad en el 28% de todos los pacientes que consultaron por sospecha de TEP. En cambio, en otro estudio, PISA-PED¹⁹ (390 arteriografías), dirigido por la Universidad de Pisa, en el que sólo se utilizó la gammagrafía de perfusión, con criterios de interpretación diferentes al PIOPED, el diagnóstico de TEP se alcanzó en el 76% de las gammagrafías anormales. Es cierto que en la práctica clínica los resultados pueden variar en función de la prevalencia de la enfermedad, de las características de la población atendida (en el PIOPED, en el 14% se obtuvo gammagrafía normal frente al 25% en el PISA-PED) y de la sensibilización y experiencia de los médicos de cada Hospital. No obstante, salvo en el PISA-PED, la contribución de la gammagrafía a la confirmación o a la exclusión de la TEP en el seno de otras estrategias diagnósticas ha oscilado entre el 34 y 48%, resultando no concluyente entre el 76 y el 85% de las gammagrafías patológicas²⁰⁻²². En un subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se obtuvieron sólo un 5% de gammagrafías de alta probabilidad y un 5% normales, quedando un 90% sin resultado concluyente²³. Por tanto, es muy probable que en la mayoría de los hospitales tras la gammagrafía aproximadamente en 2 de cada 3 pacientes se siga sin resolver la duda diagnóstica.

La introducción en los algoritmos de métodos diagnósticos de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores se basó en el concepto de que la TEP es una complicación de la trombosis venosa profunda fundamentalmente de las extremidades inferiores²⁴ y de que el tratamiento es el mismo. Supuso un avance en el objetivo de reducir el porcentaje de pacientes candidatos a la arteriografía y, hoy día, forman parte del algoritmo "oficial"^{25,26}. Utilizando la ecografía Doppler en pacientes con gammagrafía no concluyente en el estudio de Turkstra et al²⁷ se evitó otro 9% de arteriografías. Stein et al²⁸ demuestran, en pacientes procedentes del estudio PIOPED con aceptable reserva funcional cardiorrespiratoria, que realizando pletismografía seriada a aquellos pacientes con gammagrafía no concluyente se resuelve la decisión terapéutica con seguridad en el 71%. Otros tests, como los dímeros D, pueden ser válidos para excluir la TEP en pacientes con baja sospecha clínica y en aquellos con gammagrafía no concluyente²⁹; quizás la existencia de una gran diversidad de métodos dificulte la realización de más estudios que puedan establecer su papel. Wells et al²¹ combinaron gammagrafía, ecografía Doppler seriada y un determinado modelo clínico, concluyendo que únicamente el 4% de pacientes quedaban como candidatos a arteriografía; sin embargo, como los propios autores señalan, reproducir los modelos clínicos de los ensayos encierra grandes dificultades; en su mayoría han sido utilizados por expertos en la enfermedad tromboembólica venosa y después no son fácilmente

exportables a todos los médicos. El grupo del Hospital Universitario de Ginebra evalúa una estrategia que combina probabilidad clínica, dímeros D, gammagrafía y ecografía Doppler en dos estudios: el primero de pacientes ingresados y el segundo de ambulatorios, requiriendo finalmente arteriografía el 39 y 5%, respectivamente^{30,31}.

El mensaje que transmite tanto esfuerzo es que en cada hospital es necesario valorar la rentabilidad que se puede obtener con cada técnica o con la combinación de varias de ellas. Así mismo, del conjunto de la bibliografía, se puede extraer que en el mejor de los casos seremos capaces de asegurar el diagnóstico o la actitud terapéutica en 2 de cada 3 pacientes, siendo aproximadamente un tercio de ellos candidatos a la arteriografía o, lo que es más probable, al empirismo.

En definitiva, en hospitales de referencia, tenemos, por un lado, avalados por estudios de alto nivel de evidencia, pruebas incruentas que, en general, ofrecen una rentabilidad limitada y, por el otro, un nuevo test, también incruento, la TC, que sin más combinaciones parece ser más sensible y específico que el algoritmo vigente. No parece aventurado apostar decididamente por este último. Un análisis de coste-efectividad hecho por un grupo holandés avala, en su medio, la TC frente a otras estrategias³².

Ya están en el mercado y, en muchos de nuestros hospitales, TC con mejoras técnicas que reducen, si cabe, el tiempo de realización de la prueba y definen con más precisión la imagen. Se están realizando pequeños estudios con otro tipo de TC, de haz de electrones, obteniendo resultados más válidos para arterias periféricas que la TC helicoidal³³. Otras pruebas, como la resonancia magnética, igualmente en continuo desarrollo, con modelos que permiten una rápida ejecución en la búsqueda de la TEP, parece ser una técnica atrayente que, además, evita la radiación de la TC³⁴.

Estamos asistiendo, como en tantos órdenes de la vida, a un desarrollo acelerado de la tecnología. Es necesario que consigamos que la evidencia científica camine paralela para sustentar y aprovechar al máximo los avances. Sin duda, es un desafío apasionante.

BIBLIOGRAFÍA

- Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1425-1426.
- Battle RM, Pathak D, Humble CG, Key CR, Vanatta PR, Hill RB et al. Factors influencing discrepancies between pre-mortem and post-mortem diagnosis. *JAMA* 1987; 258: 339-344.
- Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108 (Supl): 276-290.
- Linblad B, Sternby WH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 1991; 302: 709-711.
- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
- Burkill GP, Bell JR, Padley SP. Survey on the use of pulmonary scintigraphy, spiral CT and conventional pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism in the British Isles. *Clin Radiol* 1999; 54: 807-810.
- Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-bread-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-387.
- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425.
- Herold CJ, Remy-Jardin M, Grenier PA, Remy J, Verschakelen JA, Prokop M et al. Prospective evaluation of pulmonary embolism: initial results of the European Multicenter Trial (ESTIPEP) [resumen]. *Radiology* 1998; 209 (Supl): 299.
- Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 293-298.
- Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227-232.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* 1997; 111: 1246-1248.
- Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-691.
- Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR* 1999; 172: 1627-1631.
- Lomis NN, Yoon HC, Moran AG, Miller FJ. Clinical outcomes of patients after a negative spiral CT pulmonary arteriogram in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 707-712.
- Mayo JR, Remy Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hussein C et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
- Cross JJ, Kemp PM, Walsh CG, Flower CD, Dixon AK. A randomized trial of spiral CT and ventilation perfusion scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998; 53: 177-182.
- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
- Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Rocco G, Formichi B, Prediletto R et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-1393.
- Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 289-297.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
- Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, De Moerloose P, Slosman D, Didier D et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-536.
- Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 17-22.
- Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-908.
- Ruiz Manzano J, Alberich P, Blanquer J, Cabezudo MA, Capelastegui A, De Gregorio MA et al. Grupo de trabajo TEP de la SE-

- PAR. Estrategia diagnóstica en la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 242-245.
26. American Thoracic Society. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-1066.
 27. Turkstra F, Kuijjer PMM, Van Beek EJR, Brandjes DPM, Ten Cate JW, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775-781.
 28. Stein PD, Hull RD, Pineo G. Strategy that includes serial noninvasive leg tests for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIOPED. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2101-2104.
 29. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-Dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-1011.
 30. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman DO, Didier D et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365-1370.
 31. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 16: 190-195.
 32. Van Erkel AR, Van Rossum AB, Bloem JL, Kievit J, Pattynama PMT. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996; 201: 29-36.
 33. Schoepf UJ, Helmberger T, Holzkecht N, Bruening RD, Aydemir S, Becker CR et al. Segmental and subsegmental pulmonary arteries: evaluation with electron-beam versus spiral CT. *Radiology* 2000; 214: 433-439.
 34. Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997; 336: 1422-1427.