



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

Tesis Doctoral

Orientación Diagnóstica de la Trombosis Venosa Profunda en
la Atención Primaria. Estudio de Coste-efectividad

Autora

Eva M Fuentes Camps

Directores

Dr. Manel Monreal Bosch

Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2015

A mis padres por enseñarme los valores importantes de la vida y darme todo lo que soy como persona.

A Sergi, por su paciencia, por su comprensión, por su amor, por ser tal como es.

A mis hijas, Andrea, Sara e Irene, lo mejor que me ha pasado en la vida. Lo que más quiero.

1. AGRADECIMIENTOS

Doy las gracias a mis directores, el Dr. Manel Monreal Bosch y el Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez.

Agradezco también al Dr. José Román Escudero el permitirme realizar este trabajo de investigación en el servicio de Cirugía Vascul y Endovascular del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y a todos los médicos adjuntos y residentes que colaboraron para poder llevar a cabo el trabajo de campo, en especial a la Dra. Sara Hmimina.

Gracias a mis compañeros de Atención Primaria, por su apoyo durante estos años y a la Gerencia del *Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat*, del *Institut Català de la Salut*, por la concesión de una ayuda a la investigación. Al personal de la *Unitat de Suport a la Recerca d'Atenció Primària* de Barcelona por facilitarme su soporte y recursos.

Un agradecimiento especial, al Dr. José Luis del Val García por su inestimable ayuda y dedicación.

2. ÍNDICE

1.	AGRADECIMIENTOS.....	5
2.	ÍNDICE.....	7
3.	LISTADO DE TABLAS	11
4.	LISTADO DE FIGURAS	13
5.	RESUMEN	15
6.	ABSTRACT	17
7.	INTRODUCCIÓN.....	19
	7.1 Enfermedad Tromboembólica: Concepto y Epidemiología.	19
	7.2 Fisiopatología de la TVP	23
	7.3 Factores de Riesgo	24
	7.4 Clínica de la TVP	27
	7.5 Diagnóstico Diferencial de la TVP.....	28
	7.6 Diagnóstico de la TVP	30
	7.6.1 Escalas de Probabilidad Clínica	30
	7.6.2 Dímero-D	34
	7.6.3 Ecografía Doppler	35
	7.6.4 Flebografía.....	36
	7.6.5 Otras pruebas de imagen	37
	7.6.6 Algoritmos diagnósticos	37
	7.7 Tratamiento de la TVP.....	44
	7.7.1 Tratamiento inicial	45
	7.7.2 Tratamiento a largo plazo	46
	7.7.3 Tratamiento extendido	47
	7.7.4 Otros aspectos del tratamiento	48
	7.8 Costes	50
8.	JUSTIFICACIÓN.....	53
9.	HIPÓTESIS	55
10.	OBJETIVOS	57
	10.1 Principal.....	57
	10.2 Secundarios	57

11.	MATERIAL Y MÉTODOS	59
11.1	Diseño del estudio.....	59
11.1.1	Ámbito del estudio	59
11.2	Población de estudio.....	60
11.2.1	Criterios de inclusión.....	60
11.2.2	Criterios de exclusión	60
11.3	Muestra	61
11.3.1	Tamaño muestral	61
11.3.2	Muestreo.....	61
11.3.3	Recogida de datos	61
11.4	Reclutamiento de participantes.....	61
11.5	Análisis de costes	65
11.6	Análisis estadístico	66
11.7	Financiación.....	68
11.8	Consideraciones éticas y Conflicto de intereses	69
	Conflicto de intereses.....	69
12.	RESULTADOS	71
12.1	Reclutamiento y diagrama de flujo de pacientes.....	71
12.2	Variables descriptivas y del análisis bivariante	72
12.3	Análisis multivariante.....	78
12.4	Motivos de consulta y diagnósticos diferenciales.....	79
12.5	Algoritmo de Wells y escala de probabilidad clínica de Oudega	81
12.6	Resultados según las ramas diagnósticas	83
12.7	Resultados de costes.....	89
13.	DISCUSIÓN.....	91
13.1	Prevalencia y Género	91
13.2	Estilos de Vida y Comorbilidades asociadas.....	91
13.3	Variables de las escalas de Probabilidad Clínica	93
13.4	Motivo de consulta y Diagnóstico alternativo	94
13.5	Validez del algoritmo de Wells y de la escala de probabilidad clínica de Oudega.....	95
13.6	Análisis de Costes	98
13.7	Líneas Futuras de Investigación	99
13.8	Limitaciones y Fortalezas	100
13.9	Conclusiones.....	101

14.	BIBLIOGRAFÍA.....	103
15.	ANEXOS	119
	Anexo I. Cuaderno de Recogida de Datos	119
	Anexo II. Consentimiento Informado.....	127
	Anexo III. Dímero-D.....	131
	Anexo IV. Informes del CEIC.....	135
	Anexo V. Becas XB.....	137
	Anexo VI. Artículo Angiología.....	139
	Anexo VII. Artículo Atención Primaria.....	147

3. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Escala de probabilidad clínica de TVP de Wells.	32
Tabla 2. Escala de probabilidad clínica de TVP de Oudega.	33
Tabla 3. Variables descriptivas de la muestra del estudio.	72
Tabla 4. Características clínicas y comorbilidad asociada de la población atendida por sospecha de trombosis venosa profunda.....	74
Tabla 5. Características de la población atendida por sospecha de TVP (variables antropométricas y de estilos de vida).	75
Tabla 6. Distribución de los distintos ítems incluidos en las escalas de probabilidad clínica.....	77
Tabla 7. Análisis multivariado con el modelo escogido por regresión logística.....	78
Tabla 8. Validez diagnóstica del algoritmo de Wells y de la escala de probabilidad clínica de Oudega.	81
Tabla 9. Derivaciones al hospital según las ramas diagnósticas.	83
Tabla 10. Derivaciones al Hospital: concordancia entre el algoritmo de Wells y la escala de Oudega.....	83
Tabla 11. Simulación de los costes por persona derivada al servicio de urgencias con sospecha de trombosis venosa profunda, dependiendo de si se aplicasen o no las distintos algoritmos diagnósticos.....	89
Tabla 12. Diferencia de costes por paciente según las distintas escalas en relación a la práctica actual.	90

4. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de Wells (escala de Wells, dímero-D y ecografía doppler).	38
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de Wells dicotómico.....	39
Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la TVP en la probabilidad pre-test baja.....	40
Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la TVP en la probabilidad pre-test moderada.....	41
Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la TVP en la probabilidad pre-test alta.	42
Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la realización de ecografía completa.	43
Figura 7. “Àrea Integral de Salut Dreta” (AIS) de la ciudad de Barcelona.....	59
Figura 8. Reclutamiento de pacientes del estudio.	64
Figura 9. Diagrama de flujo de los participantes.....	71
Figura 10. Distribución de signos y síntomas referidos por los médicos de Atención Primaria en las derivaciones al hospital de los pacientes con sospecha de TVP.	79
Figura 11. Diagnósticos alternativos obtenidos en los pacientes en los que no se confirmó la TVP.	80
Figura 12. Curvas ROC de las escalas de probabilidad clínica de Wells y Oudega.....	82
Figura 13. Algoritmo de Wells: subgrupos según probabilidad pre-test, derivaciones al hospital y confirmación diagnóstica de TVP.....	84
Figura 14. Algoritmo de Wells (derivación y confirmación diagnóstica)	85
Figura 15. Escala de Oudega: según subgrupos de probabilidad pre-test, derivaciones al hospital y confirmación diagnóstica de TVP.....	86
Figura 16. Comparación entre el algoritmo de Wells y la escala de Oudega: derivaciones al hospital y confirmación diagnóstica de TVP.	87

Figura 17. Árbol de decisión 88

5. RESUMEN

Introducción: El diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) es complejo debido a la inespecificidad de los signos y síntomas. Existen diferentes algoritmos para abordar el diagnóstico de la TVP que incluyen el uso de escalas de probabilidad clínica, la determinación del dímero-D y las pruebas de imagen. Sin embargo, actualmente la Atención Primaria (AP) no utiliza estos algoritmos, situación que obliga a derivar todos los pacientes con sospecha de TVP al hospital para descartar o confirmar el diagnóstico.

Objetivos: Determinar el algoritmo diagnóstico más coste-efectivo en los pacientes con sospecha de un primer episodio de TVP en la AP. También se desea estimar el efecto de la aplicación de algoritmos diagnósticos de TVP en el número de derivaciones realizadas desde la AP a las urgencias especializadas y determinar las variables que se asocian a un diagnóstico de confirmación de TVP.

Material y Métodos: Estudio observacional transversal de pacientes atendidos en urgencias hospitalarias, derivados desde la AP por sospecha de un primer episodio de TVP. Se analizaron tres posibles ramas diagnósticas: la rama habitual en la que se deriva sistemáticamente a todos los pacientes con sospecha de TVP al hospital; el algoritmo de Wells basado en la escala de probabilidad clínica de Wells y la determinación selectiva del dímero-D y/o ecografía doppler según precise; la rama de Oudega, que analizaba la escala de Oudega que ya incluye el dímero-D como variable. En todos los pacientes se recogieron las variables de las escalas de probabilidad clínica (Wells y Oudega), se determinó el valor del dímero-D (portátil y el del laboratorio hospitalario) y se realizó una ecografía doppler completa de extremidades inferiores. Se calcularon los costes directos imputados a cada una de las tres ramas diagnósticas analizadas. Se realizó la estadística descriptiva y analítica, univariante y multivariante, y se determinó el coste-efectividad de cada una de las tres ramas diagnósticas.

Resultados: Se reclutaron 138 pacientes. De ellos, 22 fueron excluidos por no disponer de un informe de derivación, por presentar clínica de más de 30 días, por estar anticoagulados o por presentar antecedentes de TVP previa. Se incluyeron finalmente

116 pacientes. El 61% eran mujeres y la edad media fue de 71 años (DE:13,2). De los 116 pacientes incluidos, se confirmó el diagnóstico de TVP en 22 casos (18,9%) mediante ecografía doppler completa. La presencia de dímero-D elevado se asoció con el diagnóstico de TVP. El antecedente de enfermedad del aparato locomotor y la presencia de un probable diagnóstico alternativo según el clínico se relacionaron inversamente con el diagnóstico de TVP. Las dos escalas de probabilidad clínica presentaron una sensibilidad del 100% y una especificidad igual o mayor al 40%. Utilizando la rama diagnóstica habitual se derivan el 100% de los pacientes, mientras que con el algoritmo de Wells se hubiesen derivado un 64,7% y con la escala de Oudega un 67,2%. La utilización del algoritmo de Wells o de la escala de Oudega supondría una disminución de costes de entre 9.998,92€ y 11.299,33€ en los pacientes estudiados.

Conclusiones: La utilización de cualquiera de las dos escalas de probabilidad clínica y el dímero-D es más coste-efectiva que la opción diagnóstica actual, consistente en derivar a todos los pacientes con sospecha clínica de TVP a urgencias del hospital. La opción de utilizar la escala de Wells y su algoritmo diagnóstico es más coste-efectiva que el procedimiento diagnóstico de Oudega. Los tres algoritmos presentan una elevada sensibilidad diagnóstica. Con la aplicación de algoritmos diagnósticos, se podría descartar con seguridad el diagnóstico de TVP en uno de cada tres pacientes con sospecha de TVP atendidos en AP por esta patología.

6. ABSTRACT

Introduction: Diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) is difficult due to the unspecific signs and symptoms. There are different algorithms to handle DVT diagnosis which include the use of clinical decision rules, the D-dimer test and imaging techniques. However, at present, primary care physicians do not use these algorithms and all patients have to be referred to the hospital to confirm or to rule out DVT diagnostic.

Objectives: To determine the most cost-effective diagnostic algorithm in patients with symptoms compatible with a first DVT episode at primary care setting. To estimate the effect of the application of the DVT diagnostic algorithms on the number of referrals from primary care setting to hospital emergency rooms and to determine the items related to DVT diagnostic.

Material and Methods: Observational cross-sectional study of patients visited at hospital emergency department referred from primary care with symptoms compatible with a first DVT episode. Three diagnostic options were defined: the present option in which all patients with symptoms compatible with DVT are systematically referred to the hospital; Wells' algorithm which is based on his clinical prediction rule and the D-dimer test and/or Doppler ultrasound as needed; Oudega's option, using his scale which already includes the D-dimer as a scale item. In all patients, the clinical decision rules items (Wells and Oudega) were recorded, the D-dimer test (portable and hospital laboratory) and a lower limbs complete Doppler ultrasound were performed. Direct costs generated by the three diagnostic algorithms were calculated. A descriptive and analytic statistical analysis (univariate and multivariate) was made. The cost-effectiveness of each diagnostic option was calculated.

Results: 138 candidates were recruited and 22 patients were excluded because they did not have the referral report, they had symptoms for longer than 30 days, they were receiving anticoagulant treatment or had previous DVT antecedent. Finally 116 patients were included, 61% were women and the mean age was 71 years (SD:13.2). Of the 116 patients included, DVT was confirmed in 22 patients (18.9%) by using

complete Doppler ultrasound. The positive D-dimer was related to the DVT diagnostic. The presence of musculoskeletal disease and the suspicion of a likely alternative diagnosis, according to physicians' clinical judgment, were inversely associated with the DVT diagnosis. Both clinical decision rules showed a sensitivity of 100% and a specificity of 40% or higher. Using the present diagnostic option 100% of patients were referred to hospital. However, with Wells' algorithm 64.7% would have been referred and 67.2% with Oudega's algorithm. The diagnostic cost could have been reduced by 9.998,92€ to 11.299,33€ according to Oudega's and Wells' algorithm in all patients included.

Conclusions: The use of any of the two clinical decision rules and the D-dimer is more cost-effective than the present algorithm which is based on the referral to hospital of all patients with clinical suspicion of DVT. The option of using Wells scale and Wells' algorithm is more cost-effective than Oudega's diagnostic option. The three diagnostic algorithms analysed have a high diagnostic sensitivity. With the application of these diagnostic algorithms, one third of all referrals to hospital emergency rooms from primary care setting, could have been avoided.

7. INTRODUCCIÓN

7.1 Enfermedad Tromboembólica: Concepto y Epidemiología.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) (1). Hoy en día, esta patología representa la tercera causa de muerte cardiovascular, tras la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (2,3).

Existe una gran variabilidad en cuanto a la epidemiología de la patología tromboembólica dependiendo de los estudios consultados y de las zonas y poblaciones analizadas (3).

La incidencia anual de la ETV en la población general es aproximadamente de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes, correspondiendo aproximadamente un 37% de los casos a pacientes hospitalizados, institucionalizados o con un ingreso reciente en un hospital o en un centro socio-sanitario (4).

En un estudio realizado en Estados Unidos en el año 1999 se observó una incidencia anual de ETV de 104 por 100.000 (5). En este mismo estudio se puso de manifiesto que, de los distintos tipos de evento tromboembólico, aproximadamente dos tercios presentaban TVP y solamente un tercio presentaba manifestaciones de TEP (6). Los casos de TEP se presentan más frecuentemente con las TVP proximales que con las distales, siendo esta probabilidad de 42% y 17% respectivamente (7).

En Europa, en la ciudad sueca de Malmö, en el mismo periodo de tiempo, la incidencia anual observada fue mayor que en Estados Unidos y se situó entre 143 y 183 por 100.000 habitantes. (8) En el 2004, en un estudio que se realizó en seis países europeos se describió una incidencia anual de 148 y de 95 por 100.000 de TVP y TEP respectivamente (4).

En España, en un estudio realizado en Extremadura, se observó una incidencia de 63 casos anuales por 100.000 habitantes, atribuyéndose esta menor incidencia, en relación a la observada en otros ámbitos, a una disminución en la actividad quirúrgica del hospital durante el periodo de estudio (9). En un análisis de datos de las altas

hospitalarias de Andalucía en el periodo de 1998-2001, se observó una incidencia de 74 casos por 100.000 habitantes y año (10).

Cabe destacar que la incidencia del tromboembolismo venoso se incrementa con la edad. Así, en personas mayores de 80 años alcanza los 450 a 900 casos por 100.000 habitantes año (11). También se ha descrito que la incidencia es discretamente mayor en varones que en mujeres (3), dato en el que no coinciden todos los estudios (12). Por ejemplo, en menores de 55 años existe una mayor incidencia en mujeres asociada a los diferentes cambios hormonales sufridos en el embarazo, en el puerperio o en el tratamiento con anticonceptivos orales. Sin embargo, al aumentar la edad, la incidencia es mayor en hombres (13). Además, en los varones existe una mayor probabilidad, respecto a las mujeres, de presentar una TVP de localización proximal (14).

Por otro lado, se ha descrito una variabilidad estacional en la incidencia de la ETV, aumentando ésta en los meses de invierno y disminuyendo en los meses de verano, tanto en los pacientes con factores de riesgo asociados como en los casos idiopáticos (15). Ello se argumenta por un aumento del estasis venoso por la probable vasoconstricción producida por las bajas temperaturas invernales y por la reducción de la actividad física, debido a las condiciones meteorológicas (16). Por el contrario, la época de máxima exposición solar es la que presenta una mayor reducción de la incidencia de esta patología (17).

Asimismo, existen diferencias en la incidencia de la ETV dependiendo de la raza. Los afroamericanos y los caucásicos presentan un mayor riesgo de padecer esta patología. En cambio, los hispanos y asiáticos presentan un menor riesgo, siendo en estos últimos hasta un 70% inferior (18,19).

La trombosis venosa profunda puede conllevar una serie de complicaciones, como la embolia pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar, el síndrome post-trombótico e incluso la muerte (20,21).

El tromboembolismo pulmonar es una de las formas de manifestación de la ETV y, además, una de las complicaciones más graves de la TVP, pudiendo llegar a ser mortal.

Se caracteriza por la obstrucción de la arteria pulmonar, o alguna de sus ramas, debida a un émbolo de origen venoso. La sintomatología clínica es muy variable y poco específica, dependiendo de la extensión de la obstrucción de la arteria pulmonar. La disnea aguda, el dolor torácico y/o la hemoptisis son las principales manifestaciones clínicas (22,23). En muchos casos el TEP puede cursar de manera silente y únicamente ser diagnosticado con la realización de pruebas de imagen o, en caso de muerte, mediante una autopsia (24). Los TEP silentes se relacionan más frecuentemente con las TVP proximales que con las distales (32 y 13% respectivamente) (25).

Un 10-30% de los pacientes que presentan un TEP pueden desarrollar un aumento de la presión en la arteria pulmonar que puede llegar a provocar una afectación de la funcionalidad del ventrículo derecho (26) . Entre un 0,5 y un 3% de los casos pueden llegar a desarrollar una hipertensión pulmonar crónica a lo largo de los dos primeros años tras el TEP (27).

La mortalidad por el TEP, según los diferentes estudios, se encuentra entre el 1,5 y el 11,4%, correspondiendo este mayor porcentaje al registro ICOPER, realizado en diferentes países europeos y Norte América, en el que se describe la mortalidad a los tres meses de padecer el TEP (28,29).

El síndrome post-trombótico es el conjunto de signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica que se producen tras haber padecido uno o más episodios de trombosis venosa profunda (30). Los posibles síntomas pueden ser, entre otros, dolor, pesadez, cansancio, claudicación venosa y calambres de extremidades inferiores. Los signos pueden ir desde las varices secundarias hasta la úlcera venosa, pasando por el edema y la afectación cutánea (31).

Este síndrome es la complicación más frecuente de la TVP y se produce a pesar de haber realizado un tratamiento anticoagulante adecuado de ésta (32). El síndrome post-trombótico se desarrolla debido a la hipertensión venosa producida por la obstrucción del flujo a causa de la oclusión venosa y/o al reflujo producido por la afectación de las válvulas venosas, que pueden quedar incompetentes debido al efecto del trombo (33). Este síndrome se presenta más frecuentemente en mujeres, en los pacientes obesos y en los que ya tenían antecedentes previos de insuficiencia

venosa crónica con la presencia de varices (34). Algunos autores consideran la edad avanzada como un factor de riesgo de desarrollar un síndrome posttrombótico (35,36), mientras que otros consideran que la edad avanzada es un factor protector (34).

El síndrome post-trombótico se desarrollará, en un plazo de dos años, entre el 33 y el 50% de los pacientes que han presentado una TVP y, de éstos, un 10% cursarán de forma severa (37). De todos ellos, la mayor prevalencia se produce en los casos de TVP proximales (38). Dentro del síndrome post-trombótico, son frecuentes también complicaciones como la úlcera venosa, con una incidencia acumulada a los 20 años del 3,7% (39).

7.2 Fisiopatología de la TVP

La formación del trombo se suele iniciar en las válvulas venosas y está formado por fibrina, glóbulos rojos y escasas plaquetas (40). La TVP puede ser proximal o distal. Cuando el trombo se localiza en las venas gemelares o del plexo sóleo se denomina TVP distal, y la proximal es aquella en que la trombosis se presenta en cualquier otra localización diferente a la distal (poplíteo, femoral o iliaca) (41). Esta formación del trombo es debida a la asociación de tres factores, que fueron descritos por Virchow a mediados del siglo XIX y que dieron lugar a la triada de Virchow: la hipercoagulabilidad, la lesión endotelial y el estasis venoso (42).

El estado de hipercoagulabilidad es el más estudiado de los tres factores de la triada y se caracteriza por un aumento de las sustancias protrombóticas como el fibrinógeno y la protrombina y/o una disminución de los factores plasmáticos de la coagulación en el torrente sanguíneo(43). Estas alteraciones de la coagulación pueden ser debidas a causas hereditarias o adquiridas como la toma de anticonceptivos hormonales, entre otras (44).

La lesión endotelial se produce por una hipoxia causada por efecto inflamatorio o traumático (45). Al producirse la lesión endotelial, éste secreta un aumento de factores procoagulantes, alterándose su función de mantener una superficie anticoagulante, favoreciendo la formación del trombo (46).

La estasis venosa se incrementa habitualmente en las zonas perivalvulares, que es donde se inicia la formación del trombo (47). Esta estasis es debida a múltiples factores, pero esencialmente debido a la inmovilización de las extremidades, que disminuye el retorno venoso, y/o a la patología venosa, que puede alterar la estructura valvular y favorecer el estancamiento del flujo sanguíneo (48).

7.3 Factores de Riesgo

Existen múltiples factores de riesgo de la TVP, que pueden ser congénitos o adquiridos. Los factores congénitos, solos o asociados a uno o más factores adquiridos, pueden dar lugar al proceso tromboembólico (49). La causa congénita más frecuente es la trombofilia. Ésta se define como la propensión a padecer trombosis, venosas y/o arteriales, debido a una alteración de alguno de los factores que forman la cascada de la coagulación (50). Entre las alteraciones congénitas, las más frecuentes son debidas a la mutación del Factor V de Leiden y el gen de la protrombina (51). Existen otras alteraciones con una prevalencia menor como son el déficit de proteína C, el déficit de proteína S, el déficit de antitrombina III, la elevación del Factor VIII, la elevación de antifosfolípido o la hiperhomocisteinemia (52). En un estudio multicéntrico realizado en España con 2.132 pacientes con ETV se observó que un 12,9% tenía algún déficit de alguna de las proteínas que intervienen en la coagulación (déficit de proteína S en 7,3%, un 3,2% con déficit de proteína C y un 0,5% de antitrombina)(53).

Los factores de riesgo adquiridos descritos son múltiples. Entre los más frecuentes se encuentran el envejecimiento, la inmovilización, la hospitalización, la cirugía, el hecho de haber padecido previamente una TVP, los traumatismos o fracturas, las enfermedades neoplásicas, el tratamiento hormonal y/o las enfermedades infecciosas.

La incidencia de la ETV aumenta con la edad, en personas de entre 65 y 70 años se observó una incidencia anual de 1,8 casos por 1.000 habitantes y de 3,1 por 1.000 habitantes en edades comprendidas entre 85 y 90 años (13,54). Esto es debido a múltiples factores. Con el envejecimiento existe un aumento de la fragilidad capilar y disfunción de las válvulas venosas que conllevan una mayor estasis venosa. Asimismo existe una mayor concentración de factores coagulantes y una probabilidad más elevada de inmovilización de extremidades inferiores (47).

La inmovilización de extremidades inferiores está descrita como otro factor de riesgo importante, incluido como variable en las escalas de probabilidad clínica más utilizadas (55,56). En el estudio PIOPED II (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II*) se observó que la inmovilización era el factor de riesgo que se asociaba

más frecuentemente con el tromboembolismo pulmonar, y este reposo era mayoritariamente debido al periodo de convalecencia post-quirúrgica (24). En una investigación realizada en pacientes oncológicos, también se observó una mayor mortalidad por tromboembolismo en los pacientes que habían presentado previamente un periodo de inmovilización, ya fuese por la hospitalización o por el reposo en domicilio (57). Sin embargo, en el caso de la inmovilización de la extremidad por debajo de la rodilla por alguna causa traumatológica, no era suficiente como factor de riesgo de manera aislada. Se precisaba la asociación con tres o más factores de riesgo concomitantes para aumentar la incidencia de padecer el evento tromboembólico (58). Asimismo, la inmovilización que se produce en los viajes largos en cualquier método de transporte sí que ha demostrado su asociación. En este caso se dobla el riesgo de padecer ETV y suele aparecer durante la primera semana del viaje. Existen grupos con riesgo incrementado como son los obesos, los de talla baja, los portadores del Factor V Leiden, o las mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales (59).

El mayor riesgo de padecer una TVP se presenta en los pacientes que ya han sufrido un episodio tromboembólico previo (60). Cuando el factor de riesgo que originó el primer episodio de TVP está definido y existe una gran asociación, existirá un menor riesgo de recurrencia. Sin embargo, los pacientes que presentan una TVP de origen idiopático presentarán más riesgo de padecer una recidiva (61,62). El riesgo de recurrencia también se ha visto incrementado cuando persiste un aumento de los niveles de dímero-D en sangre o de trombo residual visualizado por ecografía doppler (61).

Las fracturas de las extremidades inferiores implican un aumento del riesgo tromboembólico, principalmente las de cadera. Asimismo, los pacientes postquirúrgicos también presentan mayor riesgo, y en el caso de la cirugía ortopédica y/o traumatológica puede llegar a ser hasta de un 37% (63).

La asociación de las enfermedades neoplásicas con la tromboembolia venosa, conocida como el síndrome de Trousseau, es debida a la presencia de un estado de hipercoagulabilidad y a la activación del sistema hemostático (64). Entre los factores que incrementan el riesgo de trombosis en estos pacientes se encuentra la

inmovilización, la cirugía, los tratamientos con quimioterapia y el uso de algunos tratamientos hormonales (65). Las neoplasias más frecuentemente asociadas a la trombosis son las más frecuentes en la población general, en el caso de la mujer son el cáncer de mama, de ovario o de pulmón y en el del hombre son el cáncer de pulmón, de colon, de próstata o cerebral (66). El riesgo trombótico es más importante en los primeros meses tras el diagnóstico o cuando existen lesiones metastásicas (67). En algunos casos, la TVP precede a la aparición de la neoplasia, y ésta aparecerá entre un 1-2% en el primer año del diagnóstico de tromboembolismo (68).

Existe un riesgo incrementado de padecer ETV en la mujer durante el embarazo, puerperio y en el caso de tratamiento con anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo. En mujeres en edades comprendidas entre 20 y 44 años, la incidencia de ETV es el doble que en hombres de la misma edad debido principalmente a dicho factor hormonal (69).

Otros factores de riesgo menores han sido también descritos como desencadenantes de enfermedad tromboembólica. De hecho, está descrito en la literatura que existe un incremento del riesgo de padecer un evento tromboembólico con cualquier patología importante como pueden ser: la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad renal, la enfermedad hepática o la insuficiencia cardiaca congestiva (70). Este incremento es mayor si se asocia a la presencia de trombofilia y/o inmovilización del paciente (71).

Los factores de riesgo cardiovascular, se han observado como factores de riesgo menores de eventos tromboembólicos. Entre éstos se encuentran la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus, los triglicéridos y/o el descenso de colesterol HDL y el hábito tabáquico (72,73).

7.4 Clínica de la TVP

La sintomatología clínica de la TVP se caracteriza por ser muy inespecífica (74). Aproximadamente un 50% de los pacientes que presentan un tromboembolismo venoso lo hacen de manera silente (75). Incluso en las TVP proximales, que suelen ser clínicamente más llamativas, los síntomas y los signos presentan una baja sensibilidad y especificidad diagnóstica (68% y 58% respectivamente) (76). La sensibilidad diagnóstica de la clínica es baja pues muchos de los cuadros pueden pasar inadvertidos para el paciente, y la baja especificidad es debida a que existen múltiples patologías que asemejan la clínica de la TVP (77).

Los síntomas y/o signos que más frecuentemente manifiestan los pacientes con TVP son el dolor o una leve molestia en la extremidad afecta, el edema, el eritema, el calor local, la cianosis, o la presencia del signo de Homans (hipersensibilidad en la distribución de las venas profundas con la dorsiflexión del pie) (54,78). Dependiendo de la localización del trombo, la clínica es más o menos llamativa, y las TVP distales son las que pasan más desapercibidas. En un estudio, se observó que hasta un 88% de las TVP distales pueden cursar de manera asintomática, mientras que en el caso de las TVP proximales ocurría solamente en un 12% (79).

Ante la sospecha de una clínica compatible con TVP, se tendrán que valorar los factores de riesgo y las condiciones clínicas que predisponen a presentar esta enfermedad para poder orientar mejor dicho diagnóstico (80). Sin embargo, debido a la inespecificidad de la sintomatología, muchos de los pacientes que presenten clínica de dolor y/o edema de la extremidad inferior tendrán que someterse a pruebas complementarias para confirmar o descartar la patología (81).

7.5 Diagnóstico Diferencial de la TVP

Del total de pacientes en los que se sospecha una TVP, hay un 70-80% en los que no se llega a confirmar el diagnóstico (82,83). Es decir, la gran mayoría de los pacientes presentarán otras patologías que, por sus signos y síntomas, pueden confundir en el momento de orientar el diagnóstico. Estos síntomas y síntomas son generalmente el dolor, el edema y la inflamación de extremidades inferiores (84).

Diferentes publicaciones han descrito que hasta en un 40% de los casos la afectación muscular, ya sea con traumatismo previo o no, es el diagnóstico alternativo más frecuente, una vez descartada la TVP (85,86).

Otros autores destacan otras enfermedades venosas como diagnóstico diferencial en aproximadamente un 30% de las ocasiones. Estos casos suelen suceder en pacientes con un síndrome postrombótico por TVP previa o en caso de insuficiencia venosa crónica (87). Otro diagnóstico alternativo de origen venoso es la trombosis venosa superficial, que afecta a venas safenas y/o a sus colaterales, ya sean varicosas o no. En estos casos, el diagnóstico diferencial suele hacerse con procesos inflamatorios, en los que se hace imprescindible realizar una ecografía doppler para delimitar su extensión y evitar que derive en una TVP (88).

El resto de causas alternativas se detectan en menos de un 10% de los casos: edema de la extremidad por parálisis, linfangitis, celulitis o alteraciones de la articulación de la rodilla, como la artrosis, artritis o la rotura de un quiste de Baker (84).

En los casos de edema de la extremidad, las causas pueden ser mecánicas por parálisis (temporal o crónica), donde la alteración de la bomba plantar y de la pantorrilla evitan un flujo venoso suficiente para asegurar el drenaje venoso de la extremidad (89). Los casos de edema agudo bilateral de las extremidades inferiores no tendrían que incluirse en el diagnóstico diferencial de la TVP pues la causa más probable es central (cardiopatía, nefropatía, alteraciones hepáticas o mixedema)(84).

La infección de la extremidad en forma de celulitis o linfangitis, donde existe un bloqueo del drenaje linfático, puede ser también un motivo de confusión en el

diagnóstico (84). Estos casos, además, pueden presentar un dímero-D elevado ya que éste es un reactante de fase aguda. Asimismo, la presencia de un linfedema agudo o un linfedema crónico que ha empeorado de forma aguda también forman parte de los posibles diagnósticos diferenciales (90).

La afectación de la articulación de la rodilla es también una causa frecuente de sospechas diagnósticas erróneas ya que se suele acompañar de edema y/o dolor de la extremidad. Una correcta anamnesis y exploración puede ser suficiente para diagnosticar un proceso mecánico o inflamatorio de la rodilla. La rotura del quiste de Baker presenta una sintomatología clínica muy similar a la de la TVP (91). El quiste de Baker cursa con un edema súbito de la extremidad sin signos inflamatorios ni traumatismo previo. Habitualmente existirá una negatividad del dímero-D y de la ecografía, ya que en la fase aguda el quiste habrá vaciado todo su contenido al compartimento muscular (84). Ocasionalmente este proceso se diagnostica en pacientes con afectación articular crónica o como un hallazgo casual del quiste antes de su rotura (92).

Sin embargo, en aproximadamente una tercera parte de los casos, una vez descartada la TVP, no se puede llegar a determinar la causa ni el diagnóstico de certeza que causa la sintomatología (85–87).

7.6 Diagnóstico de la TVP

En la actualidad, para orientar el diagnóstico de la TVP se aconseja realizar una aproximación secuencial mediante la utilización de escalas de probabilidad clínica, combinadas con la realización de diversas pruebas complementarias.

Existen múltiples pruebas complementarias que se utilizan en los algoritmos diagnósticos de la TVP, como la determinación del dímero-D y pruebas de imagen como la ecografía doppler, la flebografía, la tomografía axial computarizada (TAC) con contraste o la angioresonancia magnética nuclear (RMN) (93).

Pero a la hora de llevar a cabo estas pruebas se han de tener en cuenta la sensibilidad y especificidad de las mismas. Un test con elevada sensibilidad tiene un bajo porcentaje de falsos negativos, y por tanto es más probable que ningún paciente con la enfermedad se quede sin ser diagnosticado. Una prueba con una especificidad elevada permite descartar aquellos pacientes que no presentan la enfermedad, ya que presenta un bajo número de falsos positivos, por lo que se reducen el número de pruebas complementarias innecesarias (94). Además, en el momento de elegir las pruebas diagnósticas más idóneas siempre se intentará escoger aquellas de menor coste, de mayor accesibilidad, que no sean invasivas y que se adapten mejor a las características propias del paciente (95,96).

7.6.1 Escalas de Probabilidad Clínica

Las escalas de probabilidad clínica se basan en el teorema bayesiano. Esta teoría muestra la probabilidad de padecer una enfermedad tras la realización de pruebas complementarias y viene determinada por la probabilidad pre-test y por la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica (97). La probabilidad pre-test se define como la probabilidad de padecer la enfermedad previa a la realización de las pruebas complementarias, y equivale a la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada (98).

La Tabla 1 muestra la escala de probabilidad clínica de Wells, la más utilizada para el diagnóstico de la TVP, descrita en 1995 (55) y que posteriormente se validó y simplificó en el año 1997 (99,100). Esta escala consta de nueve ítems que fueron seleccionados realizando una revisión de la literatura existente y de la experiencia de los investigadores. Las variables de la escala son signos y síntomas de la TVP, factores de riesgo de padecer la enfermedad e incluye la valoración de posibles diagnósticos alternativos (55,82). La puntuación obtenida subdivide la probabilidad pre-test en tres niveles: alta, moderada y baja. La probabilidad alta se corresponde con un 85% de probabilidad de padecer una TVP, la moderada con un 33% y la baja con un 5% (55,82). La escala de Wells fue creada y validada en un ámbito hospitalario.

Tabla 1. Escala de probabilidad clínica de TVP de Wells.

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PUNTUACIÓN
Cáncer activo (tratamiento oncológico o paliativo durante los 6 meses previos)	+ 1
Parálisis, paresias o inmovilización reciente de extremidades inferiores	+ 1
Inmovilización en cama durante más de 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	+ 1
Sensibilidad a la palpación de las venas profundas	+ 1
Edema en toda la extremidad	+ 1
Perímetro de la pantorrilla de más de 3 cm con respecto la contralateral (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	+ 1
Edema (con fóvea) en la pierna sintomática	+ 1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	+ 1
Diagnóstico alternativo más probable que la TVP	-2
Puntuación ≤ 0 : baja probabilidad Puntuación = 1 o 2: moderada probabilidad Puntuación ≥ 3 : alta probabilidad	

Posteriormente, Oudega y colaboradores observaron que las probabilidades pre-test publicadas por Wells no correspondían con las que se observaban en la Atención

Primaria (AP) (56). En el año 2005, Oudega creó y validó una nueva escala de probabilidad clínica (Tabla 2) que, según este autor, se adaptaba mejor a las prevalencias de la enfermedad en AP (83). Esta escala utiliza algunas de las variables de la escala de Wells e introduce alguna nueva como el género, la toma de anticonceptivos y la ausencia de traumatismo previo. Sin embargo, la nueva variable con más peso de esta escala es la de la determinación del dímero-D (83,101).

Tabla 2. Escala de probabilidad clínica de TVP de Oudega.

PREDICTORES DE TVP	PESO DEL INDICADOR
Sexo masculino	+ 1
Uso de anticonceptivos orales	+ 1
Presencia de cáncer	+ 1
Cirugía reciente	+ 1
Ausencia de traumatismo en extremidad	+ 1
Circulación colateral	+ 1
Diferencia del perímetro de la pantorrilla de 3 cm o más respecto a la contralateral	+ 2
Dímero-D alterado	+ 6
<p>Puntuación \leq 3: baja probabilidad TVP</p> <p>Puntuación \geq 4: alta probabilidad TVP</p>	

Esta escala consta de ocho ítems e incluye la realización del dímero-D, que contabiliza 6 puntos en el caso de ser positivo. La clasificación de la escala de Oudega es dicotómica y divide al paciente en dos probabilidades de padecer TVP: baja probabilidad o alta (0,7% y 77% respectivamente) (101). En el caso de la escala de Oudega, todos los pacientes que tengan una probabilidad alta, deberán someterse a más pruebas complementarias para confirmar o descartar el diagnóstico.

7.6.2 Dímero-D

El dímero-D es un producto de la degradación de la fibrina que se produce cuando el sistema fibrinolítico degrada un trombo o un coágulo hemostático. Se puede detectar tanto en sangre venosa como en sangre capilar (102). Su elevación se produce exclusivamente en los casos de TVP ya que se puede elevar en otras situaciones como infecciones, coagulación intravascular desminada, neoplasias, enfermedad coronaria aguda, cirugía reciente, embarazo o por el efecto del envejecimiento (103–105). Se considera que por debajo de 500 $\mu\text{g/L}$, la presencia de una trombosis es muy improbable por lo que se ha propuesto como test biológico para excluir la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar (106). La sensibilidad y valor predictivo negativo de los diferentes test para determinación de dímero-D comercializados en la actualidad se encuentran entre el 89 y el 99% (107). La especificidad se reduce con la edad, siendo menor del 5% en los pacientes de más 80 años (108). Como consecuencia, en este grupo de edad se recomienda realizar otras pruebas complementarias para poder realizar un diagnóstico correcto (109). Algunos autores han recomendado una cifra de dímero-D por encima de 750 $\mu\text{g/L}$ en las personas mayores de 60 años (11,108).

Existen diferentes tipos de técnicas para determinar los valores de dímero-D. Las tres más utilizadas son el ensayo inmunoenzimático (ELISA: “*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*”), el ensayo con aglutinación de sangre total y el ensayo de aglutinación con látex (110). De estos, el más sensible y el que se utiliza como técnica de referencia es el de ELISA (111), aunque no es conveniente como test rápido. En

relación a la técnica ELISA existen diferentes subtipos dependiendo de la manera de detectar el resultado de la reacción: fluorescencia, quimioluminiscencia, inmunofijación o complejo sándwich (112). Entre los dímeros-D catalogados como de alta sensibilidad se encuentran los que utilizan las técnicas de ELISA, de ELISA rápidos e inmunoturbidimetría (aglutinación con látex) (107). Todos ellos permiten descartar la TVP en los pacientes que obtienen una baja probabilidad pre-test con la escala de Wells (113,114). En los últimos años se han desarrollado varios aparatos portátiles que permiten una cómoda y rápida determinación de dímero-D en los servicios de urgencias hospitalarias y en la AP en los que se obtiene un resultado en 10-15 minutos (115).

7.6.3 Ecografía Doppler

La ecografía doppler venosa hoy en día es considerada prueba de referencia para el diagnóstico de la TVP (116). Se caracteriza por ser una prueba rápida, barata y no invasiva, pero presenta una elevada variabilidad en función del profesional que la realiza (117,118). Entre los signos ecográficos que se pueden encontrar en el diagnóstico de la TVP, el más específico es la falta de compresibilidad completa del territorio de la vena, por la presencia del trombo (119). La visualización del trombo puede mostrar diferentes grados de ecogenicidad según el tiempo de evolución del mismo (120). La ecografía venosa también permite detectar otros posibles diagnósticos diferenciales (41).

Existen varios conceptos ecográficos que se utilizan en los diferentes algoritmos diagnósticos de las TVP: ecografías completas, ecografías seriadas o ecografías proximales.

La ecografía completa de la extremidad intenta detectar la presencia de TVP en cualquier parte del territorio venoso (120). En estas ecografías, se explora desde la región inguinal hasta las venas de la pantorrilla (venas iliacas, femoral común, femoral, poplíteas y distales) buscando también TVP distales aisladas (121). Sin embargo, este tipo de ecografía tiene varios inconvenientes y pueden resultar poco eficientes por el

tiempo de realización que precisan. También pueden comportar la detección de un mayor número de TVP distales que impliquen la utilización terapéutica de anticoagulantes, en casos en los que la indicación es todavía controvertida ya que (116) éstas se resolverían sin necesidad de tratamiento, y solo entrarían en el territorio proximal en menos del 10% de los casos (113,122). Además, este tipo de exploración precisa de exploradores experimentados que no siempre están accesibles para realizarlas de forma urgente. Por el contrario, la realización de una ecografía completa permite elevar la fiabilidad diagnóstica en un solo acto diagnóstico, evitando citar repetidamente al paciente para nuevas exploraciones (41).

Por otra parte, las ecografías proximales son las que únicamente exploran los territorios proximales de las venas de la extremidad. Se pueden realizar inicialmente en cualquiera de las probabilidades pre-test, pero dependiendo de éstas se procederán a completarlas con otras pruebas complementarias, o ello obligará también a realizar ecografías proximales seriadas o ecografías completas (95).

Las ecografías venosas seriadas se indican en pacientes con una alta sospecha de TVP cuando la ecografía proximal inicial es negativa ya que al no estudiarse el sector distal se ha de realizar de nuevo el estudio (113). Las exploraciones se suelen repetir a los 5 o 7 días de la inicial y se indican para diagnosticar una TVP distal que inicialmente no se ha detectado o para valorar si esta se ha extendido a territorios proximales (95).

La sensibilidad y especificidad de la ecografía doppler en el territorio proximal es de 96% y 98% respectivamente (123). La sensibilidad en las distales es mucho menor, y según los distintos estudios oscila entre un 60 y un 80%, incluso menor en los pacientes asintomáticos (124).

7.6.4 Flebografía

La flebografía es otra de las pruebas de referencia en el diagnóstico de la TVP. Sin embargo, hoy en día, está en desuso ya que es una prueba cara, invasiva, dolorosa y que irradia al paciente (41,125). En los algoritmos más actualizados únicamente se

incluye en los pacientes con alta probabilidad pre-test (126). Se debe realizar en pacientes en los que la ecografía doppler es dificultosa por tener una obesidad marcada, edema importante o extremidades escayoladas, que impiden la correcta compresión de la misma para hacer el diagnóstico (95).

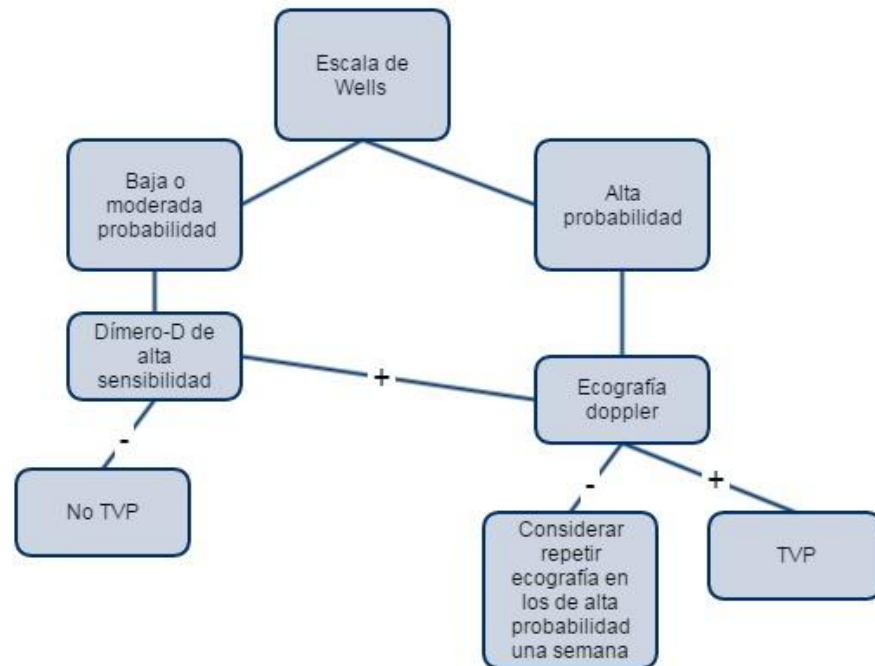
7.6.5 Otras pruebas de imagen

Existen otras pruebas de imagen para el diagnóstico de la TVP como la TAC venosa y la RMN. Éstas se utilizan en caso de duda diagnóstica una vez utilizadas las descritas anteriormente, ya que son pruebas cruentas, caras y en el caso de la TAC irradian al paciente (116).

7.6.6 Algoritmos diagnósticos

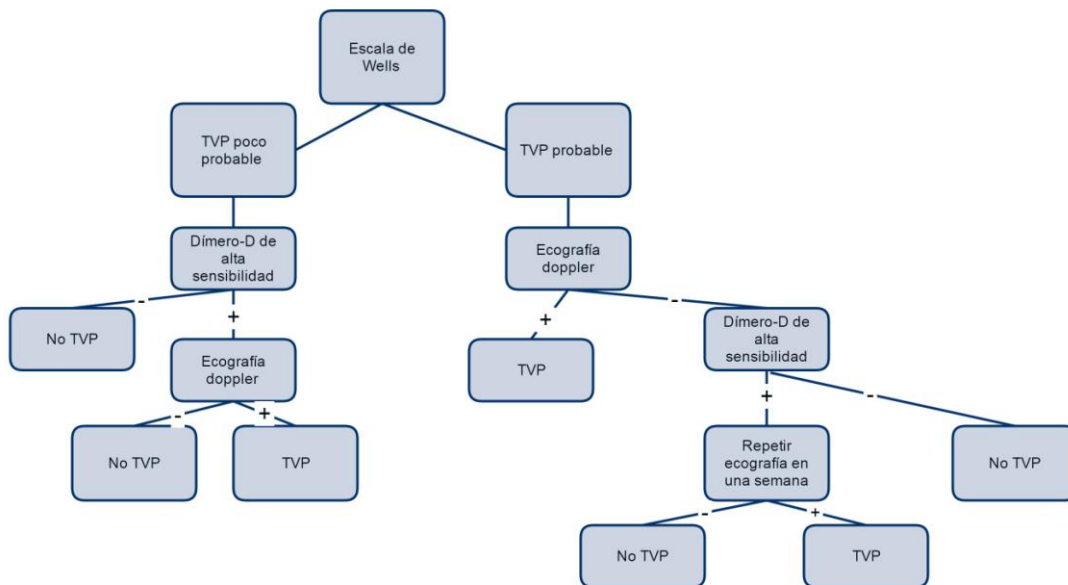
Los algoritmos diagnósticos de TVP incluyen escalas de probabilidad clínica, el dímero-D y la ecografía doppler, así como otras pruebas diagnósticas en casos excepcionales. La escala de Wells se ha utilizado en múltiples algoritmos descritos en la literatura (22,113,127). Uno de los más utilizados en la práctica clínica consiste en la estratificación de los pacientes en tres categorías de probabilidad (Figura 1)(55,102,128). Este algoritmo considera que con un resultado negativo de un dímero-D de alta sensibilidad, los subgrupos de pacientes con baja y moderada probabilidad presentan muy baja probabilidad de padecer la enfermedad. Por lo tanto, en estos casos, se puede descartar el diagnóstico de TVP sin más pruebas complementarias (129).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de Wells (escala de Wells, dímero-D y ecografía doppler).



Otros algoritmos que utilizan la escala de Wells dicotomizan (Figura 2) la puntuación agrupándola en probable o poco probable (puntuación ≥ 1 o < 1 respectivamente) (114,130). En los pacientes que presentan una baja probabilidad y un dímero-D negativo de alta sensibilidad se considera que se puede descartar la patología con un porcentaje de falsos negativos que se encuentra entre 0,4 y 1,1% (131).

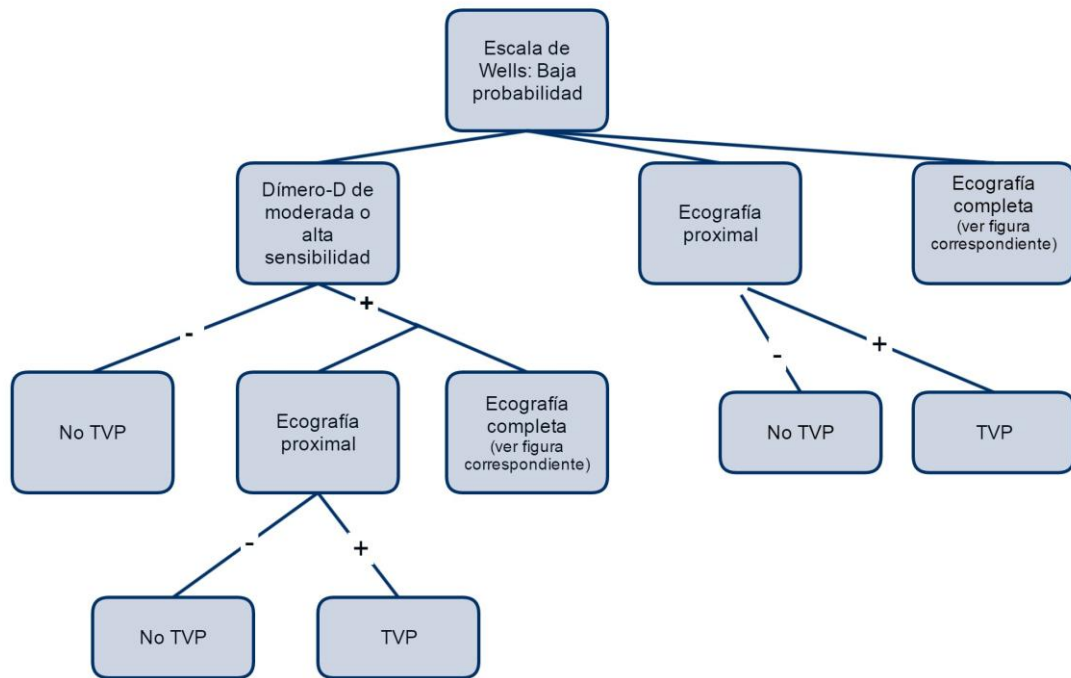
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de Wells dicotómico.



La 9ª edición de la guía de práctica clínica del *American College of Chest Physicians*, publicada en la revista CHEST, especifica los pasos a seguir según la probabilidad pre-test de la escala de Wells, analizándola según baja, moderada o alta probabilidad (95).

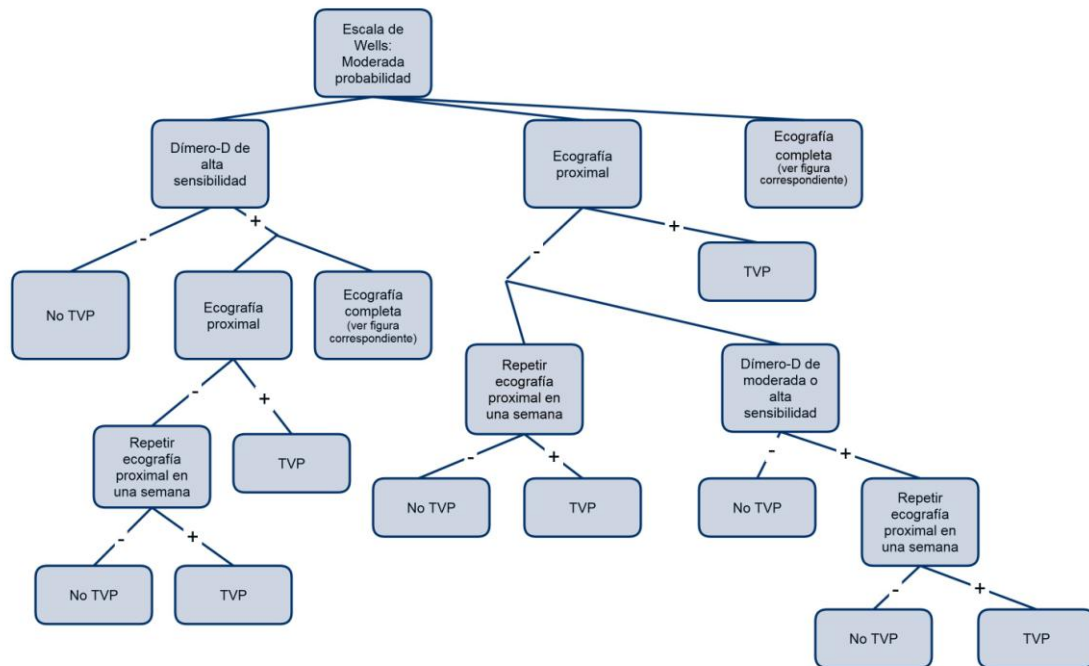
En los pacientes que obtienen una puntuación ≤ 0 (baja probabilidad pre-test), se puede iniciar el algoritmo (Figura 3) con un dímero-D de moderada o alta sensibilidad, una ecografía proximal o una ecografía completa. Se seleccionará alguna de estas opciones dependiendo de los recursos disponibles en el momento de la visita y del nivel asistencial en donde se atiende la patología (95). En caso de obtener un dímero-D positivo se realizará posteriormente cualquiera de las dos ecografías mencionadas. Si con el dímero-D o la ecografía proximal se obtienen resultados negativos, no se precisarán más pruebas complementarias, y se puede descartar el diagnóstico.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la TVP en la probabilidad pre-test baja.



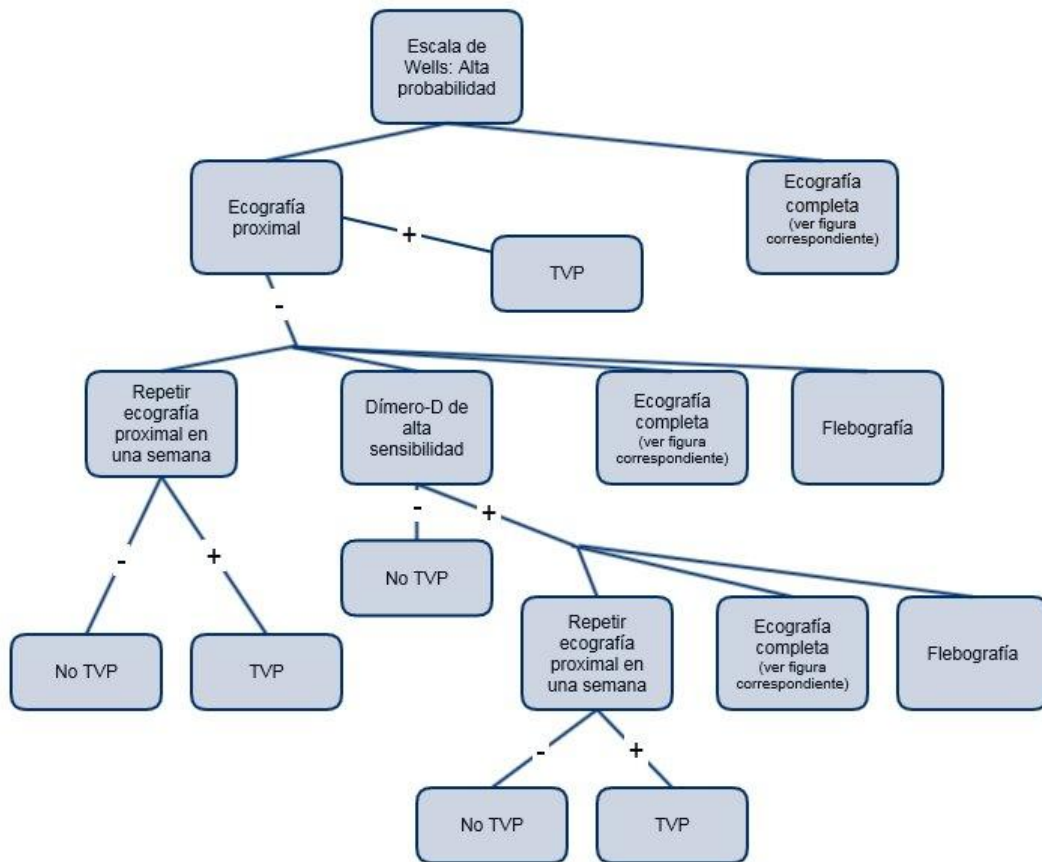
Si con la escala de Wells se obtiene una probabilidad moderada (puntuación ≥ 1 y ≤ 2), se inicia el algoritmo de la misma manera que con la probabilidad baja, con la diferencia de que el dímero-D utilizado ha de ser de alta sensibilidad. A diferencia del algoritmo anterior, en este grupo, después de la realización de una ecografía proximal con resultado negativo, se tiene que seguir el proceso diagnóstico y repetirla en el plazo de una semana. O, en el caso de no haber realizado inicialmente un dímero-D, se puede determinar este valor y si éste es positivo se realiza de nuevo la ecografía proximal a la semana como se muestra en la Figura 4.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la TVP en la probabilidad pre-test moderada.



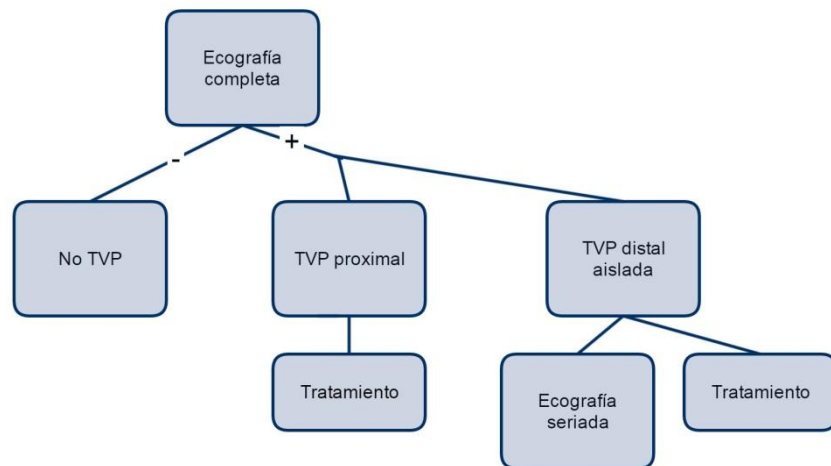
Sin embargo, en los casos de una elevada probabilidad en la escala de Wells (puntuación ≥ 3) el inicio del algoritmo no incluye el dímero-D, y se tiene que realizar directamente una ecografía proximal o una completa. Si la ecografía proximal resulta inicialmente negativa, se pueden realizar una de estas cuatro alternativas diagnósticas: repetir la ecografía a la semana, realizar una ecografía completa, una flebografía, o un dímero-D de alta sensibilidad. Si el dímero-D es positivo no será suficiente para confirmar la patología y se procederá a realizar o ecografía proximal a la semana, o ecografía completa o flebografía. En la probabilidad alta se introduce la utilización de flebografía, que no se presentaba como opción en cualquiera de los otros dos algoritmos, pero siempre como última opción ya que se considera que las otras opciones son prioritarias (Figura 5).

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la TVP en la probabilidad pre-test alta.



En cualquiera de los tres algoritmos de las diferentes probabilidades pre-test, una de las opciones para iniciar el proceso diagnóstico es la ecografía completa de la extremidad. Si ésta resulta positiva, se localiza el nivel de afectación (Figura 6).

Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la realización de ecografía completa.



En el caso de la escala de probabilidad clínica de Oudega, no incluida en la guía de práctica clínica comentada, no se precisa un algoritmo diagnóstico, ya que el dímero-D está incluido en la propia escala, sumando seis puntos si el resultado es positivo (83,101). Oudega subdivide a los pacientes en dos categorías: los pacientes con probabilidad baja cuando presentan puntuación ≤ 3 y los de probabilidad alta con una puntuación ≥ 4 . Los pacientes que presentan una baja probabilidad no se han de someter a ecografía doppler para confirmar el diagnóstico (101). En caso de ser dudosa, se pueden realizar otras pruebas de imagen o repetir ecografía en el plazo de una semana para confirmar o descartar el diagnóstico.

Desde la validación de la escala de Wells (55) y posteriormente la de Oudega (83), se han descrito otras escalas de probabilidad clínica, pero éstas no se han utilizado de manera habitual en ninguno de los niveles asistenciales (132–134).

7.7 Tratamiento de la TVP

El objetivo del tratamiento se basa en prevenir la progresión del trombo y en evitar la aparición de complicaciones y/o recidivas (41). Cuando se confirma el diagnóstico de una TVP, existen varias circunstancias que tienen que ser valoradas para seleccionar el mejor tratamiento. Entre ellas, las más importantes son el riesgo de recurrencia, el riesgo de complicaciones (principalmente embolia pulmonar y mortalidad) y el riesgo de sangrado. Estas variables condicionarán la elección del fármaco más adecuado, si lo requiere, y la duración del mismo (126).

El tratamiento de la TVP se basa en la utilización de fármacos anticoagulantes, bien sean parenterales u orales. Los anticoagulantes parenterales actúan básicamente potenciando la acción de la antitrombina, un inhibidor de factores procoagulantes. Los anticoagulantes parenterales son principalmente las heparinas no fraccionadas, las heparinas de bajo peso molecular y el fondaparinux (135). Los anticoagulantes orales incluyen a los fármacos antivitamina K (AVK), principalmente acenocumarol y warfarina. Entre los fármacos orales también se encuentran los denominados nuevos anticoagulantes: los inhibidores directos de la trombina, como el dabigatran, y los inhibidores directos del factor Xa, como rivaroxaban, apixaban y edoxaban (136). Estos tratamientos no tienen como función disgregar el trombo ya formado, pues no tienen actividad fibrinolítica, sino que están encaminados a evitar que se extienda el trombo ya constituido y su embolización.

En el tratamiento de la TVP se distinguen tres fases según su cronología: tratamiento inicial, tratamiento a largo plazo y tratamiento extendido. El tratamiento inicial es aquel que se instaura en el momento del diagnóstico y hasta los 5-7 días, tiempo en el que se intentará conseguir una anticoagulación lo más rápida posible, para evitar embolizaciones pulmonares con el mínimo de efectos secundarios posibles (137). El tratamiento a largo plazo incluye desde la finalización del tratamiento inicial hasta los tres meses, tiempo en el que se pretende disminuir el riesgo de recurrencia, también con el mínimo riesgo de sangrado posible. Finalmente, el tratamiento extendido empieza tras los primeros tres meses del episodio inicial y es de una duración variable dependiendo de la causa. El tratamiento extendido se aplica en pacientes con un

riesgo individual mayor de retrombosis debido a la presencia de factores de riesgo (126).

7.7.1 Tratamiento inicial

El tratamiento inicial de una TVP suele instaurarse en el momento del diagnóstico certero. A pesar de ello, en algunas situaciones en las que existe una alta sospecha diagnóstica y no es posible confirmarlo de una forma rápida, se aconseja iniciar el tratamiento en espera de resultados definitivos, siempre valorando el riesgo de sangrado (126).

El tratamiento inicial suele ser parenteral, principalmente con heparina de bajo peso molecular, hasta conseguir una anticoagulación completa con fármacos AVK y ello es debido a que la anticoagulación parenteral es más rápida. La opción de iniciar el tratamiento con AVK sin el uso de heparina podría dejar desprotegido al paciente los primeros días de tratamiento en el que la anticoagulación no ha conseguido el efecto deseado y existe un mayor riesgo de extensión del trombo (138). El uso de heparina de bajo peso molecular en el inicio del tratamiento permite realizar el tratamiento, desde su inicio, de forma ambulatoria (139). El tratamiento con heparinas de bajo peso sin ingreso presenta una mejoría significativa en cuanto a la prevención de retrombosis aunque a costa de una mayor presencia, no significativa, de sangrados menores (140). El tratamiento domiciliario quedará siempre condicionado a que el paciente disponga de una buena asistencia familiar en su domicilio y a que pueda acceder al hospital de forma rápida en caso de empeoramiento (137). El tratamiento domiciliario con heparina de bajo peso molecular se puede llevar a cabo con una dosis diaria o con dos dosis diarias, siendo la pauta aconsejada la de una dosis diaria de 1,5 mg/kg (126). Además del inicio del tratamiento con heparina, hasta conseguir unos correctos niveles de AVK, se puede optar por iniciar el tratamiento con fondaparinux subcutáneo o con rivaroxaban oral (141,142).

Respecto a esta fase de tratamiento, actualmente no se recomienda mantener reposo en cama y, por el contrario, se recomienda deambulación precoz pues se asocia con

una disminución del riesgo de nuevas embolizaciones, disminución del riesgo de progresión de la TVP ya instaurada o, a largo plazo, disminución del riesgo de presentar un síndrome postrombótico en el seguimiento (143,144).

7.7.2 Tratamiento a largo plazo

El tratamiento a largo plazo, en el que se prolonga el fármaco hasta como mínimo tres meses, está avalado por estudios como el que comparó esta duración con otro grupo en el que se realizó tratamiento únicamente 4 semanas (145). El grupo de menor duración tuvo una mayor incidencia de fenómenos retrómbóticos (7,8%) que el grupo tratado a largo plazo (4,0%), diferencias que fueron significativas ($p=0,04$).

Por otra parte, también se ha evaluado la posibilidad de alargar sistemáticamente el tratamiento más allá de los tres meses hasta los 6-12 meses. En general, los estudios coinciden en que alargar de forma sistemática el tratamiento no disminuye significativamente el riesgo de retrómbosis tras la finalización del tratamiento aunque sí aumenta el riesgo de sangrado mientras dura éste (126,146).

Los fármacos AVK son los clásicamente utilizados para el tratamiento de la TVP a largo plazo y sirven como referencia para evaluar cualquier otra molécula. La intensidad de la anticoagulación recomendada para los AVK está determinada por un INR de 2,5, entre 2 y 3 (126).

Aparte del tratamiento con AVK se pueden utilizar otras opciones, en respuesta a características de los pacientes o sus preferencias. Una de las alternativas más utilizadas son las heparinas de bajo peso molecular (96) ya que son al menos tan eficaces como los AVK en la prevención de retrómbosis y posiblemente son más seguras que éstos (147). A pesar de ello, las HBPM no se aconsejan como primera opción debido a su coste y a su vía de administración, que requiere de una inyección subcutánea. Por otro lado, se puede considerar su administración como primera opción en aquellos pacientes que no tengan un fácil acceso a los controles analíticos que requieren los AVK, o en pacientes que prefieran no tomar AVK o en caso de las frecuentes interacciones farmacológicas de los AVK (148).

Sin embargo, las HBPM son consideradas como primera opción en los pacientes que presentan cáncer (149). Ello es debido a que el tratamiento con heparina de bajo peso, respecto a los fármacos AVK, disminuye significativamente el riesgo de retrombosis, aunque no el de mortalidad ni hemorragia.

Otros fármacos que también pueden usarse en el tratamiento a largo plazo son los denominados nuevos anticoagulantes orales como los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) o del factor Xa (rivaroxaban, apixaban o edoxaban) (142,150). No todas las moléculas están comercializadas en nuestro país ni tienen la indicación en ficha técnica, aunque su implantación es progresiva.

7.7.3 Tratamiento extendido

Para saber si es necesario realizar un tratamiento extendido, de más de tres meses, es necesario realizar una valoración individualizada del riesgo de retrombosis por un lado y del riesgo de sangrado por el otro. Cuando el equilibrio entre estos dos factores se decante hacia un elevado riesgo de retrombosis frente a un bajo riesgo de sangrado se aconsejará continuar el tratamiento a largo plazo mediante un tratamiento extendido (151).

El riesgo de retrombosis vendrá determinado principalmente por factores como el cáncer activo, mayor cuando el paciente presenta metástasis o es tratado con quimioterapia, por la persistencia de un factor reversible de trombosis o cuando se trata de una trombosis venosa idiopática (145).

Se estima que el riesgo de recurrencia tras la retirada del tratamiento en pacientes con TVP o embolia pulmonar es del 1% al año y del 3% a los 5 años en pacientes con un evento provocado por la cirugía (126). En los procesos con causa reversible y no quirúrgica el riesgo de recurrencia es del 5% al año y del 15% a los 5 años. Finalmente, se considera que es del 10% al año y del 30% a los 5 años en trombosis idiopáticas. Sin embargo, en los pacientes con cáncer es difícil estimar este riesgo debido a que habitualmente se mantiene el tratamiento mientras dure la actividad de la enfermedad oncológica, siendo el riesgo de retrombosis en estos pacientes de

alrededor del 15% anual (126).

Otros factores que se han descrito como indicativos de un mayor riesgo de retrombosis son el presentar un síndrome postrombótico o haber presentado ya una recurrencia previamente (152).

Por otro lado se han descrito diferentes factores de riesgo de sangrado como son la edad, sangrados previos, presentar trombocitopenia, el propio cáncer, la insuficiencia hepática y renal, intervenciones quirúrgicas recientes, el tratamiento antiagregante o un tratamiento anticoagulante mal controlado (126). Debido a que tanto el riesgo de sangrado como de retrombosis pueden variar en el tiempo en un mismo paciente, es necesario realizar una revisión periódica de la necesidad de seguir tomando el tratamiento más allá de los tres meses.

Respecto a la selección del fármaco que es necesario emplear en la prolongación del tratamiento, se recomienda utilizar el mismo que se ha empleado en el tratamiento a largo plazo (126).

7.7.4 Otros aspectos del tratamiento

Respecto al uso de medias de compresión elástica, como tratamiento precoz para evitar el desarrollo de síndrome postrombótico a largo plazo, recientemente se ha demostrado que no es eficaz. En un ensayo que siguió a los pacientes durante 2 años, se observó que la incidencia de síndrome postrombótico fue la misma en ambos grupos (153).

En el caso de las TVP distales, no existe unanimidad en el momento de decidir la actitud terapéutica ya que, mientras algunos autores no recomiendan su tratamiento sistemático (154), otros defienden que el tratamiento de estos pacientes es beneficioso y seguro respecto a la actitud expectante (155). En los pacientes en los que se ha evaluado la abstención terapéutica (156) se ha evidenciado que la progresión a las venas proximales es muy poco frecuente y prácticamente siempre es dentro de las primeras dos semanas del inicio del cuadro. Por ello, actualmente se

recomienda realizar tratamiento únicamente en casos concretos, con mayor riesgo de extensión: cuadros muy sintomáticos, pacientes con cáncer, venas distales con trombo cercano a las venas proximales, trombo extenso, afectación simultánea de varias venas distales, dímero-D positivo, ausencia de factores de riesgo (trombosis idiopática) o historia de tromboembolismo previo, siempre que se valore el riesgo individual de sangrado. En los pacientes en los que se decida no realizar tratamiento, será necesario realizar un seguimiento ecográfico durante dos semanas para detectar posibles progresiones y valorar su instauración (126).

7.8 Costes

En la actualidad, la ETV constituye un importante problema de salud debido a su elevada morbimortalidad y al coste económico que genera. En un análisis de los datos de las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud, que se llevó a cabo en España entre el 1999 y 2005, se observó que un 0,8% de las altas eran por enfermedad tromboembólica. De éstas, un 53% eran debidas a TEP y un 47% a TVP. Asimismo, existía también un porcentaje de ingresos por otras patologías como primer diagnóstico, en el que constaba la ETV como segundo diagnóstico (un 31,6% de TEP y un 68,4% de TVP) (10). La estancia hospitalaria media para los pacientes fue superior a 11 días y 8 días para el TEP y TVP respectivamente (10).

Un estudio publicado con datos de Estados Unidos estimó que el coste anual por paciente para un primer evento de TEP estaba entre 13.000 y 31.300 dólares y para TVP entre 7.590 y 33.200 dólares (157).

Pero el gasto no solamente es elevado a causa del coste de los ingresos hospitalarios, sino también por las incapacidades laborales que conlleva y la disminución de la calidad de vida debido a sus complicaciones, principalmente el TEP y el síndrome post-trombótico (2). En el caso del síndrome post-trombótico, la media anual del coste sería de 20.569 dólares en los pacientes que presentan esta complicación comparado con 15.843 dólares en los que no la han desarrollado (158).

Entre los años 1997 y 2001, la tasa de hospitalización por ETV en nuestro país ha sido aproximadamente de 35 casos por 100.000 habitantes, lo que equivale a 14.000 ingresos hospitalarios (159). Sin embargo la tendencia al ingreso hospitalario para el tratamiento de estos pacientes cada vez es menor y el tratamiento se suele realizar de manera ambulatoria, lo que supone un ahorro de hasta 1.680 euros por paciente (159).

En Holanda se realizó un estudio que comparaba la utilización de una escala de probabilidad clínica asociada a la determinación del dímero-D en la AP con la derivación de todos los pacientes para su valoración en el hospital. Basándose en un modelo Markov a cinco años, se observó que no solamente la primera opción era más

coste efectiva, sino que también se producía una mejora en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) (160). En una revisión de la literatura, se observó que la combinación de la escala de Wells con el dímero-D y la ecografía doppler era el circuito diagnóstico más coste-efectivo para aplicar en la práctica clínica. En este artículo basaban la decisión de realizar o no ecografías de seguimiento en los pacientes con dímero-D positivo y resultado ecográfico negativo, dependiendo del coste que se esté dispuesto a asumir en cada territorio. Sin embargo, no consideraban necesario el seguimiento en los pacientes que presentaban probabilidad baja en la escala de Wells y dímero-D negativo (110).

8. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los episodios compatibles con un diagnóstico de TVP se atienden inicialmente en la AP de salud. Sin embargo, este nivel asistencial es el que menos herramientas diagnósticas y terapéuticas dispone para realizar un correcto abordaje de estos pacientes (161). La sintomatología clínica de esta patología es muy inespecífica y frecuentemente se precisan pruebas complementarias para confirmar o descartar el diagnóstico (130). Por otra parte, los signos y síntomas de la TVP pueden semejar los de otras enfermedades, por lo que existen múltiples diagnósticos alternativos (87).

En AP, en la actualidad, no se dispone de las exploraciones complementarias que ayuden a realizar un diagnóstico de TVP con una elevada probabilidad de certeza (56). Por tanto, a día de hoy, se ha derivar al ámbito hospitalario al 100% de los pacientes en los que se sospecha una TVP.

Sin embargo, del total de estos pacientes, solamente se llega a confirmar el diagnóstico en un 10-25 % de los casos (74,83,129).

La utilización de las escalas de probabilidad clínica en AP ha llegado a reducir entre un 30 y un 50% el número de derivaciones al hospital para confirmación diagnóstica (130). Asimismo, el uso del dímero-D en la AP podría hacer el proceso diagnóstico más coste-efectivo (162). No obstante, se ha de tener presente que las consecuencias de un caso de TVP sin diagnosticar y tratar pueden ser fatales debido al TEP (129). La mortalidad a los tres meses por TVP puede llegar a ser de un 2,2% mientras que en el caso del TEP de 7,8% (12).

Los estudios de coste-efectividad pretenden realizar una evaluación económica en el que se comparan dos o más alternativas diagnósticas que comparten los mismos objetivos pero difieren en cuanto a su efectividad y sus costes (163). Este tipo de estudios pretenden optimizar el uso de los recursos sanitarios que hoy en día son insuficientes y escasos en nuestro entorno (164).

Por ello, el presente trabajo se cuestiona si el manejo actual de esta patología que se está realizando en la AP de nuestro entorno sanitario podría mejorar gracias a la determinación del coste-efectividad de la aplicación de diferentes algoritmos de

diagnóstico en los pacientes con sospecha de un primer episodio de trombosis venosa profunda. De esta manera se evitaría la derivación del 100% de los pacientes y se dotaría a la AP de una mayor autonomía diagnóstica y de una mayor eficacia. Se analizan dos algoritmos diagnósticos que potencialmente se podrían llevar a cabo desde AP para reducir el número de derivaciones innecesarias, con el mínimo riesgo de falsos negativos. Estos dos algoritmos diagnósticos se comparan con la manera de proceder en la actualidad frente a un caso de sospecha de TVP. Asimismo, se pretende confirmar la necesidad de introducir el dímero-D en la AP para ayudar en este complejo diagnóstico.

9. HIPÓTESIS

- La aplicación de un algoritmo diagnóstico realizado en la Atención Primaria de nuestro entorno en los pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda, previa a su derivación hospitalaria, es más coste- efectivo que el procedimiento actual.
- El coste de los procedimientos diagnósticos, en los casos de sospecha de TVP, es diferente según el algoritmo utilizado.
- La efectividad de los procedimientos diagnósticos, en los casos de sospecha de TVP, presentan una elevada concordancia entre sí.
- La aplicación de un algoritmo diagnóstico realizado en la Atención Primaria de nuestro entorno en los pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda reduce el número de derivaciones a las urgencias especializadas.
- Algunas de las variables clínicas se asocian a un diagnóstico positivo de TVP en los pacientes con sospecha de TVP atendidos en Atención Primaria.

10. OBJETIVOS

10.1 Principal

Determinar el algoritmo diagnóstico más coste-efectivo en los pacientes con sospecha de un primer episodio de trombosis venosa profunda en la Atención Primaria de salud de nuestro entorno sanitario.

10.2 Secundarios

- Comparar el coste de los tres algoritmos diagnósticos en los pacientes atendidos en Atención Primaria por clínica compatible con trombosis venosa profunda.
- Comparar la efectividad de los tres algoritmos diagnósticos en los pacientes atendidos en Atención Primaria por clínica compatible con trombosis venosa profunda.
- Estudiar el efecto de la aplicación de algoritmos diagnósticos de TVP en las derivaciones realizadas desde la Atención Primaria de salud a las urgencias especializadas.
- Determinar las variables que se asocian a un diagnóstico positivo de TVP en los pacientes con sospecha de TVP atendidos en Atención Primaria.

11. MATERIAL Y MÉTODOS

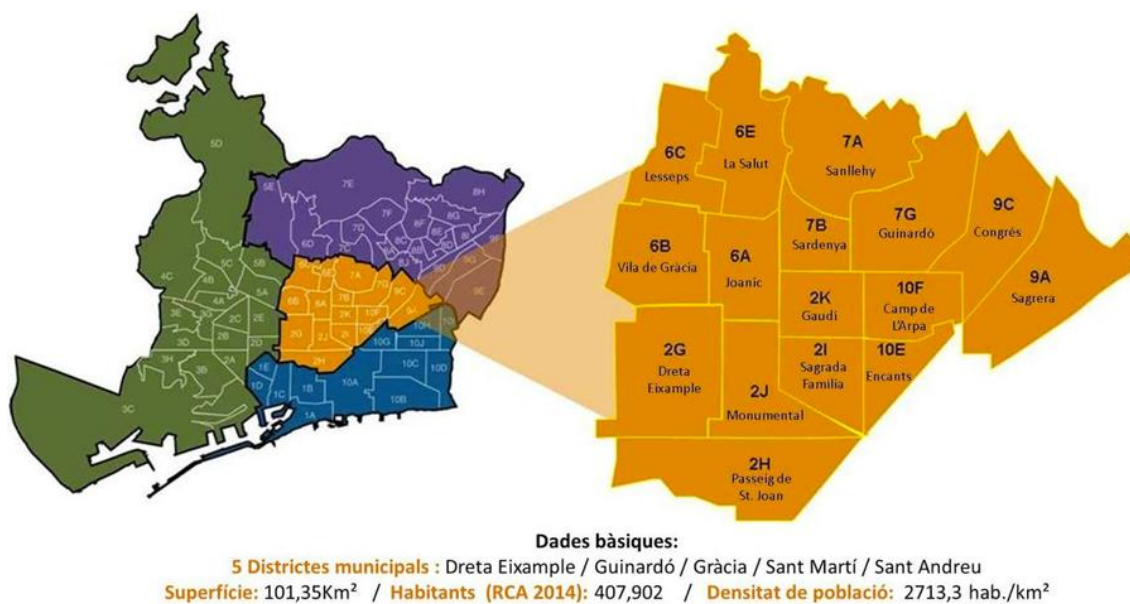
11.1 Diseño del estudio

Estudio observacional transversal.

11.1.1 Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de Barcelona, y en las 16 Áreas Básicas de Salud (A.B.S.) de su zona de referencia. Estas A.B.S. pertenecen al “Servei d’Atenció Primària Dreta” de Barcelona Ciudad y atienden a una población de 407.902 habitantes (Figura 7).

Figura 7. “Àrea Integral de Salut Dreta” (AIS) de la ciudad de Barcelona.



Fuente: AIS Barcelona Dreta en: <http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2889> (último acceso Junio 2015)

11.2 Población de estudio

Población adulta atendida por sospecha de TVP en el servicio de urgencias del hospital derivada desde la Atención Primaria.

11.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes que presentasen todos los siguientes requisitos:

- Edad mayor de 18 años.
- Clínica compatible con un primer episodio de TVP atendida en Atención Primaria.
- Pacientes en los que se disponga de un informe de derivación a urgencias hospitalarias por sospecha de TVP.

11.2.2 Criterios de exclusión

Pacientes que presentasen cualquiera de los siguientes requisitos:

- Informe de derivación de la Atención Primaria no disponible.
- Pacientes en tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) concomitante.
- Antecedentes de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar previos diagnosticados (antigua o recientemente).
- Pacientes que no puedan seguir control ambulatorio en los siguientes 7-10 días tras la asistencia inicial (para realizar la visita de seguimiento).
- Pacientes terminales o con patología física o psíquica grave.
- Pacientes con problemas de comprensión del protocolo.
- Pacientes que no acepten participar.
- Pacientes que no pertenezcan a la zona de referencia.
- Sintomatología clínica con una duración superior a 30 días.

11.3 Muestra

11.3.1 Tamaño muestral

Para responder al objetivo del estudio se precisó un tamaño muestral de 113 individuos. El cálculo se realizó considerando el diseño de un estudio descriptivo poblacional en el supuesto de máxima incertidumbre (prevalencia del 50%), con una confianza del 95% y una precisión del 10%. Se realizó un sobremuestreo del 15% para evitar posibles pérdidas de seguimiento (Cálculo realizado con el software GRANMO 7.12).

11.3.2 Muestreo

Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes, mayores de 18 años, con clínica compatible con un primer episodio de TVP, visitados en el servicio de urgencias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, entre Enero del 2012 y Junio del 2013, que cumplieren todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión hasta alcanzar el tamaño de muestra necesario.

11.3.3 Recogida de datos

Los datos necesarios para el estudio se recogieron mediante anamnesis, exploración física, determinaciones de laboratorio y ecografía doppler y se introducían en un cuestionario diseñado para la recogida de datos de este estudio (Anexo I). Posteriormente los datos se introducían en una base de datos en Access también diseñado específicamente para este proyecto.

11.4 Reclutamiento de participantes

Los pacientes eran derivados desde cualquiera de las 16 ABS (Figura 8) que tienen al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de referencia, con el correspondiente informe de

derivación de la AP, y desde el servicio de urgencias de dicho hospital fueron reclutados. A todos los sujetos que cumplían los criterios de inclusión/exclusión se les solicitó su participación en el estudio y, en el caso de aceptar, se les solicitaba la lectura y firma del consentimiento informado (Anexo II).

Todos los pacientes fueron evaluados en urgencias por cirujanos del servicio de Angiología, Cirugía Vasculor y Endovascular del hospital, que procedieron a la recogida de la información necesaria para el estudio en un cuestionario de recogida de datos (Anexo I). El personal investigador colaborador fue previamente entrenado para realizar la recogida de información de un modo homogéneo. Se registraron los motivos de consulta, tiempo de evolución de la sintomatología clínica y las variables sociodemográficas, incluyendo la edad, el sexo y el nivel de estudios. Se registraron también las medidas antropométricas y estilos de vida, preguntando por el hábito tabáquico y cuantificando el consumo de alcohol.

También se interrogó por los fármacos que tomaban de manera habitual. Se recogieron también los diferentes ítems de las escalas de probabilidad clínica de Wells (55) y Oudega (101): presencia de cáncer activo; inmovilización, parálisis o paresias recientes de extremidades inferiores; inmovilización en cama o cirugía mayor reciente; edema en toda la extremidad; diagnóstico alternativo probable; uso de anticonceptivos orales o antecedentes de traumatismo previo. Entre las variables de la exploración física se recogieron los signos y síntomas de estas escalas: signo de Homans (hipersensibilidad en la distribución de las venas profundas con la dorsiflexión del pie); edema en toda la extremidad; diferencia de tres o más centímetros del perímetro entre pantorrillas; edema con fovea; venas superficiales colaterales. Se incluyeron otras variables de exploración física no incluidas en las escalas como el calor local, la cianosis, el eritema y el empastamiento muscular (desplazamiento en bloque de los gemelos al movilizarlos en decúbito supino y extremidades en semiflexión).

A todos los participantes se les realizó una determinación de dímero-D, obtenida mediante el instrumento portátil dímero-D Cobash 232 (Roche diagnostics) (Anexo III) que corresponde a un test inmunológico cuantitativo rápido que se realiza con 0,15 cc de sangre venosa, y con la misma extracción sanguínea se procedía a realizar también

el dímero-D convencional del laboratorio del hospital que se realiza con la técnica de ELISA. Posteriormente, a todos los pacientes se les realizó una ecografía doppler completa de la extremidad afecta (de los sectores proximal y distal), que fue utilizada como prueba de referencia para diagnosticar o descartar la patología.

En los casos en los que se confirmó el diagnóstico de TVP, se determinó el nivel de afectación: distal, proximal fémoro-poplíteo o proximal ilio-femoral.

Estos pacientes fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis terapéuticas (1,5 mg/kg peso subcutánea cada 24 horas) de forma ambulatoria y derivados al Servicio de Hematología del hospital según el circuito habitual.

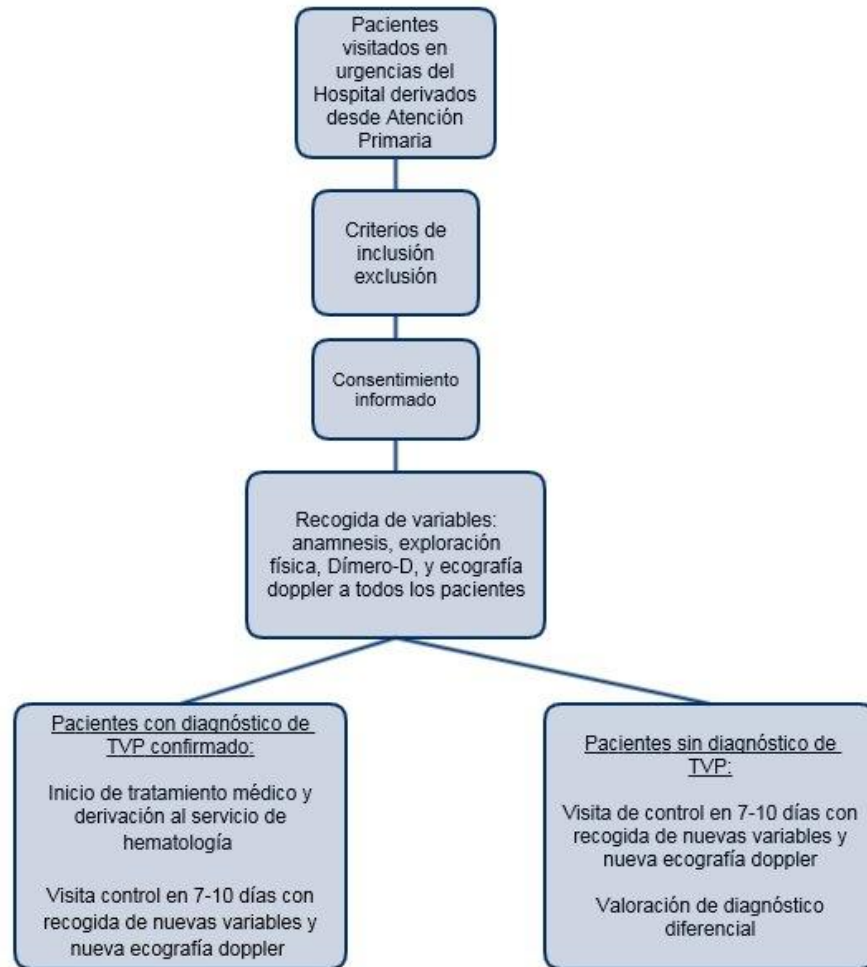
A los pacientes en los que se descartó el diagnóstico de TVP, después de la realización de la ecografía doppler, se les dio el alta médica con el correspondiente informe médico de alta.

A todos los pacientes, tanto los que se les confirmó la TVP como los que se les descartó la patología, se les visitó de nuevo en el plazo de 7 a 10 días en el servicio de Angiología, Cirugía Vasculor y Endovascular por un médico de familia y un cirujano vascular, siendo ambos investigadores siempre los mismos para homogeneizar la recogida de los datos. Ambos realizaron recogida de nuevas variables mediante anamnesis y exploración física. En esta visita de control, se volvía a realizar la ecografía completa a todos los pacientes para confirmar el diagnóstico o descartarlo definitivamente. En los pacientes en los que la ecografía descartaba la TVP, se intentaba confirmar un posible diagnóstico alternativo.

A todos los pacientes que fueron reclutados hasta alcanzar el tamaño muestral necesario, se les recogieron las mismas variables y se les realizaron exactamente las mismas intervenciones.

Posteriormente se valoró el coste-efectividad y la probabilidad de derivación al hospital de cada una de las ramas de actuación para poder después extrapolar los diferentes procedimientos a la Atención Primaria. La variable analizada para el estudio de la efectividad fue el valor predictivo de cada una de las ramas diagnósticas.

Figura 8. Reclutamiento de pacientes del estudio.



11.5 Análisis de costes

A cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, se le asignaron unos costes hipotéticos en cada una de las tres posibles ramas de diagnóstico definidas.

Coste por rama:

- Rama Actual: En esta rama se derivarían todas las sospechas de TVP a urgencias hospitalarias, que es el método utilizado actualmente en nuestro medio. Se calcularon los costes de la visita de urgencias en AP y posteriormente, a nivel hospitalario, se contabilizó la visita de urgencias del especialista, la determinación del dímero-D del laboratorio de referencia y la ecografía doppler.
- Rama Oudega: Sólo se derivarían aquellos con una puntuación ≥ 4 según la escala de Oudega. Los costes incluidos fueron los de la visita de urgencias en AP y el dímero-D rápido de todos los pacientes y solamente en los que hubiesen precisado derivación a hospital se contabilizó la visita urgencias del hospital y la ecografía doppler.
- Rama Wells: Siguiendo el algoritmo de Wells (99), a los que obtuvieron puntuación baja (-2,-1,0) o moderada (1,2) se les contabilizó la visita de urgencias de AP y el dímero-D rápido, y solo se hubiesen derivado los que tenían un resultado de dímero-D positivo en los que se añadieron los costes de la visita de urgencias de hospital y la ecografía doppler. En los pacientes que obtuvieron una puntuación de probabilidad alta (≥ 3) se contabilizó la visita de Atención Primaria, la visita de urgencias y la ecografía doppler ya que no se precisaba la determinación del dímero-D y todos los pacientes habrían sido derivados.

En los costes del dímero-D de AP se tuvo en cuenta la amortización del coste de la máquina de Roche. Se calculó el precio total de la máquina (1822€) dividido entre el número total de pacientes de nuestra muestra. Se tuvo también en cuenta el precio

del reactivo y el de la técnica de enfermería. En el coste del dímero-D del hospital, al ser una determinación de laboratorio, solo se tuvo en cuenta el valor del reactivo.

Para llevar a cabo el análisis de costes, se tomaron los precios de referencia publicados en el DOGC, núm. 6326, 1.3.2013, (*Resolució SLT/353/2013 sobre la revisió de precios públics correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Institut Català de la Salut*) y los correspondientes al hospital de referencia.

Se decidió realizar un análisis únicamente de los costes directos, expresados en euros, de las diferentes ramas de actuación diagnóstica.

Para analizar las diferentes estrategias diagnósticas frente al TVP se construyó un árbol con las tres ramas posibles. Para la elaboración del árbol se utilizó la notación estándar (165). Para cada opción diagnóstica seleccionada se realizaron los siguientes cálculos: a) cálculo de las probabilidades de cada una de las ramas; b) cálculo de las consecuencias promedio esperadas para cada una de las opciones, c) cálculo del coste efectividad de cada opción terapéutica mediante la suma de las consecuencias promedio. Este resultado medio esperado permitió elegir aquella alternativa que maximizase su valor.

Para simplificar la elaboración del árbol y facilitar el análisis de los datos se optó por la utilización de los mismos acontecimientos para cada una de las opciones diagnósticas.

11.6 Análisis estadístico

En relación al análisis descriptivo, las variables categóricas se presentan en forma de porcentajes totales o estratificados por categorías y las variables cuantitativas con las correspondientes medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis bivariante se realizó el test de la prueba de Chi cuadrado en el caso de variables dicotómicas, utilizando si procedía el test exacto de Fisher.

Para comparar variables cualitativas con cuantitativas se utilizaron las pruebas de t Test o ANOVA según fue necesario o sus equivalentes no paramétricas si la distribución de la variable no cumplía criterios de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnof).

Se construyeron modelos de regresión logística para determinar la asociación de las variables recogidas y la confirmación o no del diagnóstico de TVP. El criterio de selección de las variables para la estimación de los modelos multivariados fue un Forward stepwise con un criterio de entrada de $p < 0,05$ y un criterio de salida de $p > 0,10$.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad de cada escala de probabilidad clínica. Además se construyó una curva ROC y se calculó el área bajo la curva con su intervalo de confianza del 95% de cada una de ellas. Para evaluar la concordancia entre las escalas de probabilidad clínica se utilizó el índice kappa.

El grado de significación aceptado fue el de $p < 0,05$. El intervalo de confianza se estableció en el 95%. Todos los métodos se realizaron mediante el Statistical Package for Social Science (SPSS) 18.0 adaptado al programa Windows.

11.7 Financiación

- Este trabajo ha recibido dos Becas XB de investigación de la Gerencia del Ámbito de AP de Barcelona Ciudad del *Institut Català de la Salut* (XB 2011 y XB 2012) (Anexo V). Estas dos becas consisten en la liberación asistencial de 120 horas (XB 2011) y 60 horas (XB 2012) para realizar el proyecto o en la remuneración de estas horas extras en caso de solicitarse.
- Laboratorios Sanofi ha financiado el proyecto para la realización de las pruebas complementarias. La financiación ha consistido en el pago de las tiras reactivas del aparato portátil de dímero-D de Cobash 232 Roche Diagnostics (Anexo III). La financiación total del proyecto ha sido de 6.000€ depositados en la Fundación Hospital Sant Pau para el correcto desarrollo del proyecto. También se ha utilizado para realizar su difusión en publicación en la revista de AP (Open Access) y la presentación de una comunicación en el Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar Y Comunitaria en Gran Canaria del 12-14 Junio del 2014. La base de datos del proyecto es propiedad del equipo investigador y en ningún caso laboratorios Sanofi ha tenido acceso a la misma ni ha intervenido en el diseño, desarrollo o difusión de los resultados del estudio. El análisis estadístico también lo ha realizado el equipo investigador.
- Laboratorios Roche cedió el aparato para realizar las mediciones Cobash 232 Dímero D diagnostics.

11.8 Consideraciones éticas y Conflicto de intereses

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, y sucesivas revisiones, y las normas de Buena Práctica Clínica. Además, se respetó la normativa del *Institut Català de la Salut* en relación al acceso a la información clínica para temas de investigación.

Se informó a los participantes en el estudio sobre los objetivos del mismo y sobre las actividades vinculadas a su participación en el estudio: número de visitas, pruebas complementarias, información de resultados, etc. Se les entregó información verbal y escrita y se les solicitó la firma del consentimiento informado por escrito (Anexo II).

En la misma hoja de consentimiento se detallaba que la participación debía ser voluntaria, con la posibilidad de abandonar el programa si se deseaba, y que la intervención no tendría ningún efecto negativo en su atención sanitaria. Los sujetos de estudio tuvieron la oportunidad suficiente de preguntar sobre los detalles del estudio.

Los datos recogidos durante todo el proyecto, fueron incorporados a una base de datos en la que no constó ninguna referencia sobre la identidad de los sujetos, para su manipulación con los programas de análisis estadístico. Se aseguró la confidencialidad y anonimato de los datos, según la ley 15/1999 de confidencialidad de los datos, tanto en la fase de ejecución del proyecto como las presentaciones o publicaciones que de él se han derivado.

Este estudio fue enviado y aceptado por el comité de ética de investigación clínica del Hospital de Sant Pau (Código 02/2011) y del IDIAP Jordi Gol (P11/05) (Anexo IV).

Conflicto de intereses

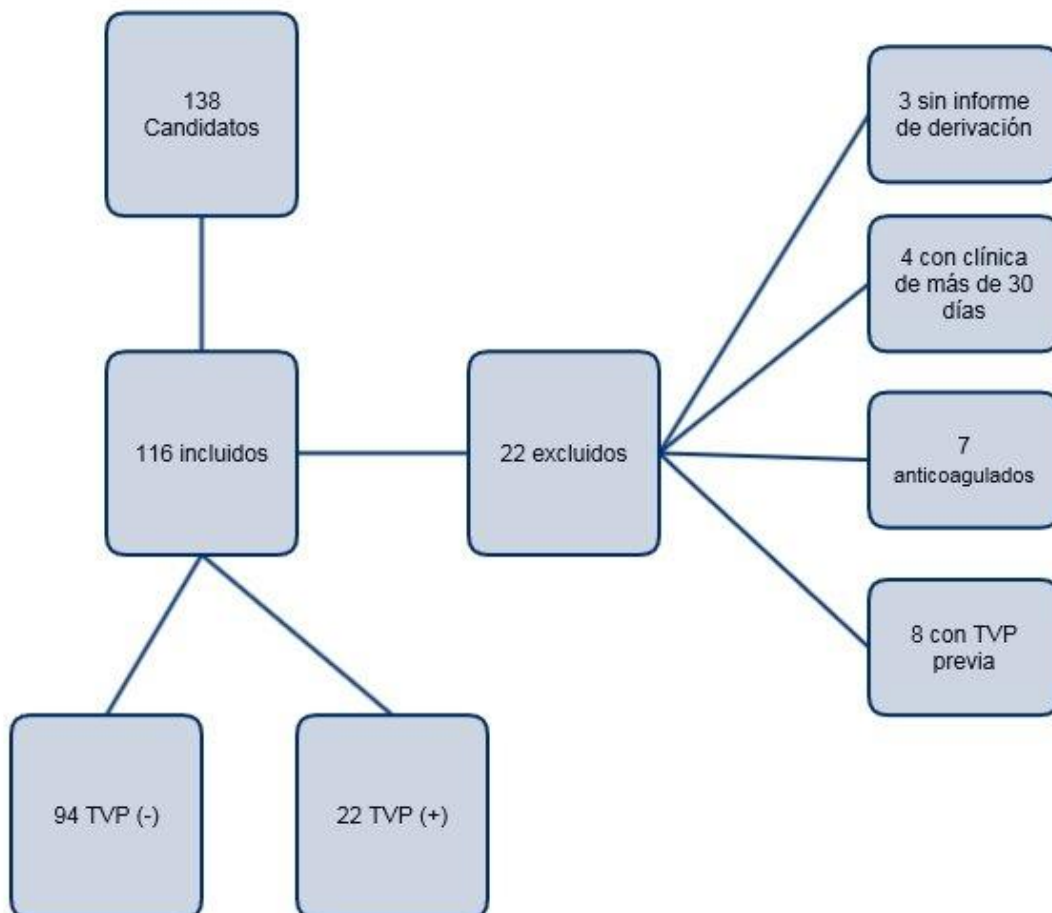
Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

12. RESULTADOS

12.1 Reclutamiento y diagrama de flujo de pacientes

Durante el período de reclutamiento se valoraron un total de 138 pacientes, de los cuales 116 cumplían los criterios de inclusión. Se excluyeron 22 pacientes por no presentar informe de derivación de la Atención Primaria, estar en tratamiento anticoagulante, o presentar clínica de más de 30 días de evolución o antecedentes de TVP. Todos los pacientes invitados a entrar en el estudio firmaron el consentimiento informado. De los 116 pacientes finalmente incluidos, se confirmó el diagnóstico de TVP en 22 casos (18,9%) con ecografía doppler completa (Figura 9).

Figura 9. Diagrama de flujo de los participantes.



De los 22 pacientes con diagnóstico confirmado de TVP, 17 fueron TVP proximales, mientras que solo 5 casos fueron TVP distales.

12.2 Variables descriptivas y del análisis bivalente

En la tabla 3 se muestran las principales variables descriptivas de la muestra de pacientes de nuestro estudio. El resto de las variables descriptivas de la muestra se explican en tablas posteriores.

Tabla 3. Variables descriptivas de la muestra del estudio.

Variable	N= 116
Sexo (% mujeres)	61,2%
Edad en años (DE)	71,2 (13,2)
Tabaquismo	12,5%
Consumo de alcohol	12,9%
Obesidad	35,3%
Hipertensión Arterial	61,2%
Hipercolesterolemia	39,7%
Diabetes Mellitus	23,3%

La tabla 4 muestra los resultados del análisis bivariado, en el que se estudió la relación entre las distintas comorbilidades asociadas al diagnóstico de TVP. De las variables analizadas, solo la presencia de enfermedad reumatológica o traumatológica concomitante se relacionó inversamente con la probabilidad de presentar una TVP. El resto no mostró asociación significativa con la probabilidad de tener un diagnóstico confirmado de TVP. Dentro de estas enfermedades del aparato locomotor se incluyeron 13 pacientes que presentaban gonartrosis de la extremidad afectada, 2 con meniscopatía conocida, 6 portadores de prótesis de rodilla o intervención quirúrgica de pie y/o tobillo no reciente; 3 pacientes con hernias discales lumbares, 4 con diagnóstico de fibromialgia y 3 pacientes con enfermedad reumatológica de características autoinmunes: un caso de artritis reumatoide, uno de artritis psoriásica y uno de lupus eritematoso sistémico.

Tabla 4. Características clínicas y comorbilidad asociada de la población atendida por sospecha de trombosis venosa profunda.

		Trombosis venosa profunda confirmada				p	Total (N=116)	
		No (N=96)		Sí (N=22)			N	%
Variable		N	%	N	%		N	%
Sexo	Mujeres	60	63,8%	11	50,0%	0,231	71	61,2%
Edad	Media (DE)	94	71,2 (13,7)	22	71,4 (11,1)	0,949	116	71,2 (13,2)
Hipertensión		58	61,7%	13	59,1%	0,821	71	61,2%
Hipercolesterolemia		37	39,4%	9	40,9%	0,894	46	39,7%
Diabetes Mellitus		23	24,5%	4	18,2%	0,53	27	23,3%
Cardiopatía isquémica/Insuf. cardiaca		13	13,8	2	9,1%	0,733	15	12,9%
Enfermedad respiratoria crónica		11	11,7%	3	13,6%	0,728	14	12,1%
Insuficiencia venosa crónica		22	23,4%	3	13,6%	0,399	25	21,6%
Enfermedad reumatológica o traumatológica		30	31,9%	1	4,5%	0,009**	31	26,7%
Neoplasia activa		3	3,2%	3	13,6%	0,079	6	5,2%
Antecedentes familiares de trombofilia o TVP*		1	1,7%	2	9,1%	0,092	3	2,6%
Antecedentes de TVP* previa		0	0,0%	0	0,0%	-	0	0,0%
Tratamiento con estatinas		25	26,6%	8	36,4%	0,361	33	28,4%
Tratamiento con diuréticos		36	38,3%	5	22,7%	0,169	41	35,3%

*TVP: Trombosis venosa profunda

** Estadísticamente significativo

En la Tabla 5 se muestra que no existe relación entre los estilos de vida o las variables antropométricas con una mayor probabilidad de presentar un diagnóstico confirmado de TVP.

Tabla 5. Características de la población atendida por sospecha de TVP (variables antropométricas y de estilos de vida).

		Trombosis venosa profunda confirmada				p	Total (N=116)	
		No (N=96)		Sí (N=22)			N	%
Variable		N	%	N	%		N	%
Nivel de estudios	NS/NC	13	13,8%	4	18,2%	0,056	16	13,8%
	Primarios	46	48,9%	9	40,9%		55	47,4%
	Secundarios	17	18,1%	9	40,9%		26	22,4%
	Universitarios	18	19,1%	0	0,0%		18	15,5%
Consumo de alcohol*		10	10,6%	5	22,7%	0,157	15	12,9%
Obesidad		29	35,8%	7	33,3%	0,833	36	35,3%
Tabaquismo		10	11,9%	4	22,2%	0,625	14	12,5%
IMC**	Media (DE)	96	29,1 (5,9)	22	28,7 (4,2)	0,785	116	29,0 (5,6)

*Consumo alcohol: consumo de alcohol habitual de más de una unidad de bebida estándar diaria.

** IMC: Índice de Masa Corporal.

En la Tabla 6 se describen los factores de riesgo de TVP utilizados por las principales escalas de probabilidad clínica (55,83). La escala de Wells incluye nueve ítems, mientras que la de Oudega incluye ocho. Existen variables comunes en las dos escalas, como la presencia de cáncer, cirugía reciente, circulación colateral y diferencia del perímetro de la pantorrilla de tres centímetros o más respecto a la contralateral. El resto de variables solamente están incluidas en una de las dos escalas.

El antecedente de haber sufrido una inmovilización prolongada y la presencia de edema en toda la extremidad son las variables que se relacionaron con una probabilidad más elevada de tener un diagnóstico confirmado de TVP. Cabe remarcar el elevado grado de significación del hecho de presentar un resultado positivo de dímero-D positivo. Del mismo modo, el hecho de que el médico que visita al paciente con sospecha de TVP considere probable un diagnóstico alternativo se relacionó significativamente con la probabilidad de que el diagnóstico final confirmado no fuera de TVP.

En la población estudiada no existía ningún paciente en tratamiento con anticonceptivos orales.

Tabla 6. Distribución de los distintos ítems incluidos en las escalas de probabilidad clínica.

	Trombosis venosa profunda confirmada				p	Total (N=116)	
	No (N=96)		Sí (N=22)			N	%
	N	%	N	%			
Parálisis, paresias o inmovilización de extremidades*	2	2,1%	3	13,6%	0,046	5	4,3%
Presencia de un diagnóstico alternativo probable*	69	73,4%	3	13,6%	0,0001	72	62,1%
Edema en toda la extremidad*	13	13,8%	9	40,9%	0,009	22	19,0%
Signo de Homans*	12	12,8%	3	13,6%	1	15	12,9%
Edema con fovea*	24	25,5%	10	45,5%	0,065	34	29,3%
Aumento del perímetro pantorrilla \geq 3 cm respecto al contralateral**	14	14,9%	6	27,3%	0,204	20	17,2%
Antecedentes oncológicos últimos 6 meses**	3	3,2%	3	13,6%	0,081	6	5,2%
Cirugía mayor, hospitalización o inmovilización en cama en el último mes**	2	2,1%	0	0,0%	1,00	2	1,7%
Circulación colateral**	6	6,4%	3	13,6%	0,48	9	7,76%
Uso de anticonceptivos orales***	0	0,0%	0	0,0%	-	0	0,0%
Antecedente de traumatismo***	8	8,5%	1	4,6%	1	9	7,8%
Dímero-D positivo***	53	56,4%	21	95,5%	0,0004	74	63,8%

* Variables incluidas en la escala de Wells

** Variables incluidas en ambas escalas

*** Variables incluidas en escala de Oudega

En negrita se remarcan los resultados estadísticamente significativos.

12.3 Análisis multivariante

En el análisis multivariado (Tabla 7) se confirmó la relación del resultado positivo del dímero-D con la presencia de TVP y la relación inversa entre presentar una enfermedad del aparato locomotor o una sospecha de un posible diagnóstico alternativo con la confirmación del diagnóstico de TVP.

Tabla 7. Análisis multivariado con el modelo escogido por regresión logística.

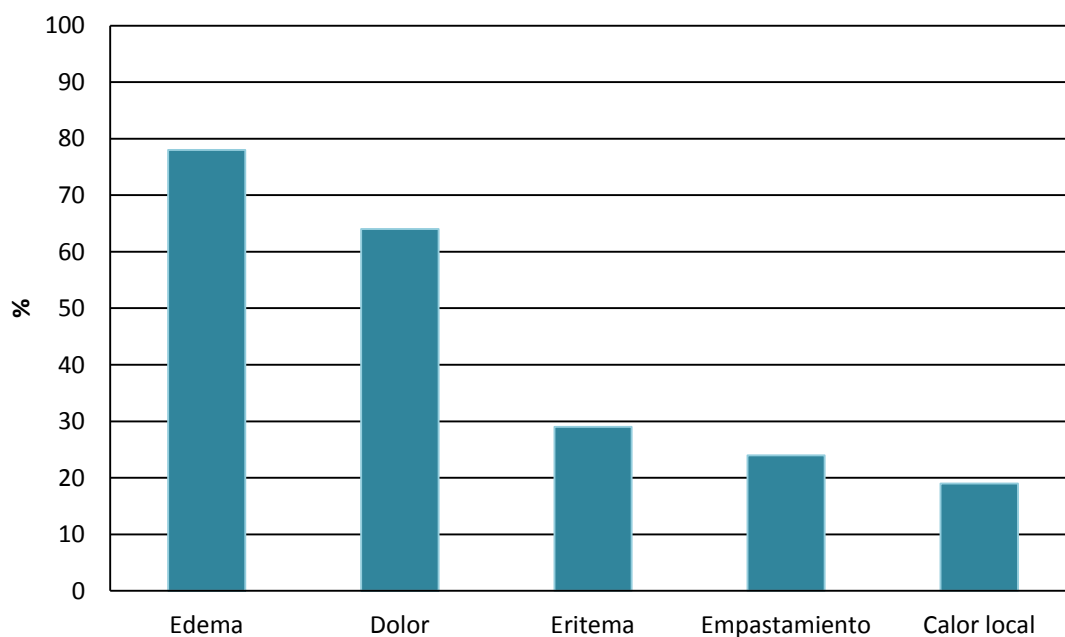
	OR (IC95%)	p
Dímero-D positivo	15,87 (1,85-135,80)	0,012
Diagnóstico alternativo	0,70 (0,17-0,29)	0,000
Parálisis, paresias o inmovilización de extremidades	11,46 (0,72-181,60)	0,084
Enfermedad reumatológica o traumatológica	0,06 (0,004-0,86)	0,039

*OR: Odds ratio

12.4 Motivos de consulta y diagnósticos diferenciales

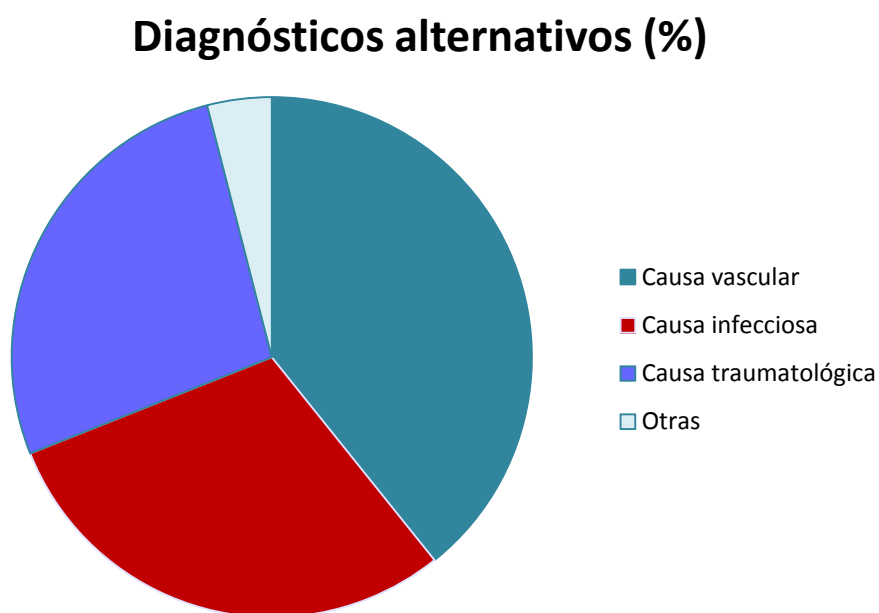
El análisis de los motivos principales de derivación del paciente a urgencias del hospital mostró que el edema de la extremidad afectada fue el signo más frecuentemente observado en el momento de la visita realizada por el médico de AP (78%). Aunque con menor frecuencia, también se observaron otros signos y síntomas como el dolor, el eritema, el empastamiento o el calor local de la extremidad afecta. En la Figura 10 se muestra la distribución de los síntomas y signos reflejados en los registros de las derivaciones.

Figura 10. Distribución de signos y síntomas referidos por los médicos de Atención Primaria en las derivaciones al hospital de los pacientes con sospecha de TVP.



En el 63,8% (N=74) de los pacientes estudiados, al ser evaluados en el servicio de urgencias, previa a la realización de pruebas complementarias, se sospechó que podía haber un diagnóstico alternativo más probable que la TVP. De estos pacientes, en un 39,2% (N=29) de los casos se registraron diagnósticos diferenciales de otra causa vascular como las tromboflebitis superficiales o la insuficiencia venosa crónica, un 29,7% (N=22) fueron de causa infecciosa como las celulitis y en el 27% (N=20) se observó una causa de origen traumatológico (roturas fibrilares, hematomas post-contusión o patología degenerativa). Sólo en un 4% de los casos (N=3) se evidenciaron otros posibles diagnósticos alternativos como edemas de etiología central o compresión extrínseca.

Figura 11. Diagnósticos alternativos obtenidos en los pacientes en los que no se confirmó la TVP.



12.5 Algoritmo de Wells y escala de probabilidad clínica de Oudega

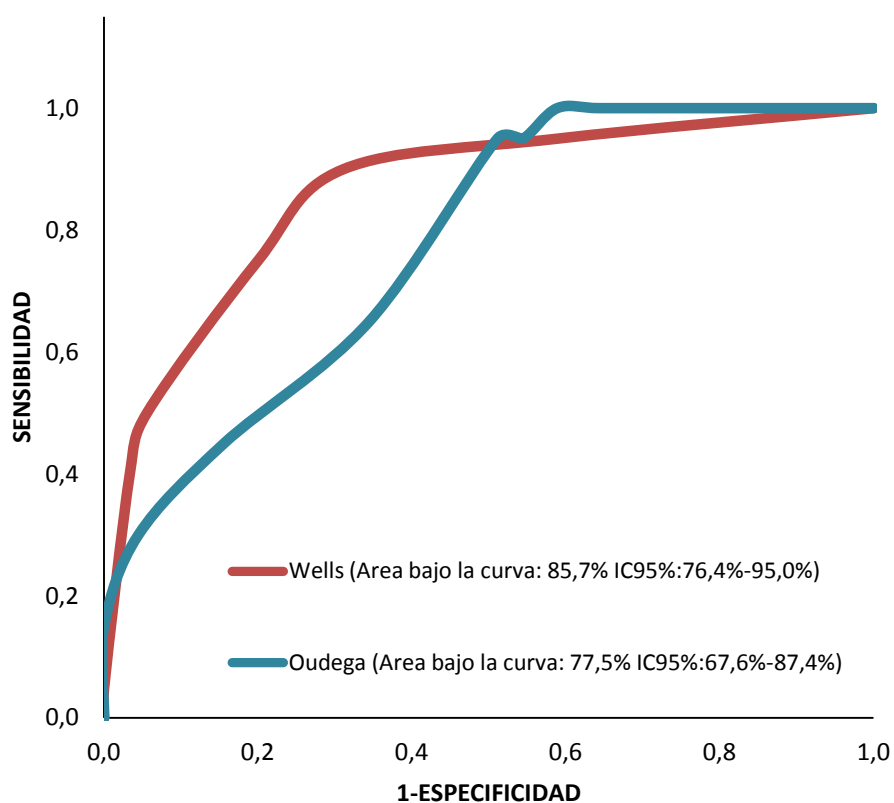
En el análisis de la validez diagnóstica de las escalas de probabilidad clínica se observa una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo positivo son bajos en las dos escalas, pero con valores muy similares entre ellas (Tabla 8).

Tabla 8. Validez diagnóstica del algoritmo de Wells y de la escala de probabilidad clínica de Oudega.

	Oudega			Wells		
	Valor	IC95%		Valor	IC95%	
Sensibilidad	100,0%	85,1%	100,0%	100,0%	85,1%	100,0%
Especificidad	40,4%	31,1%	50,5%	43,6%	34,0%	53,7%
Valor predictivo positivo	28,2%	19,4%	39,0%	29,3%	20,2%	40,4%
Valor predictivo negativo	100,0%	90,8%	100,0%	100,0%	91,4%	100,0%
Proporción de falsos positivos	59,6%	49,5%	68,9%	56,4%	46,3%	66,0%
Proporción de falsos negativos	0,0%	0,0%	14,9%	0,0%	0,0%	14,9%
Exactitud	51,7%	42,7%	60,6%	54,3%	45,3%	63,1%
Likelihood Ratio(+)	1,68	1,42	1,98	1,77	1,48	2,12
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	18,9%					

En la Figura 12 se muestra la curva que determina el punto de corte en el que se alcanzan la sensibilidad y especificidad más altas, y se evalúa la capacidad discriminativa de ambas escalas diagnósticas. Se observa que el área bajo la curva es mayor con la escala de Wells, por tanto ésta es más predictiva que la escala de Oudega.

Figura 12. Curvas ROC de las escalas de probabilidad clínica de Wells y Oudega.



12.6 Resultados según las ramas diagnósticas

En la Tabla 9 se refleja cómo se distribuirían las posibles derivaciones realizadas a urgencias del hospital según la rama diagnóstica estudiada. En la primera fila se muestra el procedimiento actual, en el que se deriva el 100% de los pacientes con sospecha de TVP sin utilizar escalas de probabilidad clínica ni realizar pruebas complementarias. Con la utilización del algoritmo de Wells (escala de Wells + dímero-D) existiría un menor número de pacientes derivados que con la escala Oudega (64,7% y 67,2% respectivamente).

Tabla 9. Derivaciones al hospital según las ramas diagnósticas.

Ramas	Pacientes derivados	Pacientes no derivados
Actual	116/116 (100%)	0/116 (0%)
Wells (algoritmo)	75/116 (64,7%)	41/116 (35,3%)*
Oudega	78/116 (67,2%)	38/116 (32,8%)*

*No hubo falsos negativos

En nuestro existe una elevada concordancia entre las escalas de Oudega y Wells, con un índice Kappa de 0,904 ($p < 0,001$) (Tabla 10).

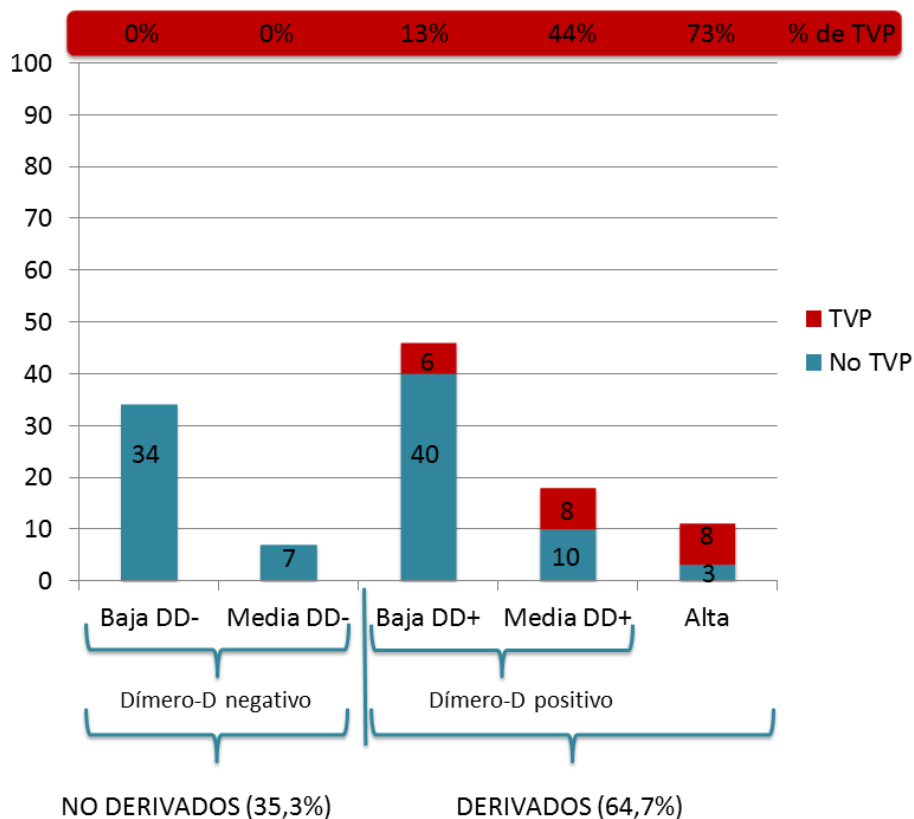
Tabla 10. Derivaciones al Hospital: concordancia entre el algoritmo de Wells y la escala de Oudega.

		Wells + Dímero-D		Total
		No	Sí	
Oudega	No	37 (31,9%)	1(0,9%)	38(32,8%)
	Sí	4(3,4%)	74 (63,8%)	78 (67,2%)
Total		41(35,3%)	75 (64,7%)	116 (100%)

$p < 0,001$

En la Figura 13 se muestra el número de pacientes que hubiesen sido derivados según la escala de Wells, agrupados en tres probabilidades pre-test, baja, moderada o alta, asociándose el resultado del dímero-D. En esta figura se describen también las confirmaciones diagnósticas de TVP tras la realización de la ecografía doppler. En ella podemos observar que no hubo ningún falso negativo diagnóstico de TVP entre los que no hubiesen sido derivados. En los pacientes que presentaban una probabilidad pre-test baja y fueron derivados, solamente en un 13% se confirmó el diagnóstico de TVP (IC 95%: 3-23); en el subgrupo de probabilidad pre-test moderada en un 44% (IC 95%: 22-66); y en los de alta probabilidad se confirmó el diagnóstico en un 73 % de los pacientes (IC 95%: 47-99).

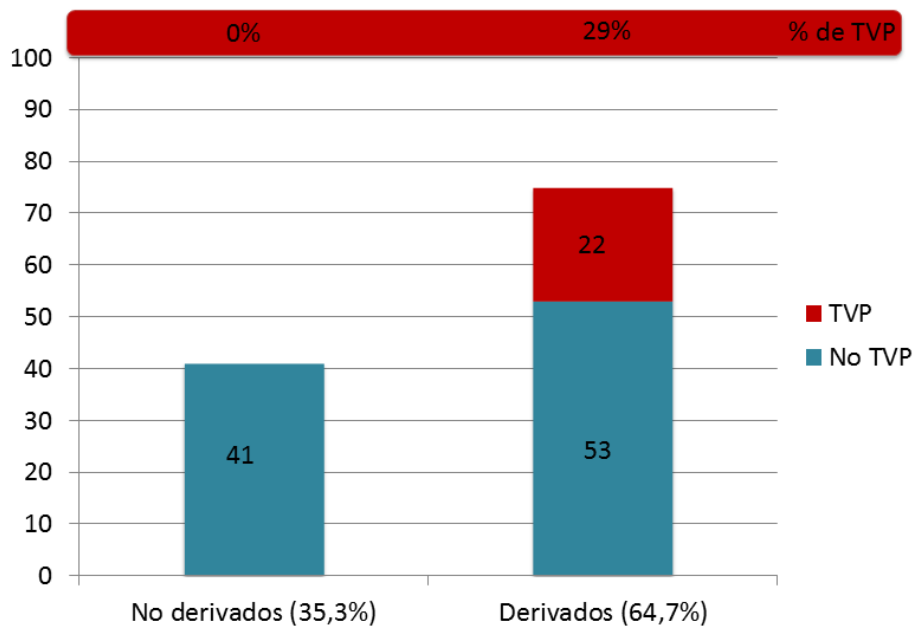
Figura 13. Algoritmo de Wells: subgrupos según probabilidad pre-test, derivaciones al hospital y confirmación diagnóstica de TVP.



Baja, moderada y alta: probabilidad pre-test

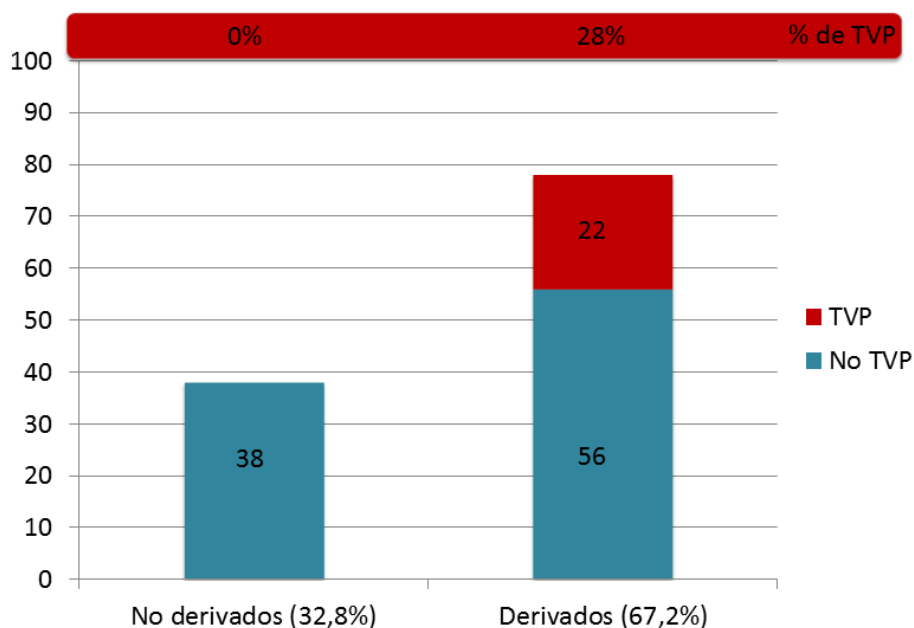
En la figura 14 se ha agrupado a los pacientes en dos grupos, según el resultados del algoritmo de Wells, diferenciando entre los que hubiesen sido derivados y los que no. También se especifica el número de diagnósticos de TVP confirmados en cada una de las ramas.

Figura 14. Algoritmo de Wells (derivación y confirmación diagnóstica)



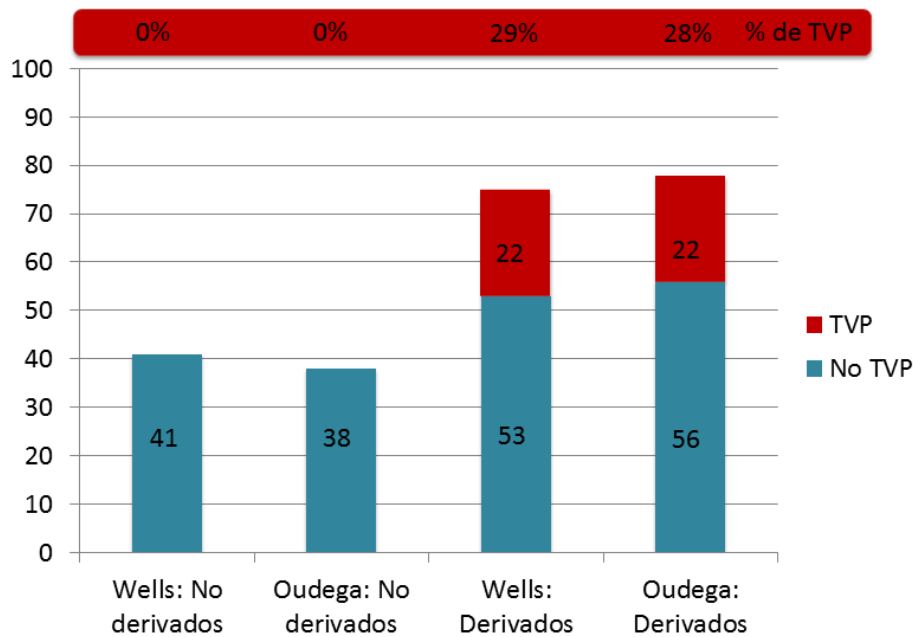
En la figura 15 está representado el porcentaje de diagnósticos confirmados según la escala de Oudega, que ya incluye el dímero-D, y clasifica a los pacientes entre los que hubieran sido derivados o no al hospital, según dicha escala. Se muestra también el porcentaje de diagnósticos de TVP confirmados en cada subgrupo, que en el subgrupo de probabilidad pre-test alta fue del 28% (IC 95%: 18-38). Tampoco hubo ningún caso de TVP confirmada (falsos negativos) entre los pacientes que según la escala no hubiesen precisado derivación.

Figura 15. Escala de Oudega: según subgrupos de probabilidad pre-test, derivaciones al hospital y confirmación diagnóstica de TVP.



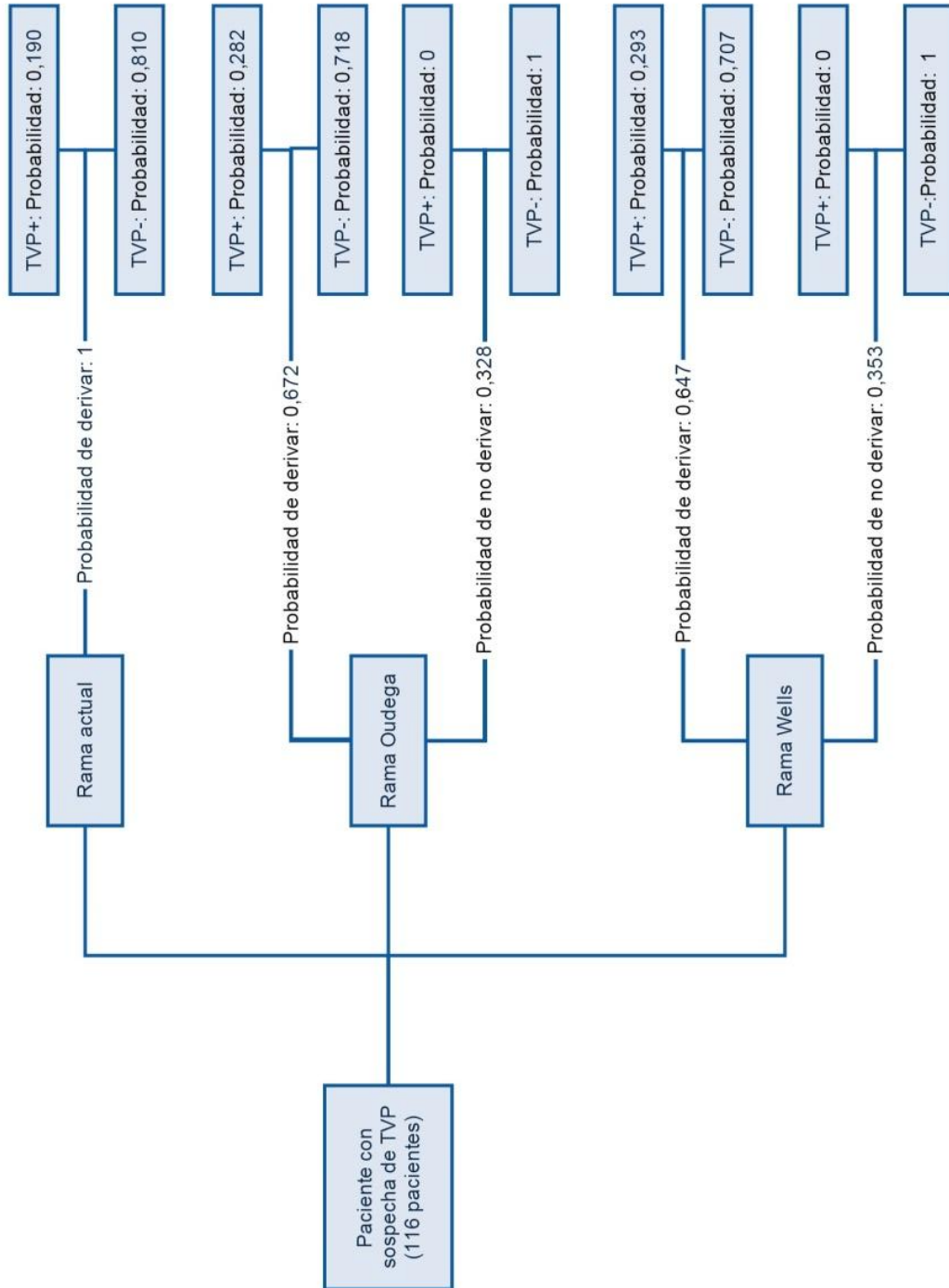
En la figura 16 se muestran las diferencias entre el algoritmo diagnóstico de Wells y la escala de Oudega, donde principalmente se observa un menor número de pacientes derivados con la opción de Wells, sin falsos negativos en ninguna de las dos ramas.

Figura 16. Comparación entre el algoritmo de Wells y la escala de Oudega: derivaciones al hospital y confirmación diagnóstica de TVP.



En la figura 17 se muestra el árbol de decisión en que se estudian las tres posibles opciones diagnósticas analizadas en nuestra muestra: la rama actual, en la que la probabilidad de derivar es del 100%, la rama de Wells y la de Oudega. Se muestran las diferentes probabilidades de derivación y la probabilidad posterior de confirmación diagnóstica. No se observaron falsos negativos en ninguna de las opciones diagnósticas teniendo el algoritmo de Wells y la escala de Oudega un comportamiento muy similar. De los pacientes derivados, la probabilidad de diagnóstico confirmado fue discretamente superior con el procedimiento de Wells que con el de Oudega, con un 29,3% y un 28,2%, respectivamente.

Figura 17. Árbol de decisión



12.7 Resultados de costes

En cuanto al análisis de los costes (Tabla 11), se observa que el proceso diagnóstico que conlleva un mayor gasto directo en nuestra muestra es el que se realiza actualmente, 44.915,20€ en el total de pacientes. Ello es debido a que el procedimiento actual obliga a la derivación de todos los pacientes con sospecha de TVP al servicio de urgencias hospitalarias, para confirmar o descartar el diagnóstico, representando más visitas y más pruebas complementarias que con las otras alternativas. Las dos ramas del estudio que incluyen la utilización de las escalas de probabilidad clínica tienen un coste total inferior, que es todavía menor en el caso de la escala de Wells; sin ser esta diferencia significativa. Se muestra también el análisis de costes por los distintos conceptos evaluados, en el que se refleja que la parte del proceso que encarece más el coste final es la atención en el servicio de urgencias, en cualquiera de las tres ramas.

Tabla 11. Simulación de los costes por persona derivada al servicio de urgencias con sospecha de trombosis venosa profunda, dependiendo de si se aplicasen o no los distintos algoritmos diagnósticos.

	Rama actual			Rama Oudega			Rama Wells		
	Media	DE	Coste total	Media	DE	Coste total	Media	DE	Coste total
Dímero-D	20,00 €	0,00 €	2.320,00 €	34,44 €	0,00 €	3.994,68 €	31,17 €	10,13 €	3.615,87 €
Urgencias hospital	307,20 €	0,00 €	35.635,20 €	206,57 €	144,80 €	23.961,60 €	198,62 €	147,49 €	23.040,00 €
Visita AP	60,00 €	0,00€	6.960,00€	60,00€	0,00€	6.960,00€	60,00€	0,00€	6.960,00 €
Total por rama	387,00€	0,00€	44.915,20€	241,01 €	144,8€	34.916,28€	231,69€	145,39€	33.615,87€

p<0,001 respecto de la rama actual. Entre Wells y Oudega, p=0,854

La Tabla 12 muestra la diferencia de costes por paciente comparando la rama actual con las otras dos ramas de Wells y de Oudega. La opción diagnóstica de Wells refleja un discreto descenso de los costes al compararse con la de Oudega, sin diferencias significativas, pero las dos difieren enormemente con la manera de proceder actualmente.

Tabla 12. Diferencia de costes por paciente según las distintas escalas en relación a la práctica actual.

	Práctica actual - escala de Oudega		Práctica actual – escala de Wells	
	Media	DE	Media	DE
Dímero-D	+14,44 €	0,00 €	+11,17 €	10,13 €
Urgencias hospital	-100,63 €	144,80 €	-108,58 €	147,49 €
Total por rama	-86,20 €	144,80 €	-97,41 €	145,40 €

13. DISCUSIÓN

Los datos de nuestro estudio reflejan que la utilización de cualquiera de las dos escalas de probabilidad clínica y el dímero-D es más coste-efectiva que la opción diagnóstica actual, consistente en derivar a todos los pacientes con sospecha clínica de TVP a urgencias del hospital. La opción de utilizar la escala de Wells y su algoritmo diagnóstico es más coste- efectiva que el procedimiento diagnóstico de Oudega.

13.1 Prevalencia y Género

La proporción de pacientes con diagnóstico positivo de TVP en nuestra muestra (18,9%) fue similar a la de estudios realizados en otros países. En un estudio prospectivo realizado en Suecia, se observó un 23,5% de pacientes con diagnóstico de TVP (97) y en una revisión sistemática publicada en el año 2011 se observó que su proporción oscilaba entre un 15 y un 39% de la población estudiada, dependiendo de los subgrupos de edad (166).

Un estudio realizado en España, de características similares, observó un mayor porcentaje de TVP en mujeres (9); por el contrario, otros estudios evidenciaron una mayor proporción en hombres de mediana edad (63,167). En nuestro estudio, al igual que en otros ya publicados, no se observaron dichas diferencias (12). Sin embargo, destaca un mayor número de mujeres derivadas por sospecha de TVP en nuestra muestra (61,2%) que también se ha evidenciado en otros estudios (168,169).

13.2 Estilos de Vida y Comorbilidades asociadas

En nuestro estudio no encontramos una relación entre los estilos de vida y el diagnóstico de TVP. Los trabajos publicados en este sentido muestran resultados contradictorios respecto la asociación del tabaquismo con la ETV. Algunos autores concluyen que el hecho de ser fumador aumenta la probabilidad de presentar un

evento de tromboembolismo venoso (170,171). Sin embargo, otros estudios, al igual que el nuestro, no objetivan esta asociación (172). Probablemente esto se deba a que, dada la elevada edad media de la población estudiada, la prevalencia de tabaquismo es mucho menor, tal como se muestra en las estadísticas poblacionales (173).

Tampoco se ha evidenciado una relación entre el diagnóstico de TVP y la obesidad, ni con el consumo de alcohol, a diferencia de otros estudios (174–176).

Las comorbilidades más frecuentes observadas fueron la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, no asociándose tampoco éstas con la presencia de TVP. Sin embargo, existen estudios que relacionan los principales factores de riesgo aterotrombótico con la ETV (72). Esta asociación se ha descrito con la diabetes mellitus, la hipertensión, la obesidad y la hipertrigliceridemia (177), pero no con el aumento de los niveles en sangre de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ni con el colesterol total (72). Por el contrario, los niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se han asociado con una disminución de este riesgo (178).

La única comorbilidad en nuestra muestra que demostró una relación significativa inversa con el diagnóstico TVP fue la presencia de enfermedades del aparato locomotor, siendo éstas más frecuentes en los pacientes que presentaron una falsa sospecha. Esta asociación se mostró tanto en el análisis bivalente como en el multivariante. Dentro de este subgrupo de enfermedades se incluyeron pacientes que presentaban sintomatología clínica de dolor y/o inflamación en relación con alguna patología reumatológica y/o traumatológica diagnosticada previamente. En el caso de tratarse de intervenciones quirúrgicas traumatológicas se consideraron las que no se habían realizado en el último mes por ser la cirugía reciente una de las variables incluidas en las escalas de probabilidad clínica. Esta asociación inversa entre la enfermedad del aparato locomotor y el diagnóstico de TVP probablemente sea debida a la inespecificidad de la clínica que suelen presentar los pacientes con sospecha de TVP. El dolor y/o edema suele estar presente también en muchos de los diagnósticos diferenciales de la TVP (87). Ello conlleva a que las enfermedades del aparato locomotor que cursen con esta sintomatología clínica, precisen de más pruebas complementarias para descartar la TVP, que sería la que comporta una mayor

morbimortalidad si no es diagnosticada y tratada correctamente (94).

13.3 Variables de las Escalas de Probabilidad Clínica

En nuestra muestra, en el análisis bivalente, cuatro de las variables de las escalas de probabilidad clínica de Wells y Oudega se asociaron con el diagnóstico de TVP. Éstas fueron el antecedente de parálisis, paresias o inmovilización de extremidades inferiores; la presencia de edema en toda la extremidad; la presencia de un dímero-D positivo y la sospecha de presentar un diagnóstico alternativo más probable que la TVP. Esta última variable presentó una asociación inversa con la probabilidad de tener el diagnóstico.

Un meta-análisis, que analizaba todas las variables de diferentes escalas de probabilidad clínica, concluyó que entre los ítems que se relacionaban con un aumento de la probabilidad de padecer una TVP se encontraba el antecedente de parálisis, paresias o inmovilización reciente. También se asociaron otras variables como la presencia de cáncer activo, la cirugía reciente o la diferencia de perímetro de la pantorrilla de la extremidad afectada (179). En nuestro estudio se observó la relación entre el edema de toda la extremidad afectada y el diagnóstico de TVP, al igual que en otro estudio en el que se asoció con la presencia de edema, tanto por debajo como por encima de la rodilla (180).

Sin embargo, estas variables de manera aislada presentan un valor predictivo bajo y se han de combinar en forma de escala de probabilidad clínica (161,179). Existen diversos estudios que pretenden comparar el uso de estas escalas de probabilidad clínica con el juicio clínico del profesional que atiende esta patología. Algunos autores concluyen una predicción similar de las escalas y el juicio clínico tanto a nivel hospitalario (181,182) como en la AP de salud (183). Otros incluso objetivan una mayor exactitud diagnóstica del juicio clínico asociándolo a la determinación del dímero-D (184).

La sospecha de un diagnóstico alternativo más probable que el de TVP se relacionó con una menor probabilidad de confirmar la TVP. Este hecho también se evidenció en un estudio en el que se compararon cuatro escalas de probabilidad clínica diferentes (134). Sin embargo, esta circunstancia es altamente subjetiva y está claramente

determinada por la experiencia del clínico en esta patología (56,127). En la AP podemos encontrar médicos que tengan escasa experiencia en esta patología y encuentren complicado determinar en la visita inicial, y sin pruebas complementarias si la sintomatología clínica puede corresponder con mayor probabilidad a otro diagnóstico diferente al de TVP (185).

En nuestra población, la presencia de cifras elevadas de dímero-D (valores de 500 ng/mL o superiores) se asoció con el diagnóstico de TVP. Sin embargo, la mayoría de estudios concluyen que el dímero-D de manera aislada no es suficiente, y siempre se debería asociar a las escalas de probabilidad clínica y realizar los pasos diagnósticos de manera secuencial (186,187). De hecho, la degradación de la fibrina, al no ser específica de la ETV, precisa siempre que sea positiva, de la realización de pruebas de imagen para confirmar o descartar el diagnóstico (188).

De estas cuatro variables de las escalas de probabilidad clínica descritas, solamente dos confirmaron su asociación con el diagnóstico de TVP en el análisis multivariante: la presencia de un dímero-D positivo y la sospecha de presentar un diagnóstico alternativo, ésta última con una asociación inversa.

13.4 Motivo de consulta y Diagnóstico alternativo

Respecto a la clínica que referían los pacientes en el momento de la consulta inicial, los síntomas y signos más frecuentes fueron la tumefacción y el dolor, coincidiendo con otros estudios publicados (183,189–191).

En nuestro estudio, se sospechó un probable diagnóstico alternativo en un 63,8% de los casos, muy similar al porcentaje descrito en la literatura, que fue de un 71% (85). Los diagnósticos diferenciales más observados fueron los de causa vascular, de causa infecciosa y de causa traumatológica. Estudios previos han mostrado que hasta el 50% de los pacientes que eran derivados por sospecha de TVP presentaban una enfermedad venosa crónica previa (87), que en un 18,5% de los casos se observaron roturas fibrilares con o sin hematoma, en un 14,6% diagnósticos alternativos de causa

infecciosa y en un 10,9% tromboflebitis superficiales de la extremidad (85).

13.5 Validez del algoritmo de Wells y de la escala de probabilidad clínica de Oudega

Hemos encontrado que las dos escalas de probabilidad clínica presentan una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%, siendo la escala de Wells discretamente superior en cuanto a especificidad y valor predictivo positivo. De hecho, la escala de Wells es la más utilizada en la práctica clínica (74,128,192). Sin embargo, Oudega y colaboradores crearon su propia escala de probabilidad concluyendo que la escala de Wells no funcionaba correctamente en la AP por la diferente prevalencia de la TVP en este nivel asistencial (56). Posteriormente, Oudega comparó las dos escalas y afirmó que cualquiera de las dos se podía utilizar en AP, siendo discretamente mejor la suya a expensas de una mayor disminución de los pacientes que precisan derivación al hospital. En este mismo estudio, un 45% de los pacientes no se hubiesen derivado con el algoritmo de Wells, mientras que un 49% no hubiesen precisado derivación con la escala de Oudega. De éstos, los falsos negativos detectados fueron un 1,6% en el caso del algoritmo de Wells y de un 1,4% en el caso de la escala de Oudega (193). Por el contrario, en nuestro estudio, y en otros realizados también en AP, la escala de Wells presenta una validez global igual o incluso superior a la de Oudega (194). Concretamente en nuestro estudio un 35,3% y un 32,8% no hubiesen sido derivados con el algoritmo de Wells y la escala de Oudega respectivamente y además no hubiesen habido falsos negativos en ninguna de las dos ramas. Un estudio publicado recientemente que analizó la utilidad de la escala de Wells en la AP concluye también que ésta funciona con gran exactitud en este nivel asistencial (194).

En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes que presentaron TVP en los diferentes subgrupos de probabilidad pre-test fueron del 13%, 44% y del 73% para la probabilidad baja, moderada y alta respectivamente. De estos casos confirmados de TVP, los que presentaban probabilidad pre-test baja y moderada hubiesen sido derivados todos ya que presentaron una determinación positiva de dímero-D. Otros estudios muestran porcentajes similares de diagnósticos positivos según la clasificación de las escalas de probabilidad clínica (55,195). Algunos autores han descrito porcentajes muy inferiores,

0,15%, 6,3% y 40% para la probabilidad pre-test baja, moderada y alta respectivamente (194). Esto podría ser debido a que en nuestro estudio, los médicos de familia hicieron una correcta selección de los pacientes que presentaban clínica compatible con sospecha de una TVP.

En el caso de la escala de Oudega, en nuestra muestra no se observó ningún caso de TVP en los pacientes que presentaban una probabilidad pre-test baja. Por otra parte, en los que tenían una probabilidad alta, un 28% fueron diagnosticados de TVP. El mismo porcentaje de probabilidad alta que describió Oudega al realizar la validación de su escala. Pero Oudega detectó un 0,7% de pacientes con confirmación de TVP en los que presentaban probabilidad pre-test baja, lo que equivalía a falsos negativos (83).

En nuestro estudio, la utilización de cualquiera de las dos escalas de probabilidad clínica asociadas a la determinación del dímero-D disminuiría significativamente el número de derivaciones. En este sentido existen estudios que encontraron una disminución de entre un 23 y un 50% de las derivaciones utilizando estos algoritmos, mientras que en el nuestro se situarían entre un 33 y un 35% (196,197).

El árbol de decisión es una técnica que se ha mostrado útil en las situaciones clínicas en las que existe una elevada incertidumbre en el momento de escoger la alternativa diagnóstica más idónea (198,199). En nuestra muestra, el árbol de decisión analiza la probabilidad de derivación y posteriormente la probabilidad de cada rama del árbol de presentar un diagnóstico confirmado (Figura 17). En un estudio en el que se realizó el análisis con la técnica de árbol de decisión, se valoraron diez alternativas diagnósticas diferentes utilizando la escala de Wells y/o el dímero-D, u otras como la de no realizar ninguna prueba y tratar a todos los pacientes. Analizando los datos como pruebas independientes, se observó que la rama más coste-efectiva era la que incluía la aplicación de la escala de Wells asociada al dímero-D. En cambio, si se analizaban como pruebas dependientes entre sí, se observó que dos opciones eran las más coste-efectivas: en primer lugar, la realización de la escala de Wells y la determinación del dímero-D solamente en los que obtenían una probabilidad pre-test alta; en segundo lugar, la determinación del dímero-D de manera aislada (200).

Pero para realizar todo el algoritmo diagnóstico de manera eficiente y poder reducir el número de derivaciones innecesarias, el uso de estas escalas de probabilidad clínica se debería implementar en la práctica diaria en la AP. Está demostrado que estas escalas son exactas, reproducibles y de fácil utilización (185). A pesar de ello, si no se utilizan frecuentemente es complicado memorizarlas y por tanto, sería conveniente tenerlas accesibles en los programas informáticos de gestión de la historia clínica de AP (201). A pesar del conocimiento universal de las escalas de probabilidad clínica, del dímero-D y de los algoritmos diagnósticos, la práctica clínica presenta una gran variabilidad en diferentes países estudiados (202–204) lo que hace imprescindible la utilización de guías de práctica clínica consensuadas en cada territorio, para así tener en cuenta las diferentes características de los distintos sistemas sanitarios.

Al igual que muestran los resultados de nuestro trabajo, diferentes guías publicadas (95,205,206) coinciden en la importancia de sistematizar el diagnóstico de la TVP en varios pasos secuenciales que se inician con la determinación de la probabilidad pre-test.

En nuestra población, en ninguno de los pacientes que presentaron baja y moderada probabilidad pre-test con un dímero-D de alta sensibilidad negativo, se confirmó el diagnóstico. En estos casos, la mayoría de estudios y guías de práctica clínica no recomiendan realizar más pruebas complementarias ya que la probabilidad de presentar el diagnóstico es inferior al 1% (197,205,206). Por el contrario, otros estudios aconsejan realizar siempre en estos pacientes la ecografía doppler, debido a la morbimortalidad asociada que comportaría un caso sin detectar (207). Alguna guía deja abierta la decisión de realizar una ecografía doppler en estos casos, aunque con menor grado de recomendación (95). De hecho, el procedimiento recomendado por la mayoría de guías, es la realización de una ecografía doppler (95,194) en todos los pacientes que obtienen una probabilidad alta pre-test con la escala de Wells.

13.6 Análisis de Costes

En cuanto a la evaluación de costes, en nuestro estudio se observa que la rama diagnóstica menos coste-efectiva, respecto a las otras dos opciones, es la de derivar a todos los pacientes con sospecha de TVP a urgencias del hospital, que es la que se aplica en la actualidad. La utilización del algoritmo de Wells o la escala de probabilidad clínica de Oudega supondría una disminución de costes de entre 9.998,92€ y 11.299,33€ en el global de los pacientes estudiados, equivalente a un ahorro entre 8.619,75€ y 9.740,80€ por cada 100 pacientes o entre 86,20€ y 97,41€ por cada paciente (Oudega y Wells respectivamente). Este ahorro se debe fundamentalmente a la disminución de derivaciones a urgencias del hospital. En nuestro estudio, si se compara el coste-efectividad de las dos escalas, se observa una discreta superioridad de la escala de Wells en cuanto a validez diagnóstica, predictibilidad, y coste-efectividad debida a su mayor especificidad. Oudega y colaboradores describieron un hipotético modelo de Markov basado en el análisis de tres posibles estrategias diagnósticas a 5 años. Estos tres algoritmos eran muy similares a los de nuestro estudio: la derivación de todos los pacientes al hospital para una ecografía doppler; la realización de la escala de Wells y dímero-D y la derivación de aquellos pacientes que presentasen una puntuación igual o superior a 2 con dímero-D positivo. Y por último, la realización de la escala de Oudega y la derivación de aquellos pacientes que tuviesen una puntuación ≥ 4 . Estos autores concluyeron que la última opción diagnóstica era la más coste-efectiva de las tres (160). Otros autores coinciden en que, dada la limitación en los recursos económicos existentes, se debe escoger la opción más coste-efectiva, que sería el uso de una escala de probabilidad clínica acompañado de la determinación de dímero-D, y dependiendo del resultado, realizar posteriormente la ecografía doppler en el hospital. En estos estudios la escala utilizada fue la de Wells (208,209).

En resumen, ante la sospecha de TVP en AP se deberían utilizar unos circuitos diagnósticos secuenciales que incluyan el uso de cualquiera de las dos escalas de probabilidad clínica y la determinación del dímero-D. De esta manera se podrían cribar a los pacientes que precisan ser derivados al hospital para realizar más pruebas complementarias. De hecho, la mayoría de estos procesos se atienden inicialmente en

este nivel asistencial, y por tanto, se debería dotar a la AP de las herramientas necesarias para orientar mejor la sospecha o diagnóstico de TVP (162,210). Sería también imprescindible intensificar la formación de los profesionales sobre estas escalas de probabilidad clínica y los posibles diagnósticos diferenciales (161). Ello ayudaría a disminuir el número de derivaciones al hospital y a hacer más coste-efectivo el proceso diagnóstico de la TVP, evitando también el inicio de tratamientos anticoagulantes innecesarios con los riesgos que ello puede provocar (211).

13.7 Líneas Futuras de Investigación

En base a los resultados de nuestro estudio se plantean diversas vías de investigación. Por un lado, se podría plantear la realización de un análisis económico teórico a largo plazo mediante un modelo de Markov (212), teniendo en cuenta los costes de los tratamientos realizados en los casos en los que se confirmase el diagnóstico, o de las posibles complicaciones que se hubiesen derivado debido al tratamiento anticoagulante, o la posible morbimortalidad asociada a la patología.

Otra posible vía de investigación sería la valoración del coste-efectividad de iniciar el tratamiento con una dosis de heparina de bajo peso molecular (210) en los pacientes con sospecha y probabilidad pre-test elevada en el momento de la visita de Atención Primaria, hasta que se confirmase el diagnóstico. Esta hipótesis ya ha sido publicada y realizada en algunos entornos sanitarios que presentan dificultad para realizar pruebas de imagen urgentes (96). Este circuito diagnóstico y de tratamiento inicial se podría plantear en nuestro territorio en zonas donde el hospital de referencia se encuentre localizado a una larga distancia del centro de atención primaria.

Por último, otra posible vía de investigación sería analizar la posibilidad de introducir la realización sistemática de ecografía doppler en los pacientes que acuden a la atención primaria con sospecha clínica de TVP para que el médico de familia pueda gestionar por completo esta patología, lo cual ya se ha planteado en otros estudios en otros países (213).

13.8 Limitaciones y Fortalezas

La fortaleza más importante de nuestro estudio es que hemos utilizado datos directos de la atención primaria que es el lugar donde más frecuentemente se generan las sospechas diagnósticas y, sin embargo, es donde existen menos herramientas y conocimientos para poder gestionar este circuito diagnóstico.

Otra fortaleza sería el hecho de que a todos los pacientes, una vez reclutados, se les realizaron las mismas determinaciones y pruebas complementarias lo cual eliminaría un posible sesgo de clasificación por parte de los investigadores, así como el efecto de potenciales confusores.

A pesar de que los resultados de nuestro estudio están en concordancia con los publicados por otros autores, un mayor tamaño muestral permitiría dar respuesta a preguntas que han ido surgiendo a lo largo del análisis, distintas del objetivo principal. Aunque un requisito para ser incluido en el estudio era que los pacientes documentasen haber sido visitados en AP, para garantizar la viabilidad del proyecto se realizó el reclutamiento desde el servicio de urgencias hospitalario. Es posible que un paciente con informe de derivación al hospital por sospecha de TVP decidiese voluntariamente no acudir al hospital, dirigirse a otro centro hospitalario público o privado o demorar su asistencia a urgencias. No obstante, consideramos que el posible impacto de este hecho se ve minimizado debido a la elevada accesibilidad de las urgencias hospitalarias en nuestra área de referencia.

13.9 Conclusiones

- El algoritmo más coste-efectivo en los pacientes con sospecha de un primer episodio de trombosis venosa profunda en la Atención Primaria es el que combina la escala de Wells con el dímero-D.
- El algoritmo diagnóstico de TVP que implica un mayor coste económico es el que se realiza en la actualidad, es decir, derivar a todos los pacientes con sospecha clínica.
- Los tres algoritmos diagnósticos analizados presentan una elevada efectividad con una sensibilidad diagnóstica del 100%.
- Con la aplicación de algoritmos diagnósticos de TVP, se podría descartar con seguridad el diagnóstico de TVP en uno de cada tres pacientes con sospecha de esta patología, atendidos en Atención Primaria.
- La elevación del dímero-D se relacionó con una mayor probabilidad de confirmar el diagnóstico de TVP. La presencia de enfermedades del aparato locomotor y la sospecha de un diagnóstico alternativo se asociaron con la ausencia del diagnóstico de TVP.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22–30.
2. Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. *Semergen*. 2010;36(3):150–62.
3. Fernández Capitán M-C. Epidemiología de las enfermedades tromboembólicas: fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa y síndrome coronario agudo. *Med Clin (Barc)*. 2012;139 Suppl:4–9.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–64.
5. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722–7.
6. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4–8.
7. Boc A, Vene N, Štalc M, Košmelj K, Mavri A. Unprovoked proximal venous thrombosis is associated with an increased risk of asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2014;133(6):1011–5.
8. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992;232(2):155–60.
9. Calvo Romero JM, Arévalo Lorigo JC, Romero Requena J, Pérez Alonso JL, Ortiz Descane C, Gutiérrez Montaña C, et al. Enfermedad tromboembólica venosa en un área rural del sur de Extremadura (España). *An Med Interna*. 2005;22(10):465–8.
10. Merino RG, Santiago JM, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(SUPPL. 2):2–9.
11. Schouten HJ, Koek HLD, Oudega R, Geersing G-J, Janssen KJM, van Delden JJM, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ*. 2012;344:e2985.
12. Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(14):547–51.
13. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585.

14. Bauersachs RM, Riess H, Hach-Wunderle V, Gerlach H, Carnarius H, Eberle S, et al. Impact of gender on the clinical presentation and diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2010;103(4):710–7.
15. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Age-and sex-specific seasonal variation of venous thromboembolism in patients with and without family history: a nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1164–71.
16. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ.* 2001;323:601–2.
17. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):605–10.
18. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* 2005;93:298–305.
19. White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl:S11–7.
20. Ruiz-Giménez N, Frieria A, Sánchez Moliní P, Caballero P, Rodríguez-Salvanés F, Suárez C. Trombosis venosa profunda en miembros inferiores en un servicio de urgencias. Utilidad de un modelo clínico de estratificación de riesgo. *Med Clin (Barc).* 2002;118(14):529–33.
21. Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, Soto MJ, Raventós A, Sánchez R, et al. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. findings from the RIETE Registry. *J Vasc Surg.* 2006;44(4):789–93.
22. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):243–51.
23. Hedner C, Sundgren PC, Kelly AM. Associations between presence of relevant information in referrals to radiology and prevalence rates in patients with suspected pulmonary embolism. *Acad Radiol.* 2013;20(9):1115–21.
24. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007;120(10):871–9.
25. Hughes MJ, Stein PD, Matta F. Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: systematic review. *Thromb Res.* 2014;134(6):1182–5.
26. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman M V, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221–6.

27. Den Exter PL, van der Hulle T, Lankeit M, Huisman M V, Klok FA. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2013;27(4):185–92.
28. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386–9.
29. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2008;19(6):443–6.
30. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.* 2009;7:879–83.
31. Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg.* 2011;53:500–9.
32. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol.* 2006;134:357–65.
33. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355:488–98.
34. Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJM. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:2075–81.
35. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron M-J, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;149:698–707.
36. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:249–56.
37. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.* 2009;145:286–95.
38. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost.* 2013;11(5):795–805.
39. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370–2.
40. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005;365(9465):1163–74.
41. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;2:59–69.

42. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008;143(2):180–90.
43. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012;114(2):275–85.
44. Merli G. Diagnostic assessment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med.* 2005;118 Suppl(8):3S – 12S.
45. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. *QJM.* 2006;99(9):581–93.
46. Blann AD. How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):445–8.
47. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23(5):225–9.
48. Bulger CM, Jacobs C, Patel NH. Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2004;7(2):50–4.
49. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol.* 1997;34(3):171–87.
50. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood.* American Society of Hematology; 2008;112(1):19–27.
51. Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet.* 1994;343(8912):1536–8.
52. Cohoon KP, Heit JA. Inherited and Secondary Thrombophilia. *Circulation.* 2014;129:254–7.
53. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost.* 1997;77(3):444–51.
54. Kahn SR. The Clinical Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Arch Intern Med.* 1998;158(21):2315.
55. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AAW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345(8961):1326–30.
56. Oudega R. The Wells Rule Does Not Adequately Rule Out Deep Venous Thrombosis in Primary Care Patients. *Ann Intern Med.* 2005;143(2):100–7.
57. Trujillo-Santos J, Gussoni G, Gadelha T, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barron M, Lopez L, et al. Influence of recent immobilization or surgery on mortality in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl:S29–34.

58. Manafi Rasi A, Kazemian G, Emami Moghadam M, Tavakoli Larestani R, Fallahi A, Nemati A, et al. Deep vein thrombosis following below knee immobilization: the need for chemoprophylaxis. *Trauma Mon.* 2013;17(4):367–9.
59. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006;3(8):e307.
60. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):298–310.
61. Galioto NJ, Danley DL, Van Maanen RJ. Recurrent venous thromboembolism. *Am Fam Physician.* 2011;83(3):293–300.
62. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92(2):199–205.
63. Huerta C. Risk Factors and Short-term Mortality of Venous Thromboembolism Diagnosed in the Primary Care Setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):935.
64. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007;110(6):1723–9.
65. Lecumberri R, Rocha E. Cáncer y tromboembolia venosa: una antigua asociación con nuevos escenarios. *Med Clin (Barc).* 2009;133(14):545–6.
66. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17–21.
67. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490–505.
68. Douketis JD, Gu C, Piccioli A, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):546–51.
69. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev.* 2014;28(3):123–33.
70. Chung W-S, Lin C-L, Hsu W-H, Kao C-H. Inflammatory bowel disease increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the hospitalized patients: a nationwide cohort study. *Thromb Res.* 2015;135(3):492–6.
71. Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, et al. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):116–23.

72. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93–102.
73. Golomb BA, Chan VT, Denenberg JO, Koperski S, Criqui MH. Risk marker associations with venous thrombotic events: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2014;4(3):e003208.
74. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g1340.
75. Gathof BS, Picker SM, Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. *Eur J Med Res*. 2004;9(3):95–103.
76. Wheeler HB, Anderson FA. Diagnostic methods for deep vein thrombosis. *Haemostasis*. 1995;25(1-2):6–26.
77. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6 Suppl B):114B – 127B.
78. Michota F. Venous thromboembolism: Epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone*. 2005;7(4):8–15.
79. Rose SC, Zwiebel WJ, Miller FJ. Distribution of acute lower extremity deep venous thrombosis in symptomatic and asymptomatic patients: imaging implications. *J Ultrasound Med*. 1994;13(4):243–50.
80. Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ*. 2002;325(7369):887–90.
81. Kennedy D, Setnik G, Li J. Physical examination findings in deep venous thrombosis. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2001. p. 869–76.
82. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 1998;279(14):1094–9.
83. Oudega R, Moons KGM, Hoes AW. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost*. 2005;94(1):200–5.
84. Lowe G, Tait C. Limb pain and swelling. *Medicine (Baltimore)*. 2009;37(2):96–9.
85. Ten Cate-Hoek AJ, van der Velde EF, Toll DB, van Weert HCPM, Moons KGM, Büller HR, et al. Common alternative diagnoses in general practice when deep venous thrombosis is excluded. *Neth J Med*. 2012;70(3):130–5.
86. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C, Turpie AG, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation*. 1981;64(3):622–5.

87. Blättler W, Martinez I, Blättler IK. Diagnosis of deep venous thrombosis and alternative diseases in symptomatic outpatients. *Eur J Intern Med.* 2004;15(5):305–11.
88. Lozano Sánchez FS, González Porras JR, Zarco Castillo J, Alberca Silva I. La trombosis venosa superficial: ¿es una enfermedad benigna? *Angiologia.* 2011;63(1):25–30.
89. Fontcuberta García J, Samsó JJ, Senin Fernández ME, Vila Coll R, Escribano Ferrer JM. Actualización de la guía para el diagnóstico no invasivo de la insuficiencia venosa (I). Documento de consenso del capítulo de diagnóstico vascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. *Angiologia.* Viguera Editores S.L.; 2015;67:125–32.
90. Traves KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS. Edema: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2013;88(2):102–10.
91. Langsfeld M, Matteson B, Johnson W, Wascher D, Goodnough J, Weinstein E. Baker's cysts mimicking the symptoms of deep vein thrombosis: Diagnosis with venous duplex scanning. *J Vasc Surg.* 1997;25(4):658–62.
92. Kim JS, Lim SH, Hong BY, Park SY. Ruptured popliteal cyst diagnosed by ultrasound before evaluation for deep vein thrombosis. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(6):843–6.
93. Huisman M V, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):412–22.
94. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med.* 2007;5(1):63–73.
95. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e351S – 418S.
96. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ.* 2006;175(9):1087–92.
97. Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thromb Res.* 2009;123(4):612–6.
98. Bellmunt-Montoya S. Validación de pruebas diagnósticas. *Angiologia.* 2007;59(06):433–8.
99. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350(9094):1795–8.
100. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med.* 1998;243(1):15–23.

101. Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, Hoes AW, Moons KGM. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. *J Fam Pract.* 2006;55(7):613–8.
102. Lennox AF, Delis KT, Serunkuma S, Zarka ZA, Daskalopoulou SE, Nicolaidis AN. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg.* 1999;30(5):794–804.
103. Darwood RJ, Smith FCT. Deep vein thrombosis. *Surgery.* 2013;31(5):206–10.
104. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-Dimers in the Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med. American Medical Association;* 2002;162(7):747.
105. Wells P. Overview and comparison of D-dimer assay kits for DVT and PE. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2004;2(3):160, 178.
106. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Uses of different D-dimer levels can reduce the need for venous duplex scanning to rule out deep vein thrombosis in patients with symptomatic pulmonary embolism. *J Vasc Surg.* 2007;46(3):526–32.
107. Jaeschke R, Gajewski P, Bates SM, Douketis J, Solnica B, Crowther M, et al. 2009 evidence-based clinical practice guidelines for diagnosing a first episode of lower extremities deep vein thrombosis in ambulatory outpatients. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* 2009;119(9):541–9.
108. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J.* 2007;37(9):607–13.
109. Douma RA, Tan M, Schutgens REG, Bates SM, Perrier A, Legnani C, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica.* 2012;97(10):1507–13.
110. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2006. 1-168, iii-iv p.
111. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589–602.
112. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878–87.
113. Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Huisman M V. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2009;146(4):347–60.

114. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1227–35.
115. Geersing G-J, Toll DB, Janssen KJM, Oudega R, Blikman MJC, Wijland R, et al. Diagnostic accuracy and user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. *Clin Chem.* 2010;56(11):1758–66.
116. Beyer J, Schellong S. Deep vein thrombosis: Current diagnostic strategy. *Eur J Intern Med.* 2005;16(4):238–46.
117. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MMW, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ.* 1998;316(7124):17–20.
118. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM., Leeuwenburgh I, Lobatto S, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med.* 2002;113(8):630–5.
119. Kassai B, Boissel J-P, Cucherat M, Sonie S, Shah NR, Leizorovicz A. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost.* 2004;91(4):655–66.
120. Needleman L. Update on the lower extremity venous ultrasonography examination. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(6):1359–74.
121. Elias A, Mallard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost.* 2003;89(2):221–7.
122. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):11–9.
123. Juan-Samsó J, Fontcuberta-García J, Senin-Fernández ME, Vila-Coll R. Guía básica para el diagnóstico no invasivo de la insuficiencia venosa. *Angiología.* 2002. p. 44–56.
124. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(3):525–47.
125. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician.* 2012;86(10):913–9.
126. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S – 94S.

127. El Tabei L, Holtz G, Schürer-Maly C, Abholz H-H. Accuracy in diagnosing deep and pelvic vein thrombosis in primary care: an analysis of 395 cases seen by 58 primary care physicians. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(45):761–6.
128. Vinson DR, Patel JP, Irving CS. Pretest probability estimation in the evaluation of patients with possible deep vein thrombosis. *Am J Emerg Med.* 2011;29(6):594–600.
129. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 2006;295(2):199–207.
130. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2005;3(11):2465–70.
131. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ.* 2004;329(7470):821.
132. Kahn SR, Joseph L, Abenhaim L, Leclerc JR. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. *Thromb Haemost.* 1999;81(3):353–7.
133. Constans J, Nelzy ML, Salmi LR, Skopinski S, Saby JC, Le Métayer P, et al. Clinical prediction of lower limb deep vein thrombosis in symptomatic hospitalized patients. *Thromb Haemost.* 2001;86(4):985–90.
134. Constans J, Boutinet C, Salmi LR, Saby J-C, Nelzy M-L, Baudouin P, et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med.* 2003;115(6):436–40.
135. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e24S – 43S.
136. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S – 88S.
137. Al-Badri A, Spyropoulos AC. Treatment and long-term management of venous thromboembolism. *Clin Lab Med.* 2014;34(3):519–36.
138. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1485–9.
139. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med.* 1998;158(16):1809–12.

140. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2007;(3):CD003076.
141. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):867–73.
142. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–510.
143. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol.* 2009;137(1):37–41.
144. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res.* 2008;122(6):763–73.
145. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet.* 1992;340(8824):873–6.
146. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011;342:d3036.
147. Van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane database Syst Rev.* 2002;(1):CD002001.
148. Laporte S, Bertoletti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res.* 2012;130(6):853–8.
149. Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review. *Cancer.* 2008;113(7):1685–94.
150. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–52.
151. Kaatz S, Fu A-C, AbuDagga A, LaMori J, Bookhart BK, Damaraju C V, et al. Association between anticoagulant treatment duration and risk of venous thromboembolism recurrence and bleeding in clinical practice. *Thromb Res.* 2014;134(4):807–13.
152. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2671–6.

153. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9920):880–8.
154. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1246–50.
155. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985;2:515–8.
156. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003;37(3):523–7.
157. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of medical economics*. 2011. p. 65–74.
158. MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(20 Suppl 6):S5–15.
159. Montes J, Gonzalez L, Amador L, Novo A, Enero M, Rey G, et al. Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda: Comparación de costes con la hospitalización convencional. *An Med Interna*. 22(8):369–72.
160. Ten Cate-Hoek AJ, Toll DB, Büller HR, Hoes AW, Moons KGM, Oudega R, et al. Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. *J Thromb Haemost*. 2009;7(12):2042–9.
161. Oudega R, Moons KGM, Hoes AW. Limited value of patient history and physical examination in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. *Fam Pract*. 2005;22(1):86–91.
162. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b2990.
163. Maris Batallés S, Lisandro Villavicencio R, Maris Pezzotto S. Análisis coste-efectividad de distintos métodos de diagnóstico por imagen del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Salud Publica*. 83(3):407–14.
164. De Miguel Ibáñez R, Nahban al Saied SA, Alonso Vallejo J, Rodríguez Canales JM, Blanco Prieto C et al. Consecuencias coste-efectivas de las complicaciones en cirugía de la hernia primaria de pared abdominal. *Rev Esp Econ Salud*. 2010;9(2):62–9.
165. Rubio-Cebrián S. Tema 4. Análisis de decisión y tratamiento de la incertidumbre. Módulo 3. Gestión económica 1. Los instrumentos de la evaluación económica Madrid: UNED y Escuela Nacional de Sanidad (Instituto Carlos III). Madrid; 2006. p. 166–201.

166. Siccama RN, Janssen KJM, Verheijden NAF, Oudega R, Bax L, van Delden JJM, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of clinical decision rules for venous thromboembolism in elderly. *Ageing Res Rev.* 2011;10(2):304–13.
167. Romualdi E, Ageno W. Venous thrombosis at unusual site in women. *Thromb Res.* 2011;127 Suppl:S86–8.
168. Beebe HG, Scissons RP, Salles-Cunha SX, Dosick SM, Whalen RC, Gale SS, et al. Gender bias in use of venous ultrasonography for diagnosis of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1995;22(5):538–42.
169. Criado E, Burnham CB. Predictive value of clinical criteria for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Surgery.* 1997;122(3):578–83.
170. Sweetland S, Parkin L, Balkwill A, Green J, Reeves G, Beral V. Smoking, surgery, and venous thromboembolism risk in women: United Kingdom cohort study. *Circulation.* 2013;127(12):1276–82.
171. Cheng Y-J, Liu Z-H, Yao F-J, Zeng W-T, Zheng D-D, Dong Y-G, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001515.
172. Rosengren A, Fredén M, Hansson P-O, Wilhelmsen L, Wedel H, Eriksson H. Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long-term follow-up study of Swedish men. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):558–64.
173. Consumo de tabaco 2002-2013. Prevalencia por sexo y grupos de edad. Institut d'Estadística de Catalunya. <http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=820&lang=es>.
174. Schmidt M, Johannesdottir SA, Lemeshow S, Lash TL, Ulrichsen SP, Botker HE, et al. Obesity in young men, and individual and combined risks of type 2 diabetes, cardiovascular morbidity and death before 55 years of age: a Danish 33-year follow-up study. *BMJ Open.* 2013;3(4):e002698–e002698.
175. Cook MR, Louis SG, McCully SP, Stucke RS, Fabricant SP, Schreiber MA. Positive blood alcohol is associated with reduced DVT in trauma. *Injury.* 2015;46(1):131–5.
176. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):59–63.
177. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clin Epidemiol.* 2009;1:1–6.
178. Doggen CJM. Serum Lipid Levels and the Risk of Venous Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(10):1970–5.
179. Goodacre S. Meta-Analysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005;143(2):129.

180. Landefeld CS, McGuire E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basis for quantifying clinical judgment. *Am J Med.* 1990;88(4):382–8.
181. Miron M-J, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med.* 2000;247(2):249–54.
182. Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoianov R, Depairon M, Yersin B. Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing. *Am J Med.* 112(3):198–203.
183. Geersing G-J, Janssen KJ, Oudega R, van Weert H, Stoffers H, Hoes A, et al. Diagnostic classification in patients with suspected deep venous thrombosis: physicians' judgement or a decision rule? *Br J Gen Pract.* 2010;60(579):742–8.
184. Wang B, Lin Y, Pan F, Yao C, Zheng Z-Y, Cai D, et al. Comparison of empirical estimate of clinical pretest probability with the Wells score for diagnosis of deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(1):76–81.
185. Rodger MA, Le Gal G, Wells P, Baglin T, Aujesky D, Righini M, et al. Clinical decision rules and D-Dimer in venous thromboembolism: current controversies and future research priorities. *Thromb Res.* 2014;134(4):763–8.
186. Oude Elferink RFM, Loot AE, Van De Klashorst CGJ, Hulsebos-Huygen M, Piersma-Wichers M, Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(3):230–8.
187. 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.
188. Frank B, Ariza L, Lamparter H, Grossmann V, Prochaska JH, Ullmann A, et al. Rationale and design of three observational, prospective cohort studies including biobanking to evaluate and improve diagnostics, management strategies and risk stratification in venous thromboembolism: the VTEval Project. *BMJ Open.* 2015;5(7):e008157.
189. Diamond S, Goldbweber R, Katz S. Use of D-dimer to aid in excluding deep venous thrombosis in ambulatory patients. *Am J Surg.* 2005;189:23–6.
190. Riddle DL, Wells PS. Diagnosis of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis in Outpatients. *Phys Ther.* 2004;84(8):729–35.
191. De Franciscis S, Agus GB, Bisacci R, Botta G, Gasbarro V, Domanin M, et al. Guidelines for venous thromboembolism and clinical practice in Italy: a nationwide survey. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(3):319–27.
192. Ljungqvist M, Söderberg M, Moritz P, Ahlgren A, Lärfars G. Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *Eur J Intern Med.* 2008;19(4):285–8.

193. Van der Velde EF, Toll DB, Ten Cate-Hoek AJ, Oudega RR der V, Stoffers HEJH, Bossuyt PM, et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Fam Med*. 2011;9(1):31–6.
194. Dybowska M, Tomkowski WZ, Kuca P, Ubysz R, Jóźwik A, Chmielewski D. Analysis of the accuracy of the Wells scale in assessing the probability of lower limb deep vein thrombosis in primary care patients practice. *Thromb J*. 2015;13:18.
195. Engelberger RP, Aujesky D, Calanca L, Staeger P, Hugli O, Mazzolai L. Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2011;127(6):535–9.
196. Janssen KJM, van der Velde EF, Ten Cate AJ, Prins MH, van Weert HCPM, Stoffers HEJH, et al. Optimisation of the diagnostic strategy for suspected deep-vein thrombosis in primary care. *Thromb Haemost*. 2011;105(1):154–60.
197. Dryjski M, O'Brien-Irr MS, Harris LM, Hassett J, Janicke D. Evaluation of a screening protocol to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis among emergency department patients. *J Vasc Surg*. 2001;34(6):1010–5.
198. Navarro-Mateu F, Garriga-Puerto A, Sánchez-Sánchez JA. Análisis de las alternativas terapéuticas del trastorno de pánico en atención primaria mediante un árbol de decisión. *Aten Primaria*. 2010;42(2):86–94.
199. Lee A, Joynt GM, Ho AMH, Keitz S, McGinn T, Wyer PC. Tips for teachers of evidence-based medicine: making sense of decision analysis using a decision tree. *J Gen Intern Med*. 2009;24(5):642–8.
200. Novielli N, Cooper NJ, Sutton AJ. Evaluating the cost-effectiveness of diagnostic tests in combination: is it important to allow for performance dependency? *Value Health*. 2013;16(4):536–41.
201. Schumann S-A, Ewigman B. Is it DVT? Wells score and D-dimer may avert costly workup. *J Fam Pract*. 2007;56(12):1010–2.
202. Khanbhai M, Hansrani V, Burke J, Ghosh J, McCollum C. The early management of DVT in the North West of England: A nation-wide problem? *Thromb Res*. 2015;136(1):76–86.
203. Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, Sampson F, Sutton AJ, Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis? *QJM*. 2006;99(6):377–88.
204. Sampson FC, Goodacre S, Kelly A-M, Kerr D. How is deep vein thrombosis diagnosed and managed in UK and Australian emergency departments? *Emerg Med J*. 2005;22(11):780–2.
205. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):454–8.

206. Al-Hameed F, Al-Dorzi HM, Shamy A, Qadi A, Bakhsh E, Aboelnazar E, et al. The Saudi clinical practice guideline for the diagnosis of the first deep venous thrombosis of the lower extremity. *Ann Thorac Med*. 10(1):3–15.
207. Ramsey SC, Flaherty PM. The unlikely presence of deep vein thrombosis in a patient with low pretest probability and a negative d-dimer: a case report. *J Emerg Med*. 2015;48(6):671–4.
208. Bogavac-Stanojević N, Dopsaj V, Jelić-Ivanović Z, Lakić D, Vasić D, Petrova G. Economic evaluation of different screening alternatives for patients with clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Biochem medica*. 2013;23(1):96–106.
209. Vera-Arroyo B, Linares-Palomino JP, Lozano-Alonso S, Moreno-Villalonga JJ, Bravo-Molina A, Ros-Die E. Clinical and health costs impact of progress in diagnosis and treatment in venous thromboembolic disease: evolution in 15 years. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(8):1162–8.
210. Imberti D, Ageno W, Dentali F, Giorgi Pierfranceschi M, Croci E, Garcia D. Management of primary care patients with suspected deep vein thrombosis: use of a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin to avoid urgent ultrasonographic evaluation. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1037–41.
211. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med*. 2004;117(9):676–84.
212. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit*. 24(3):209–14.
213. Lewiss RE, Kaban NL, Saul T. Point-of-Care Ultrasound for a Deep Venous Thrombosis. *Glob Heart*. 2013;8(4):329–33.

15. ANEXOS

Anexo I. Cuaderno de Recogida de Datos

N CUESTIONARIO

MEDICO INVESTIGADOR: _____

CAP DE PROCEDENCIA: _____

MEDICO QUE REALIZA DERIVACIÓN: _____

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Numero Historia Clínica

Fecha de visita(día/mes/año): //

Sexo: Hombre

Mujer

- Ha precisado ambulancia para la derivación: Sí No

VARIABLES CLÍNICAS VISITA URGENCIAS

- Motivo de consulta:

<i>Clínica</i>	PACIENTE		PRIMARIA	
	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>
Edema				
Dolor				
Eritema				
Cianosis				
Empastamiento				
Calor local				
OTROS (detallar)				

- Tiempo desde el inicio de la sintomatología: Días Horas

VARIABLES DE LA EXPLORACIÓN FÍSICAS VISITA URGENCIAS

- **Perímetro muslos (el perímetro máximo de muslo)**

Derecha: cm.

Izquierda: cm.

- **Perímetro pantorrilla (10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)**

Derecha: cm.

Izquierda: cm.

- **Cianosis:** Sí No

- **Eritema:** Sí No

- **Edema en toda la extremidad** Sí No

- **Signo de Homans** Sí No

- **Edema con fóvea:** Sí No

- **Circulación Colateral:** Sí No

- **Fiebre:** Sí No Temperatura máxima: _____

- **Diagnóstico alternativo** Sí No Cuál _____

- **Cordón flebítico:** Sí No

- **Empastamiento muscular** Sí No

- **Calor local** Sí No

- **Dímero D (“Dimer -D Cardiac” -Roche Diagnostics-):**

- **Dímero D convencional (Hospital Sant Pau):**

- **Resultado ecografía doppler y nivel de afectación**

Positiva Distal

Proximal fémoro-poplítea

Proximal Ilio-femoral

Negativa **Diagnóstico más probable una vez descartada TVP:**

- ¿Se ha enviado un mail a secretaría para visita de control en 7-10 días?

Sí

No

VARIABLES VISITA DE CONTROL (7-10 DÍAS)

- CIP del paciente

- Fecha de nacimiento (dia/mes/año): //

- Fecha de visita(dia/mes/año): //

- Antecedentes familiares de trombofilia o TVP

Sí:

Cual: _____

Grado de parentesco: _____

No

- Tabaquismo

Sí, Número de cigarrillos diarios:

En proceso de deshabituación (entre 1 mes y 11 meses sin fumar)

Ex-fumador (más de 12 meses sin fumar)

No

- Consumo de alcohol

Si, Unidades de Bebida Estándar (UBE):

No

Bebida	Volumen (aprox.)	UBE
Cerveza	1 caña (200 ml)	1
	Mediana/kata (300 ml)	1,5
	1 litro	5
Vino o cava	Vaso pequeño (100 ml)	1
	1 litro	10
Licor de frutas	1 copa (50 ml)	1
Vermut, jérez...	1 vermut (50 ml)	1
	1 litro	20
Destilados	1 copa (50 ml)	2
	1 carajillo (25 ml)	1
	Combinado/cubata(50 ml)	2
	1 litro	4

- Tratamientos médicos hasta 30 días antes: **Fármacos relevantes:**

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____

9. **Antecedentes oncológicos (últimos 6 meses):** Si No

Diagnóstico _____

Fecha de inicio (mes/año): /

Tratamientos recibidos: quimioterapia / radioterapia

10. **Antecedentes de cirugía mayor previa o encamamiento en el último mes:**

Si

Tipo de cirugía realizada: _____

Fecha cirugía (dia/mes/año): / /

No

11. **Antecedentes de parálisis, paresias o inmovilización de extremidades:**

Si

Motivo de inmovilización: _____

Fecha de inicio (dia/mes/año): / /

Fecha final (dia/mes/año): / /

No

12. **Uso de anticonceptivos orales**

Sí, Fecha de inicio (mes/año): /

No

13. **Antecedente de traumatismo reciente:** Sí No

14. Diagnósticos previos de trombosis venosa profunda

Sí, Fecha (mes/año): /

No

15. Comorbilidad asociada (nombre patologías):

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

VARIABLES DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA VISITA CONTROL 7-10 DÍAS

16. Perímetro muslos

Derecha: cm.

Izquierda: cm.

17. Perímetro pantorrilla (10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)

Derecha: cm.

Izquierda: cm.

18. **Cianosis:**

Sí No

19. **Eritema:**

Sí No

20. **Edema en toda la extremidad**

Sí No

21. **Signo de Homans**

Sí No

22. **Edema con fóvea:**

Sí No

23. **Circulación Colateral:**

Sí No

24. **Fiebre:**

Sí No Temperatura máxima: _____

25. **Diagnóstico alternativo**

Sí No Cuál _____

26. **Cordón flebítico:**

Sí No

27. **Empastamiento muscular**

Sí No

28. **Calor local**

Sí No

29. Resultado ecografía doppler y nivel de afectación en los que no se llegó al diagnóstico en la primera visita

Positiva Distal

Proximal fémoro-poplítea

Proximal Ilio-femoral

Negativa:

Diagnóstico más probable una vez descartada TVP:

30. Utilización de medias elásticas de compresión: Sí No

31. Talla: en centímetros:

32. Peso: en Kilos

33. Perímetro abdominal: en cm

34. Nivel de estudios: Nivel máximo de estudios finalizados

Estudios hasta primarios

Estudios Secundarios (Secundaria, FP y Bachillerato)

Universitarios (Diplomatura/Licenciatura/Grado/Doctorado)

35. Puntuación Escala Wells (de -2 a 8):

36. Puntuación Escala Oudega (de 1 a 14):

Anexo II. Consentimiento Informado

Hoja de información al paciente del proyecto de investigación

Título del estudio: Orientación Diagnóstica de la trombosis venosa profunda en la Atención Primaria de salud

Entidad: Institut Català de la Salut (Àmbito Atención Primaria Barcelona Ciudad) i Hospital Santa Creu i Sant Pau.

Investigadores: Eva Fuentes Camps, Sergi Bellmunt Montoya, Sara Hmimina, Pere Altés Mas, Lucía Martínez Carnovale, Begoña Soto Carricas, Joan Fité, José Roman Escudero Rodríguez, José Luis del Val García, Miguel Ángel Muñoz Pérez.

Introducción:

Se le ofrece participar en un estudio aprobado per el Hospital de Santa Creu i Sant Pau y por el Àmbito de Atención Primaria de Barcelona Ciudad.

Por favor, lea esta hoja informativa con atención.

La Dra .Hmimina, Dra. Martínez, Dra. Soto, Dr. Altés o Dr. Fité, miembros del Equipo Investigador, le aclararán las dudas que le puedan surgir.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede anular su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que por ello se altere su relación con los médicos ni se produzca ninguna alteración en su tratamiento o en la atención que usted pueda necesitar.

También ha de saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideren oportuno.

Su participación en el estudio no supondrá ningún gasto para usted.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este proyecto de investigación consiste en analizar el proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda analizando la utilidad de las escalas y algoritmos diagnósticos existentes, utilizando las pruebas complementarias para llegar a la confirmación del diagnóstico o la exclusión de éste.

En este estudio participarán pacientes que hayan sido derivados por su médico de cabecera con la sospecha de trombosis venosa profunda en los centros de Atención Primaria que tengan como hospital de referencia el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Está previsto realizar una primera visita de urgencias, una visita de control en este centro en 7-10 días y, si fuera necesario, una llamada telefónica posterior.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La información que se obtiene en este estudio servirá para mejorar la calidad de nuestra atención.

Es posible que usted no obtenga ningún beneficio particular para la su salud por participar en este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad según dispone la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal*. De acuerdo con el que se establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para la cual habrá de dirigirse al equipo investigador mencionado anteriormente.

Los datos recogidos por el estudio estarán identificados mediante un código y sólo los investigadores podrán relacionar estos datos con usted y su historia clínica.

En caso de que se publiquen los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.

Antes de firmar, lea pausadamente el documento, haga todas las preguntas que considere oportunas y si lo desea consúltelo con todas las personas que considere necesario.

Título del estudio: Orientación Diagnóstica de la trombosis venosa profunda en la Atención Primaria de salud

Entidad: Institut Català de la Salut (Àmbito Atención Primaria Barcelona Ciudad) y Hospital Santa Creu i Sant Pau

Investigadores: Eva Fuentes Camps, Sergi Bellmunt Montoya, Sara Hmimina, Pere Altés Mas, Lucía Martínez Carnovale, Begoña Soto Carricas, Joan Fité, José Roman Escudero Rodríguez, José Luis del Val García, Miguel Ángel Muñoz Pérez.

Confirmando que he leído la hoja informativa como participante en el presente estudio, así como esta hoja de consentimiento informado.

Entiendo que no tengo la obligación de participar en este estudio, que puedo retirarme en cualquier momento sin dar explicaciones del motivo y que la decisión de no participar no tendrá ninguna consecuencia desfavorable para mí, ni tampoco afectará ninguno de los servicios que recibo.

Entiendo que la información obtenida será introducida en una base de datos para su posterior análisis informática y será tratada de manera estrictamente confidencial por sus investigadores.

Entiendo que no me identificarán en el informe escrito del estudio

Confirmando que he entendido la información recibida y estoy de acuerdo en participar en este estudio

Firmas:

Sr/sra _____

Participante/representante legal/


Firma del investigador

Fecha: _____

Fecha: _____

Anexo III. Dímero-D

COBASH 232 ROCHE DIAGNOSTICS

Roche CARDIAC D-Dimer 04877802190 	Dímero D	8 mins	0,1-4,0 µg/mL	0,5 µg/mL
---	----------	--------	---------------	-----------

FICHA TÉCNICA:

Test inmunológico cuantitativo para la determinación del Dímero D en sangre venosa heparinizada empleando el instrumento cobas h 232 de Roche Diagnostics.

Función: El test Roche CARDIAC D-Dimer se emplea ante la sospecha de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar. Un resultado de Dímero D negativo permite descartar con gran probabilidad la existencia de dichas enfermedades.

Material de muestra: Emplear exclusivamente muestras de sangre venosa completa heparinizada. No se permite la utilización de otros anticoagulantes, sangre capilar, suero o plasma.

No emplear tubos primarios que contengan EDTA, citrato, fluoruro de sodio u otros aditivos.

Los siguientes tubos primarios con heparina fueron utilizados en los tests: Sarstedt Monovette, Becton Dickinson Vacutainer, Becton Dickinson Vacutainer PST II, Greiner Vacuette, Terumo Venosafe. Sólo son apropiados los tubos primarios Monovette de la marca Sarstedt que no contienen gel separador.

No se dispone de valores empíricos referidos a modelos de tubos primarios con heparina de otras marcas. No puede excluirse por tanto la posibilidad de que su uso influya en los resultados de test obtenidos.

Volumen de la muestra: 150 µL

Estabilidad de las muestras: 8 horas a temperatura ambiente. No congelar ni guardar en nevera.

Control de calidad: La solución de control de calidad Roche CARDIAC

Control D-Dimer (Ref. 04890523190) debe emplearse de acuerdo con los requisitos individuales de cada laboratorio y las normas de control de calidad correspondientes. Los resultados deben hallarse dentro de los intervalos definidos.

Codificación del lote: Cada envase de tiras reactivas contiene un chip de codificación específico para ese lote. La pantalla del aparato le indicará cuándo introducir dicho chip. Para comprobar que se trata del chip de codificación correcto para el lote de tiras reactivas al uso, compare el número de lote que aparecerá en la pantalla del analizador con el impreso en el propio chip de codificación. El chip de codificación transmite al analizador cobas h 232 toda la información específica de lote necesaria para el correcto funcionamiento del test. Si se inserta un chip de codificación incorrecto para el lote de tiras reactivas, la pantalla muestra un mensaje de error.

Material adicional necesario:

- a. Para la extracción de sangre: tubos convencionales de recolección de sangre con heparina como anticoagulante.
- b. Para la aplicación de la sangre sobre la tira reactiva: Se recomienda el uso de las pipetas Roche CARDIAC Pipettes disponibles por separado (Ref. 11622889190). También puede emplearse cualquier otra pipeta de laboratorio con un volumen de 150 μ L.

Empleo de las pipetas Roche CARDIAC: La pipeta Roche CARDIAC le permite extraer sangre de tubos primarios cerrados y aplicarla sobre la tira reactiva. Para ello se introduce el émbolo hasta el tope en la pipeta y a continuación se perfora con la aguja el tapón del tubo primario cerrado. Asegúrese siempre de que la sangre se ha homogeneizado completamente previo a su aplicación (antes de la extracción de la muestra invierta varias veces el tubo). Vuelque el tubo primario con el tapón hacia abajo y aspire sangre en la jeringuilla dosificadora hasta la marca de 150 μ L de la pipeta. Sujete bien el tapón al extraer la aguja. Extraiga el volumen de sangre correcto (asegurándose de que no hay burbujas de aire y de que se llena la jeringa hasta la marca de 150 μ L).

Cuidado: ¡No emplee nunca las pipetas Roche CARDIAC para extraer sangre directamente de la vena ni para inyecciones! Las pipetas no se embalan estérilmente y no contienen anticoagulantes. Ejecución del test: En el manual de instrucciones del analizador se explican detalladamente los pasos a seguir para ejecutar un test con el instrumento cobas h 232.

Intervalo de medición: 0,1 μ g/mL - 4 μ g/mL (1 μ g/mL corresponde a 1 μ g de UEF/mL) a
a) UEF = unidad equivalente al fibrinógeno

Presentación de los resultados: Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el instrumento cobas h 232 muestra el resultado en la pantalla. El Presentación de los resultados: Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el instrumento cobas h 232 muestra el resultado en la pantalla. El tiempo de reacción del test Roche CARDIAC D-Dimer hasta la aparición de un valor cuantitativo es de ocho minutos. Adicionalmente

se requieren aproximadamente otros dos minutos para que el aparato identifique la muestra. En función de la concentración medida se pueden obtener distintas indicaciones en pantalla.

Concentración de Dímero D Resultado en pantalla inferior a 0,1 µg/mL D-Dimer < 0,1 µg/mL entre 0,1 µg/mL y 4 µg/mL p. ej. "DDimer 2,0 µg/mL" superior a 4 µg/mL D-Dimer > 4 µg/mL

Características: El Dímero D es un producto de degradación de la fibrina entrecruzada. La concentración del Dímero D es una medida de la actividad fibrinolítica de la plasmina en el sistema vascular. Altas concentraciones del Dímero D son indicio de una intensa actividad coaguladora y fibrinolítica. Un valor normal del Dímero D permite descartar con gran fiabilidad trombosis venosas profundas agudas y embolias pulmonares.

Intervalo de referencia: Se consideran valores normales para el test Roche CARDIAC D-Dimer aquellos que no superan los 0,5 µg/mL. Los valores superiores a 0,5 µg/mL se consideran patológicamente elevados.

Principio de test: El test contiene dos anticuerpos monoclonales contra productos proteolíticos de fibrina, que contienen el elemento estructural Dímero D. Uno de los anticuerpos está marcado con oro y el otro con biotina. Ambos anticuerpos forman un complejo sandwich con el Dímero D presente en la sangre. Tras la eliminación de los eritrocitos de la muestra, el plasma pasa por la zona de reacción en la que, como consecuencia de la fijación de los complejos sandwich Dímero D marcados con oro, la señal positiva será apreciable en forma de línea rojiza. Los anticuerpos marcados con oro residuales se fijan en la línea de control y ponen así de manifiesto la validez del test. La intensidad de la señal del test (línea de señal) aumenta con la concentración del Dímero D. El sistema óptico del instrumento cobas h 232 identifica ambas líneas y mide la intensidad de la línea de señal. El software integrado en el aparato convierte la intensidad de la señal en un resultado cuantitativo que se indica en la pantalla.

Calibración: Cada lote de tiras reactivas del test Roche CARDIAC D-Dimer es calibrado frente al test Tina-quant D-Dimer de Roche Diagnostics. Estos datos de calibración específicos del lote son introducidos en el equipo por el chip de codificación, por lo cual no es necesario que el usuario proceda a la calibración. La calibración ha sido realizada de tal manera que los resultados obtenidos sean comparables a los obtenidos empleando el método de referencia Tina-quant D-Dimer que usa plasma citratado como material de muestra.

Imprecisión: La imprecisión intra-serie fue medida con 3 lotes de tests Roche CARDIAC D-Dimer y sangre humana heparinizada. La mayoría de los coeficientes de variación fue inferior al 11 %. Las mediciones de la imprecisión inter-serie fueron realizadas con el control de calidad Roche CARDIAC Control D-Dimer en 5 laboratorios diferentes. La

mayoría de los coeficientes de variación se situaron por debajo del 10 % (concentración 1) e inferior al 17 % (concentración 2).

Exactitud: La comparación de 3 diferentes lotes del test Roche CARDIAC D-Dimer y del test Tina-quant D-Dimer en un colectivo de pacientes clínicos mostró en la mayoría de las comparaciones del método una pendiente entre 0,94 y 1,03. La mayoría de las correlaciones de estas comparaciones del método fueron $\geq 0,93$.

Interferencias:

- La biotina hasta 30 ng/mL no interfiere en el test.
- No tienen ninguna influencia en los resultados las muestras hemolíticas (hemoglobina hasta 200 mg/dL), ictericas (bilirrubina hasta 20 mg/dL) y lipémicas (triglicéridos hasta 470 mg/dL).
- Los factores reumatoideos con una actividad de hasta 79 UI/mL no alteran el resultado. Los valores de hematocritos en el intervalo del 26 % hasta el 56% no alteran significativamente el resultado. No se conocen interferencias por fármacos en concentraciones terapéuticas.
- Las concentraciones de Dímero D muy elevadas ($> 50 \mu\text{g/mL}$) pueden proporcionar resultados más bajos (efecto de Hook). Sin embargo, este efecto no conduce a valores falsos normales. También puede suceder que no se forme la línea de control y en la pantalla aparezca un mensaje de error. En tal caso, la determinación debe ejecutarse usando otro método, p. ej. el test Tina-quant D-Dimer de Roche Diagnostics.
- Altas concentraciones de fragmentos D, tales como se presentan en pacientes sometidos a tratamiento trombolítico, pueden conducir a una reducción de los valores medidos.
- Altas concentraciones de ácido lipoico (como p. ej. en fármacos o aditivos alimentarios) pueden causar valores de medición disminuidos.
- Las muestras de pacientes pueden contener anticuerpos heterófilos que pueden conducir a resultados de inmunoensayos falsos (demasiado altos o demasiado bajos).
- La presencia de anticuerpos heterófilos puede deberse p. ej. a factores reumatoideos o al tratamiento del paciente con anticuerpos monoclonales de ratón por motivos terapéuticos o diagnósticos.
- El test Roche CARDIAC D-Dimer contiene sustancias que minimizan las interferencias producidas por anticuerpos heterófilos.
- Sin embargo, no puede garantizarse la eliminación total de interferencias en todas las muestras. Por ello debe interpretarse con precaución un resultado de test que no concuerde con el cuadro clínico y el historial del paciente.
- En casos raros, pueden obtenerse resultados que difieren de los obtenidos con otros métodos de test debido a diferencias en el reconocimiento del analito.

Anexo IV. Informes del CEIC



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TÍTULO: Orientación diagnóstica de la trombosis venosa profunda en la atención primaria		
CÓDIGO: 02/2011	IP: Dra. E. Fuentes	SERVICIO: Vascular

Doña **Milagros Alonso Martínez**, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo,

CERTIFICA:

Que en su reunión de fecha 29 de Marzo de 2011 este Comité ha analizado el proyecto de investigación de referencia y considera que se ajusta a las disposiciones vigentes.

Por ello, ha acordado informar favorablemente sobre su realización.

Y para que así conste, firma el presente en Barcelona, a 6 de Abril de 2011.


FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
Dra. Milagros Alonso Martínez



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Gemma Rodríguez Palomar, secretaria del Comitè Ètic d' Investigació Clínica del l'IDIAP Jordi Gol i Gurina.

CERTIFICA :

Que aquest Comitè en la reunió del dia 28 de setembre de 2011, després d'avaluar per petició de l' Investigadora Principal Eva Fuentes el projecte d'investigació **(P11/05)** titulat: *Orientación diagnóstica de la trombosis venosa profunda en atención primaria.*

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona a 29 de setembre de 2011.

Anexo V. Becas XB



Pilar Solans i Julián
Gerent de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat
de l'Institut Català de la Salut

Certifico

Que **Eva Ma Fuentes Camps** forma part de l'equip investigador, com a **Investigador Principal** del projecte de recerca:

Orientació diagnòstica de la trombosis venosa profunda a l'atenció primària de salut. Estudi cost-efectivitat.

Que el projecte esmentat ha obtingut una beca a la 4a Convocatòria de Mòduls de Recerca de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat de l'any 2011.

I, perquè consti, expedixo aquest certificat.



Barcelona, 15 d'abril de 2013

Aquest certificat està inscrit al registre de l'Àrea de Docència, Formació i Recerca de la Gerència de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat amb el número 364 /2013

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Pilar Solans i Julián
Gerent de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat
de l'Institut Català de la Salut

Certifico

Que **Eva Ma Fuentes Camps** forma part de l'equip investigador, com a **Investigador Principal** del projecte de recerca:

Orientació diagnòstica de la Trombosis venosa profunda a l'atenció primària de salut: estudi cost-efectivitat.

Que el projecte esmentat ha obtingut una beca a la 5a Convocatòria de Mòduls de Recerca de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat de l'any 2012.

I, perquè consti, expedixo aquest certificat.



Barcelona, 25 de març de 2014

Aquest certificat està inscrit al registre de l'Àrea de Docència, Formació i Recerca de la Gerència de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat amb el número 77 /2014

Angiología. 2015;67(5):373-379



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



ORIGINAL

Factores clínicos que influyen en la probabilidad diagnóstica pretest de trombosis venosa profunda en pacientes ambulatorios[☆]



E. Fuentes Camps^{a,b,*}, J.L. del Val García^c, S. Bellmunt Montoya^{d,e},
S. Hmimina Hmimina^{d,e}, E. Gómez Jabalera^{d,e} y M.Á. Muñoz Pérez^{b,c}

^a Centro de Atención Primaria A.B.S, 6B Vila de Gracia, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^b Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^c Unidad de Soporte a la Investigación del Ámbito de Atención Primaria de Barcelona, Institut Català de la Salut-IDIAP-Jordi Gol, Barcelona, España

^d Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, , Barcelona, España

^e Institut d'Investigació Biomèdica (IIB Sant Pau) , Barcelona, España

Recibido el 20 de enero de 2015; aceptado el 4 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 17 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa profunda;
Comorbilidad;
Atención Primaria

Resumen

Introducción: Los signos y síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades suelen ser inespecíficos y a menudo influidos por la comorbilidad del paciente.

Objetivo: Análisis de variables clínicas de los pacientes con sospecha clínica de un primer episodio de TVP en Atención Primaria.

Material y métodos: Estudio observacional transversal y analítico de pacientes ambulatorios con sospecha de un primer episodio de TVP en extremidades inferiores. Se correlacionan los factores de riesgo y comorbilidades con la confirmación diagnóstica de TVP mediante ecografía-doppler.

Resultados: Se estudió a 116 pacientes, de los cuales en 22 (18,9%) se confirmó el diagnóstico. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes tipo 2. Solo la presencia de un diagnóstico alternativo probable y la inmovilización prolongada se asociaron con la exclusión o el diagnóstico final de TVP, respectivamente. Las enfermedades del aparato locomotor conllevaron una mayor probabilidad de falsa sospecha de TVP y el único signo clínico que se correlacionó con el diagnóstico fue la tumefacción de la extremidad afecta.

[☆] Parte de este trabajo ha sido presentada en el Congreso de la semFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria) en Gran Canaria, del 12 al 14 de junio de 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 31498efc@comb.cat (E. Fuentes Camps).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2015.03.003>

0003-3170/© 2015 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Deep vein thrombosis;
Comorbidity;
Primary Health Care

Conclusiones: En la práctica clínica, la tumefacción o el antecedente de parálisis de la extremidad nos ha de hacer sospechar firmemente una TVP. Sin embargo, la presencia de un posible diagnóstico alternativo prácticamente descartará dicha enfermedad.

© 2015 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical factors that influence the pre-test diagnostic probability of deep vein thrombosis in out-patients

Abstract

Introduction: Deep vein thrombosis (DVT) has unspecific signs and symptoms that are often influenced by the comorbidity of the patient.

Objective: To analyze the clinical features and the associated comorbidity of patients with symptoms compatible with a first DVT in a Primary Care setting.

Material and methods: Observational, cross-sectional and analytical study of patients with a first episode of suspected DVT. The risk factors and comorbidities are correlated with the DVT diagnostic confirmation by ultrasound.

Results: A total of 116 patients were included, of whom 22 had DVT (18,9%) confirmed by ultrasound. The most frequent associated comorbidities were hypertension, hypercholesterolemia, and type 2 diabetes mellitus. Only the presence of an alternative diagnosis more likely than DVT and the lower extremity immobilization were associated with the exclusion or confirmation of the diagnosis, respectively. Musculoskeletal diseases were correlated with a greater probability of a false suspicion of DVT. The only sign associated with the final diagnosis was the swelling of lower limbs.

Conclusions: In clinical practice, swelling or a history of limb paralysis should lead to the suspicion of DVT. However, the presence of a possible alternative diagnosis could rule out this disease.

© 2015 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad que engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La incidencia anual de TVP en Europa se sitúa aproximadamente entre 143 y 183 por 100.000 habitantes^{1,2}. Concretamente en España existe un estudio que observó una incidencia de dicha enfermedad de 63 casos por 100.000 habitantes año³. Se sabe que la incidencia de la enfermedad tromboembólica aumenta con la edad, y en pacientes mayores de 80 años alcanza los 450-900 casos por 100.000 habitantes⁴. Esta entidad conlleva una elevada morbimortalidad, que incluye principalmente la muerte, la embolia pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar y el síndrome posttrombótico^{5,6}. De hecho, hoy en día, la enfermedad tromboembólica es la tercera causa de muerte cardiovascular, tras la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular^{7,8}.

Los pacientes con sospecha de TVP que son derivados desde la Atención Primaria a los centros hospitalarios no suelen ser diagnosticados de dicha enfermedad. Más concretamente, en un 75% de los casos tras la realización de pruebas complementarias se descarta el diagnóstico⁹. En el Reino Unido, más de 140.000 personas con clínica compatible de TVP son atendidos habitualmente en atención primaria cada año¹⁰. La prevalencia global de la enfermedad tras la realización de pruebas complementarias se sitúa en torno al 20%^{11,12}.

A pesar de que no existen características clínicas específicas para el diagnóstico de TVP, se han descrito una serie de signos, síntomas y antecedentes patológicos que se relacionan más frecuentemente con esta enfermedad¹³. Todas estas circunstancias han sido utilizadas para crear diferentes escalas de probabilidad clínica que se incluyen dentro del proceso diagnóstico de la TVP^{14,15}.

No obstante, debido a la inespecificidad de la sintomatología con que se presenta la TVP, la clínica puede variar dependiendo de las características del paciente¹⁶. La comorbilidad asociada puede enmascarar, asemejar o confundir la clínica de TVP y dificultar el diagnóstico⁴.

En este artículo describimos las características clínicas, sociodemográficas y la comorbilidad asociada en pacientes que presentan sintomatología compatible con un primer episodio de TVP en Atención Primaria. Estos datos pueden aportar información adicional que ayuden a guiar un proceso diagnóstico tan heterogéneo.

Material y métodos

Estudio observacional, transversal y analítico en el que se estudió a pacientes derivados al Servicio de Urgencias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau desde los 15 centros de Atención Primaria de su área de referencia en Barcelona ciudad.

Se incluyó consecutivamente a todos los pacientes mayores de 18 años, con clínica compatible con un primer

episodio de TVP y que aportaban un informe de derivación desde la medicina primaria.

Se excluyó a aquellos pacientes sin informe de derivación de Atención Primaria que no aceptasen participar o que no perteneciesen a la zona de referencia. También se excluyó a los pacientes con clínica superior a 30 días, con sospecha clínica de TEP concomitante, que estuviesen en tratamiento con anticoagulantes orales, presentasen antecedentes de TEP o TVP previas, o que presentasen cualquier enfermedad física o psíquica concomitante incapacitante o terminal.

A todos los que cumplían los criterios de inclusión se les solicitó su participación. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación en Atención Primaria IDIAP Jordi Gol y el CEIC del hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

La selección de pacientes fue consecutiva hasta alcanzar la muestra estimada. Los datos necesarios se recogieron mediante entrevista clínica, exploración física, determinación de laboratorio y ecografía doppler. Se registraron motivos de consulta, tiempo de evolución de la sintomatología, variables sociodemográficas, medidas antropométricas, estilo de vida y fármacos que tomaban de manera habitual. También se recogieron las variables de los ítems incluidos en las escalas de probabilidad clínica más frecuentemente utilizadas^{7,17}: presencia de cáncer activo; inmovilización, parálisis o paresias recientes de extremidades inferiores; encamamiento o cirugía mayor reciente; edema en toda la extremidad; diagnóstico alternativo probable; uso de anticonceptivos orales. Entre las variables de la exploración física se recogieron los signos y síntomas de estas escalas: signo de Homans^{13,17}; tumefacción en toda la extremidad; diferencia de 3 o más cm del perímetro entre pantorrillas; edema con fovea; venas superficiales colaterales. Se incluyeron otras variables de exploración no incluidas en las escalas como el calor local, cianosis, eritema y el empastamiento muscular (desplazamiento en bloque de los gemelos al movilizarlos en decúbito supino y extremidades en semiflexión). A todos los participantes se les realizó una ecografía doppler de la extremidad afecta tras la valoración clínica, que fue utilizada como prueba de referencia para confirmar o excluir el diagnóstico de TVP.

Se consideró comorbilidad la presencia de enfermedades concomitantes crónicas presentes en el momento de la inclusión en el estudio.

En los pacientes en los que se descartó la presencia de TVP, se intentó identificar alguno de los diagnósticos diferenciales. En los pacientes en los que se confirmó la TVP, se inició el tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas y se les derivó al Servicio de Hematología para su seguimiento.

Análisis estadístico

Basándose en la prevalencia de un 20% de TVP descrita en estudios previos, con una confianza del 95% y una precisión del 10%, en el supuesto de máxima incertidumbre se precisó un tamaño muestral de 113 individuos. Se realizó un sobremuestreo del 15%.

Con relación al análisis descriptivo, las variables categóricas se presentan en forma de porcentajes totales o estratificados por categorías y las variables cuantitativas

con las correspondientes medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis bivariante se realizó el test de la *t* de Student en el caso de variables dicotómicas que seguían una distribución paramétrica o, cuando procedía, las pruebas no paramétricas correspondientes. Para la comparación de variables categóricas se utilizaron tablas de contingencia, utilizando siempre que fue posible el test exacto de Fisher, o el test de la Chi-cuadrado.

Se construyeron modelos de regresión logística para determinar la asociación de las variables recogidas y la confirmación o no del diagnóstico de TVP. Se construyó un modelo de introducción manual con las variables principales según la bibliografía, resultasen o no significativas en el análisis bivariante.

En todos los contrastes de hipótesis realizados para valorar la asociación entre variables se consideró como estadísticamente significativo un nivel α de 0,05 ($p < 0,05$). El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS® versión 18 para Windows®.

Resultados

Entre enero de 2012 y junio de 2013 se valoró a 138 pacientes, de los cuales 116 cumplieron criterios de inclusión. Se excluyó a 22 pacientes: 3 sin informe de derivación de la Atención Primaria, 4 por presentar clínica de más de 30 días de evolución, 7 por estar en tratamiento anticoagulante y 8 con antecedentes de TVP. De los 116 pacientes incluidos, se confirmó el diagnóstico de TVP en 22 casos (18,9%) con ecografía-doppler. La edad media de los pacientes fue de 71 años (DE: 13,2) y un 61% fueron mujeres (tabla 1). Los antecedentes patológicos observados con mayor frecuencia fueron la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus tipo 2.

De las variables analizadas en el análisis bivariante, solo la presencia de enfermedad del aparato locomotor concomitante se relacionó con una menor probabilidad de presentar una TVP, es decir, con una falsa sospecha de TVP ($p: 0,009$). El resto de variables de la tabla 1 no mostró asociación significativa con la probabilidad de tener un diagnóstico confirmado de TVP.

La tumefacción de la extremidad afecta fue el signo más frecuentemente observado en el momento de la visita inicial (79%) y este signo fue el único que se correlacionó con una confirmación diagnóstica en el análisis bivariante ($p: 0,009$). En la figura 1 se muestran el resto de signos y síntomas encontrados.

En la tabla 2 se describen los factores de riesgo de TVP utilizados por las principales escalas de probabilidad clínica¹⁸. El presentar un diagnóstico alternativo probable o el haber sufrido una inmovilización prolongada fueron los únicos factores de riesgo que, en nuestro estudio, se correlacionaron con el diagnóstico ($p: 0,0001$ y $p: 0,046$ respectivamente). En el caso del diagnóstico alternativo se correlacionó, de forma significativa, con la exclusión de la TVP. En la población estudiada no se encontró ningún paciente en tratamiento con anticonceptivos orales o que hubiera realizado un viaje largo reciente.

En el 73% de los pacientes en los que la ecografía fue negativa se obtuvo un diagnóstico alternativo (principalmente un 39% presentaron otras causas vasculares como la

Tabla 1 Características de la población atendida por sospecha de trombosis venosa profunda

Variable	Trombosis venosa profunda confirmada				p	Total (N = 116)	
	No (N = 94)		Sí (N = 22)			N	%
	N	%	N	%			
Sexo	Mujeres	60	63,8	11	50,0	71	61,2
Edad	Media (DE)	94	71 (13,7)	22	71 (11,1)	116	71 (13,2)
Nivel de estudios	NS/NC	13	13,8	4	18,2	16	13,8
	Primarios	46	48,9	9	40,9	55	47,4
	Secundarios	17	18,1	9	40,9	26	22,4
	Universitarios	18	19,1	0	0,0	18	15,5
Consumo de alcohol ^a		10	10,6	5	22,7	15	12,9
IMC en media (DE)		94	29,1 (5,9)	22	28,7 (4,2)	116	29,0 (5,6)
Obesidad		29	35,8	7	33,3	36	35,3
Tabaquismo		10	11,9	4	22,2	14	12,5
Hipertensión		58	61,7	13	59,1	71	61,2
Hipercolesterolemia		37	39,4	9	40,9	46	39,7
Diabetes mellitus		23	24,5	4	18,2	27	23,3
Cardiopatía isquémica/insuficiencia cardíaca		13	13,8	2	9,1	15	12,9
Enfermedad respiratoria crónica		11	11,7	3	13,6	14	12,1
Insuficiencia venosa crónica		22	23,4	3	13,6	25	21,6
Enfermedad reumatológica o traumatológica		30	31,9	1	4,5	31	26,7
Neoplasia activa		3	3,2	3	13,6	6	5,2
Tratamiento con estatinas		25	26,6	8	36,4	33	28,4
Tratamiento con diuréticos		36	38,3	5	22,7	41	35,3

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

Los resultados resaltados en negrita indican significación estadística.

^a Consumo de alcohol: consumo de alcohol habitual de más de una unidad de bebida estándar diaria, equivalente a 10 g de alcohol puro.**Tabla 2** Distribución de factores de riesgo relacionados con el diagnóstico de trombosis venosa profunda

	Trombosis venosa profunda confirmada				P	Total (N = 116)	
	No (N = 94)		Sí (N = 22)			N	%
	N	%	N	%			
Antecedentes familiares de trombofilia o TVP	1	1,7	2	9,1	0,092	3	2,6
Neoplasia activa	3	3,2	3	13,6	0,081	6	5,2
Cirugía mayor, hospitalización o encamamiento en el último mes	2	2,1	0	0,0	1,00	2	1,7
Parálisis, paresias o inmovilización de extremidades	2	2,1	3	13,6	0,046	5	4,3
Diagnóstico alternativo probable	69	73,4	3	13,6	0,0001	72	62,1
Tumefacción en toda la extremidad	13	13,8	9	40,9	0,009	22	18,9
Aumento de perímetro de la pantorrilla \geq 3 cm	14	16,5	6	28,6	0,204	20	18,9
Edema con fovea	24	25,5	10	45,5	0,065	34	29,3
Circulación colateral	6	6,4	3	13,6	0,48	9	7,8
Signo de Homans	12	12,8	3	13,6	1	15	12,9

TVP: trombosis venosa profunda.

Los resultados resaltados en negrita indican significación estadística.

tromboflebitis superficial o insuficiencia venosa crónica; 30% causa infecciosa como la celulitis y 27% causa traumatológica como las roturas fibrilares).

En el estudio multivariante (tabla 3) se confirmó la influencia de la presencia de diagnósticos alternativos

probables (OR: 0,02; IC 95%: 0-0,22) y de los antecedentes de parálisis, paresias o inmovilización de las extremidades (OR: 85,27; IC 95%: 2,2-3.309,12) en la confirmación o la exclusión del diagnóstico de TVP. En cambio, las enfermedades del aparato locomotor y la tumefacción en toda

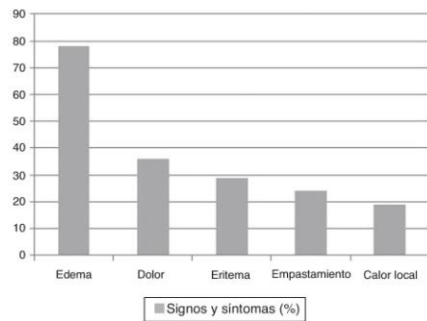


Figura 1 Porcentaje de síntomas y signos referidos por los pacientes atendidos en Atención Primaria por sospecha de trombosis venosa profunda.

la extremidad no tuvieron influencia en la probabilidad pretest del diagnóstico.

Discusión

La prevalencia de TVP determinada en nuestra muestra (18,9%) fue similar a la de estudios realizados en otros países. En un estudio prospectivo realizado en Suecia se observó una prevalencia de un 23,5%¹⁹ y en una revisión sistemática publicada en el 2011 la prevalencia osciló del 15 al 39%²⁰ de la población estudiada, dependiendo de los subgrupos de edad. A pesar de que existe un estudio de características similares realizado en nuestro país en el que se observó un aumento de las TVP en mujeres³, en la mayoría de trabajos publicados, y en nuestra muestra, no se evidenciaron dichas diferencias²¹.

En nuestro estudio no detectamos una relación significativa entre las principales comorbilidades y el diagnóstico de TVP. La única comorbilidad que demostró una relación significativa con el diagnóstico final de TVP en el estudio bivariante fue la presencia de enfermedades del aparato locomotor, que fue más frecuente en los pacientes que presentaron una falsa sospecha. Dentro de este subgrupo de enfermedades se incluyó a pacientes con intervención traumática reciente, gonartrosis, meniscopatia, hernia discal, fibromialgia y enfermedades reumatológicas autoinmunes. El hecho de que con posterioridad no se confirmase esta correlación en el análisis multivariante es probablemente debido al tamaño de la muestra. Las comorbilidades más frecuentes detectadas, como la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, no se asociaron con la presencia de TVP.

A diferencia de otros estudios, el único factor de riesgo que mostró una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante con el diagnóstico de TVP fue el antecedente de inmovilización de extremidades inferiores²²⁻²⁴. Respecto a la clínica que referían los pacientes, los síntomas y signos más frecuentes fueron la tumefacción y el dolor, coincidiendo con otros estudios publicados^{25,26}.

De todas las variables estudiadas, la única que se correlacionó con el diagnóstico de TVP, como factor protector,

Tabla 3 Análisis multivariante de las características relacionadas con la probabilidad de tener un diagnóstico confirmado de trombosis venosa profunda mediante ecodoppler

	OR (IC 95%)	p
<i>Variabes de la anamnesis</i>		
Sexo	0,94 (0,16-5,49)	0,950
Edad	0,96 (0,89-1,03)	0,233
Número de comorbilidades	3,14 (0,37-26,85)	0,297
Cardiopatía isquémica/insuficiencia cardíaca	1,07 (0,04-28,56)	0,970
Hipercolesterolemia	0,19 (0,01-2,61)	0,214
Diabetes mellitus	0,12 (0,01-2,73)	0,185
Enfermedad reumatológica o traumatológica	0,01 (0-1,66)	0,080
Hipertensión arterial	1,01 (0,05-19,85)	0,992
Insuficiencia venosa crónica	0,09 (0-3,58)	0,202
Diagnóstico alternativo probable	0,02 (0-0,22)	0,001
<i>Exploración física</i>		
Empastamiento muscular	1,9 (0,33-10,9)	0,473
Cordón flebitico	3,04 (0,34-27,03)	0,319
Calor local	0,27 (0,04-2,04)	0,205
Cianosis	2,08 (0,04-99,98)	0,711
Eritema	7,3 (0,84-63,42)	0,071
Tumefacción en toda la extremidad	3,91 (0,58-26,36)	0,161
Signo de Homans	4,53 (0,4-51,79)	0,224
Edema con fovea	2,48 (0,38-16,2)	0,344
Circulación colateral	5,88 (0,13-261,12)	0,360
Aumento de perimetro pantorrilla >3 cm	0,37 (0,05-2,9)	0,346
<i>Antecedentes</i>		
Antecedentes de parálisis, paresias o inmovilización de extremidades	85,27 (2,2-3.309,12)	0,017
Antecedentes oncológicos en los últimos 6 meses	2,87 (0,15-54,9)	0,484
Antecedentes de cirugía mayor previa o encamamiento en el último mes	0 (0-0)	0,999
Constante	4,04 (0-0)	0,580

fue la presencia de un diagnóstico alternativo. Sin embargo, esta circunstancia es altamente subjetiva y está claramente determinada por la experiencia del clínico en esta enfermedad¹⁶.

Creemos que el aspecto más positivo de nuestro estudio es que está centrado en el diagnóstico en la Atención Primaria, el lugar donde más frecuentemente se generan las sospechas diagnósticas y donde existen menos recursos para poder orientar los casos. Este estudio puede aportar un mayor conocimiento sobre el perfil de los pacientes y los puntos clave que pueden orientar al clínico sobre la necesidad de derivación a un centro hospitalario.

Sin embargo, también existen limitaciones como la de que algún paciente, a pesar de haber sido derivado desde

la Atención Primaria, decidiese voluntariamente no acudir al hospital o que fuese atendido en otro centro hospitalario público o privado diferente del hospital de referencia. Ello podría haber provocado una potencial pérdida de información que podría limitar la validez externa del estudio. No obstante, consideramos que este hecho es improbable debido a la elevada accesibilidad de las urgencias hospitalarias de referencia. Otra de las limitaciones del estudio podría ser la del pequeño tamaño muestral, que podría derivar en un mayor error beta.

Creemos que existe un elevado desconocimiento de esta enfermedad en la Atención Primaria y consideramos imprescindible una mejor formación. Una de las herramientas útiles son las escalas de probabilidad clínica, que pretenden determinar la probabilidad pretest de TVP para así ayudar al clínico en el proceso diagnóstico. Estas escalas también incluyen la evaluación de los variados diagnósticos diferenciales y la posibilidad de diagnósticos alternativos que son los que prácticamente nos descartarán la enfermedad. De hecho, este estudio pone de manifiesto que, si se construyera una nueva escala de probabilidad clínica en nuestro entorno, probablemente algunos de los ítems incluidos no tendrían el mismo peso específico que tienen en la actualidad, como es el caso del diagnóstico alternativo probable.

Por todo ello, creemos que es imprescindible la formación y el conocimiento por parte del clínico de esta enfermedad y de sus herramientas diagnósticas para poder llegar a un correcto manejo de la TVP.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este trabajo ha recibido 2 becas XB de investigación de la Gerencia del Ámbito de Atención Primaria de Barcelona Ciudad del Institut Català de la Salut (XB 2011 y XB 2012) y ha estado financiado por Laboratorios Sanofi para la realización de las pruebas complementarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232:155-60.
2. Merino RG, Santiago JM, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc).* 2008;131 SUPPL. 2:2-9.
3. Calvo Romero JM, Arévalo Lorido JC, Romero Requena J, Pérez Alonso JL, Ortiz Descane C, Gutiérrez Montaña C, et al. Enfermedad tromboembólica venosa en un área rural del sur de Extremadura (España). *An Med Interna.* 2005;22:465-8.
4. Schouten HJ, Koek HLD, Oudega R, Geersing G-J, Janssen KJM, van Delden JJM, et al. Validation of 2 age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: Retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ.* 2012;344:e2985.
5. Ruiz-Giménez N, Frieria A, Sánchez Molini P, Caballero P, Rodríguez-Salvanés F, Suárez C. Trombosis venosa profunda en miembros inferiores en un servicio de urgencias. Utilidad de un modelo clínico de estratificación de riesgo. *Med Clin (Barc).* 2002;118:529-33.
6. Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, Soto MJ, Raventos A, Sánchez R, et al. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE Registry. *J Vasc Surg.* 2006;44:789-93.
7. Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con enfermedad médica. *Semergen.* 2010;36:150-62.
8. Fernández Capitán M-C. Epidemiología de las enfermedades tromboembólicas: fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa y síndrome coronario agudo. *Med Clin (Barc).* 2012;139 Suppl(SUPPL.2):4-9.
9. Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, Hoes AW, Moons KGM. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. *J Fam Pract.* 2006;55:613-8.
10. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KGM, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med.* 2009;150:229-35.
11. Engelberger RP, Aujesky D, Calanca L, Staeger P, Hugli O, Mazzolai L. Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2011;127:535-9.
12. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 2006;295:199-207.
13. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345:1326-30.
14. Oudega R. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med.* 2005;143:100-7.
15. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:41-50.
16. Toll DB, Oudega R, Vergouwe Y, Moons KGM, Hoes AW. A new diagnostic rule for deep vein thrombosis: Safety and efficiency in clinically relevant subgroups. *Fam Pract.* 2008;25:3-8.
17. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-8.
18. Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Huisman MV. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2009;146:347-60.
19. Elf JL, Strandberg K, Nilsson C. Clinical probability assessment and d-dimer determination in patients with suspected deep vein

- thrombosis, a prospective multi-center management study. *J Vasc Surg.* 2009;50:467.
20. Siccama RN, Janssen KJM, Verheijden NAF, Oudega R, Bax L, van Delden JJM, et al. Systematic review: Diagnostic accuracy of clinical decision rules for venous thromboembolism in elderly. *Ageing Res Rev.* 2011;10:304-13.
 21. Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc).* 2009;133:547-51.
 22. Michota F. Venous thromboembolism: Epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone.* 2005;7:8-15.
 23. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ.* 2006;175:1087-92.
 24. Goodacre S. The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2005;143:129.
 25. Diamond S, Goldbweber R, Katz S. Use of D-dimer to aid in excluding deep venous thrombosis in ambulatory patients. *Am J Surg.* 2005;189:23-6.
 26. Riddle DL, Wells PS. Diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis in outpatients. *Phys Ther.* 2004;84:729-35.



ORIGINAL

Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria[☆]

Eva Fuentes Camps^{a,b,*}, José Luis del Val García^c, Sergi Bellmunt Montoya^{d,e}, Sara Hmimina Hmimina^{d,e}, Efrén Gómez Jabalera^{d,e} y Miguel Ángel Muñoz Pérez^{b,c}

^a Centro Atención Primaria A.B.S. 6B Vila de Gracia, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^b Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^c Unidad de Soporte a la Investigación del Ámbito Atención Primaria de Barcelona, Institut Català de la Salut-IDIAP-Jordi Gol, Barcelona, España

^d Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^e Institut de Investigació Biomèdica (IIB Sant Pau), Barcelona, España

Recibido el 4 de abril de 2015; aceptado el 11 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa profunda;
Diagnóstico;
Análisis coste efectividad;
Atención primaria

Resumen

Objetivo: Analizar el coste-efectividad de la aplicación de algoritmos diagnósticos en pacientes con sospecha de un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) en la atención primaria, en comparación con la derivación sistemática a centros especializados.

Diseño: Estudio observacional, transversal y analítico.

Emplazamiento: Pacientes seleccionados en urgencias hospitalarias derivados desde la atención primaria para completar estudio y diagnóstico.

Participantes: Se reclutó a 138 candidatos con clínica compatible con un primer episodio de TVP; 22 fueron excluidos (sin informe de derivación, clínica de más de 30 días, anticoagulados y TVP previa), incluyéndose finalmente a 116 pacientes, un 61% mujeres, de 71 años edad media. **Mediciones principales:** Variables de las escalas de probabilidad clínica de Wells y Oudega, dímero-D (portátil y hospitalario), ecografía-Doppler y costes directos generados por los 3 circuitos analizados: derivación sistemática de todos los pacientes, derivación según escala de Oudega o de Wells.

[☆] Los resultados preliminares del trabajo han sido presentados en el Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) en Gran Canaria, 12-14 de junio del 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emfuentes.bcn.ics@gencat.cat (E. Fuentes Camps).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

0212-6567/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Fuentes Camps E, et al. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. *Aten Primaria*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

Resultados: En el 18,9% se confirmó el diagnóstico de TVP. Las 2 escalas de probabilidad clínica presentaron una sensibilidad del 100% (IC del 95%: 85,1-100) y una especificidad alrededor del 40%. Con la aplicación de las escalas, se hubiesen podido evitar con total seguridad un tercio de las derivaciones a urgencias hospitalarias ($p < 0,001$) y se hubieran podido disminuir los costes del proceso diagnóstico en 8.620 € según Oudega y 9.741 € según Wells, por cada 100 pacientes atendidos.

Conclusiones: La aplicación de algoritmos diagnósticos en las sospechas de TVP permitiría al médico de atención primaria una orientación más resolutive y coste-efectiva del proceso diagnóstico.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Deep vein thrombosis;
Diagnosis;
Cost effectiveness
analysis;
Primary care

Cost-effectiveness of the deep vein thrombosis diagnosis process in primary care

Abstract

Objective: To analyse the cost effectiveness of the application of diagnostic algorithms in patients with a first episode of suspected deep vein thrombosis (DVT) in Primary Care compared with systematic referral to specialised centres.

Design: Observational, cross-sectional, analytical study.

Location: Patients from hospital emergency rooms referred from Primary Care to complete clinical evaluation and diagnosis.

Participants: A total of 138 patients with symptoms of a first episode of DVT were recruited; 22 were excluded (no Primary Care report, symptoms for more than 30 days, anticoagulant treatment, and previous DVT). Of the 116 patients finally included, 61% women and the mean age was 71 years.

Main measurements: Variables from the Wells and Oudega clinical probability scales, D-dimer (portable and hospital), Doppler ultrasound, and direct costs generated by the three algorithms analysed: all patients were referred systematically, referral according to Wells and Oudega scale.

Results: DVT was confirmed in 18.9%. The two clinical probability scales showed a sensitivity of 100% (95% CI: 85.1 to 100) and a specificity of about 40%. With the application of the scales, one third of all referrals to hospital emergency rooms could have been avoided ($P < .001$). The diagnostic cost could have been reduced by € 8,620 according to Oudega and € 9,741 according to Wells, per 100 patients visited.

Conclusion: The application of diagnostic algorithms when a DVT is suspected could lead to better diagnostic management by physicians, and a more cost effective process.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) es un proceso complejo debido a la inespecificidad de sus signos y síntomas, lo que conlleva a múltiples diagnósticos diferenciales^{1,2}. Aproximadamente, un 80-90% de los pacientes con clínica compatible con TVP, derivados desde la atención primaria, no presentan este diagnóstico³. Por tanto, el clínico debería seguir una estrategia diagnóstica para confirmar o descartar la patología⁴. Los algoritmos actuales incluyen las escalas de probabilidad clínica, el dímero-D, la ecografía Doppler y, en casos muy seleccionados, la angiotomografía computarizada, la angiorrisonancia magnética o incluso la flebografía^{5,6}. La puntuación obtenida en las escalas de probabilidad clínica estratifica al paciente en diferentes categorías dependiendo de la probabilidad pretest de presentar TVP, es decir, clasifica a los pacientes

en diferentes niveles de probabilidad de presentar la enfermedad antes de aplicarles cualquier prueba diagnóstica⁷.

Actualmente, la escala de probabilidad clínica que más se utiliza en la práctica diaria es la de Wells, descrita en 1995⁸, validada y simplificada posteriormente⁹. Esta escala estratifica a los pacientes con sospecha de TVP en 3 grupos con diferentes probabilidades pretest: alta (85% de probabilidad de presentar TVP), moderada (probabilidad del 33%) y baja (probabilidad del 5%)⁸⁻¹⁰.

Para completar el algoritmo diagnóstico^{11,12}, en los grupos de moderada y baja probabilidad se realiza un dímero-D de alta sensibilidad y si este es negativo¹³ se descarta el diagnóstico. En los casos de alta probabilidad pretest, el dímero-D no aporta información de interés y está indicada la realización directa de una ecografía Doppler¹⁴. Esta combinación de pruebas, a modo resumido, permite al clínico confirmar o descartar el diagnóstico de TVP.

Cómo citar este artículo: Fuentes Camps E, et al. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. Aten Primaria. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

Hemos de tener en cuenta que el algoritmo de Wells fue diseñado en un ámbito hospitalario^{8,10} y que, posteriormente, Oudega observó que dichas probabilidades pretest no correspondían con las observadas en los pacientes de atención primaria¹⁵. En el año 2006, dicho grupo validó su propia escala de probabilidad clínica incluyendo entre sus variables el dímero-D¹⁶. Actualmente, la mayoría de los diagnósticos de sospecha de TVP tienen lugar en la atención primaria, que es el ámbito donde menos recursos existen para gestionar los procesos diagnósticos, lo que conlleva múltiples derivaciones innecesarias y puede provocar que el circuito asistencial no sea coste-efectivo^{15,17}.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis de coste-efectividad de los diferentes algoritmos diagnósticos en los pacientes con sospecha de un primer episodio de trombosis venosa profunda en la atención primaria de salud de nuestro entorno sanitario, incluyendo el actual proceso de derivación de cualquier sospecha diagnóstica.

Material y métodos

Estudio observacional, transversal y analítico en el que se estudió a todos los pacientes derivados desde 16 centros de atención primaria de Barcelona al servicio de urgencias del hospital de referencia por sospecha de un primer episodio de TVP entre enero del 2012 y junio del 2013.

Se incluyó consecutivamente a todos los pacientes mayores de 18 años, con clínica compatible con un primer episodio de TVP, visitados en el servicio de urgencias de este hospital que presentaban un informe de derivación de cualquiera de las áreas básicas de salud que tienen a este centro como hospital de referencia.

Se excluyó a aquellos pacientes de quienes no se tuviese informe de derivación de atención primaria, que no aceptasen participar o que no perteneciesen a la zona de referencia. También se excluyó a los pacientes en los que la sintomatología fuera superior a 30 días, hubiese sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) concomitante, estuviesen previamente anticoagulados, presentasen antecedentes de TEP o TVP previas, no pudiesen realizar visita de seguimiento, presentasen cualquier patología física o psíquica concomitante incapacitante o terminal o tuviesen dificultades para la comprensión del protocolo del estudio.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación en Atención Primaria IDIAP Jordi Gol y el del hospital de referencia.

Para responder al objetivo del estudio se precisó un tamaño muestral de 113 individuos. El cálculo se ha realizado para un descriptivo poblacional en el supuesto de máxima incertidumbre, con una confianza del 95% y una precisión del 10% (cálculo realizado con el software GRANMO 7.12).

Los datos necesarios se recogieron mediante entrevista clínica, exploración física, determinación de laboratorio y ecografía Doppler de la extremidad inferior afectada y se completaron consultando la historia clínica de atención primaria. Se recogieron las variables que se incluyen en las 2 escalas de probabilidad clínica que se analizan en este estudio (Wells y Oudega): presencia de cáncer activo, parálisis, paresias o inmovilización reciente de extremidades inferiores, encamamiento o cirugía mayor, hipersensibilidad

localizada en venas profundas, edema en toda la extremidad y/o presencia de fovea, perímetro de la pantorrilla, presencia de venas superficiales colaterales, diagnóstico alternativo probable, uso de anticonceptivos orales y antecedentes traumáticos.

A todos los participantes se les realizó una determinación de dímero-D, obtenida mediante el instrumento portátil dímero-D Cobash 232 (Roche Diagnostics) que corresponde a un test inmunológico cuantitativo rápido que se realiza con 0,5 cc de sangre venosa. Posteriormente, a todos los pacientes se les realizó una ecografía Doppler de la extremidad afectada, utilizada como prueba de referencia para diagnosticar o descartar la patología.

En los pacientes en los que se confirmó la TVP, se inició el tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas y se les derivó al servicio de hematología para su seguimiento. Todos los pacientes fueron visitados a los 7-10 días para recoger nuevas variables de exploración física y se les repitió de nuevo la ecografía Doppler.

Análisis estadístico

En relación con el análisis descriptivo, las variables categóricas se presentan en forma de porcentajes totales o estratificados por categorías y las variables cuantitativas con las correspondientes medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis bivariante de las variables cuantitativas se realizó el test de ANOVA o, cuando procedía, las pruebas no paramétricas correspondientes. Para la comparación de variables categóricas se utilizaron tablas de contingencia, utilizando siempre que fue posible el test exacto de Fisher, o el test de la chi al cuadrado.

Para valorar la validez de las escalas se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, los falsos positivos y los falsos negativos y para evaluar la concordancia entre test diagnósticos se utilizó el índice kappa.

En todos los contrastes de hipótesis realizados para valorar la asociación entre variables se consideró como estadísticamente significativo un nivel alfa de 0,05 ($p < 0,05$). El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS[®] versión 18 para Windows[®].

Análisis de costes

A cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, se le asignaron unos costes hipotéticos en cada una de las tres posibles ramas de diagnóstico definidas¹⁸.

Coste por rama:

- Rama actual: en esta rama se derivarían todas las sospechas de TVP a urgencias hospitalarias, que es el método utilizado actualmente en nuestro medio. Se calculan los costes de la visita de urgencias en atención primaria y posteriormente, a nivel hospitalario, se contabiliza la visita de urgencias del especialista, la determinación del dímero-D del laboratorio de referencia y la ecografía Doppler.
- Rama Oudega¹⁶: solo se derivarían aquellos con una puntuación ≥ 4 según la escala de Oudega. Los costes incluidos

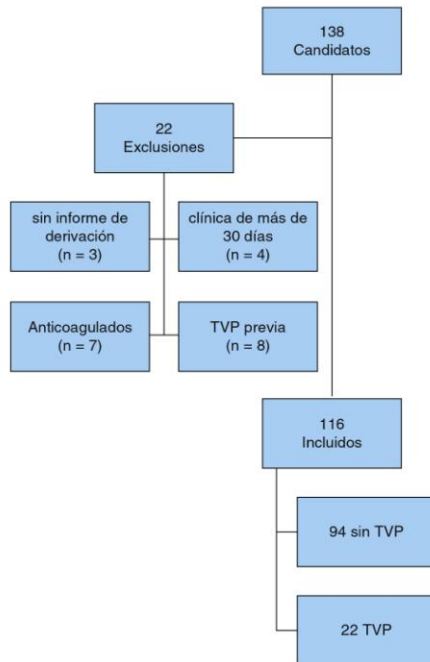
Cómo citar este artículo: Fuentes Camps E, et al. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. Aten Primaria. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

son los de la visita de urgencias en atención primaria y el dímero-D rápido de todos los pacientes y solamente en los que precisan derivación a hospital se contabiliza visita urgencias hospital y ecografía Doppler.

- Wells et al.⁸: siguiendo el algoritmo de Wells et al.⁹, a los que obtuvieron puntuación baja (-2, -1, 0) o moderada^{1,2} se les contabilizó la visita de urgencias de atención primaria y el dímero-D rápido, y solo se derivarían los que presentaran un resultado de dímero-D positivo en los que se añadió los costes de la visita de urgencias de hospital y la ecografía Doppler. En los pacientes que obtuvieron una puntuación de probabilidad alta (≥ 3) se contabilizó la visita de atención primaria, la visita de urgencias y la ecografía Doppler ya que no se precisa de realización de dímero-D y todos los pacientes han de ser derivados.

En todos los costes de dímero-D de atención primaria se tienen en cuenta el precio del reactivo y el de la técnica de enfermería, y se ha imputado el coste del aparato a nuestra muestra (1.822 €/116 pacientes; 15,71 € por determinación).

Para llevar a cabo el análisis de costes, se tomaron los precios de referencia publicados en el DOGC, n.º 6326, de 1 de marzo del 2013 (Resolució SLT/353/2013 sobre la revisió de precios públics correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Institut Català de la Salut) y los correspondientes al hospital de referencia.



Esquema general del estudio: Flujo de pacientes.

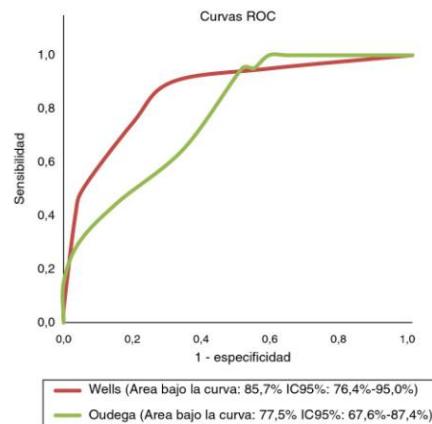


Figura 1 Curva ROC de las escalas Oudega y Wells.

Resultados

Entre enero del 2012 y junio del 2013 se valoró a 138 pacientes cuyo diagrama de flujo se describe en el Esquema general del estudio. En la tabla 1 se muestra un resumen de las características de la población estudiada. La edad media \pm desviación estándar de los pacientes fue de $71 \pm 13,2$ años y un 61% fueron mujeres.

La validez diagnóstica de ambas escalas (tabla 2) en esta población presenta una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo. En la figura 1 se muestra la curva ROC de estas escalas.

Actualmente, se deriva el 100% de los pacientes, mientras que con la utilización de la escala de Wells existe un menor número de pacientes derivados que con la Oudega (el 64,7 y el 67,2%, respectivamente). Por lo que se refiere a estas derivaciones, el índice kappa entre las escalas de Oudega y Wells es de 0,904 ($p < 0,001$).

En cuanto al análisis de los costes (tabla 3), se observa claramente que el proceso diagnóstico que conlleva un mayor gasto en nuestra muestra es el que se realiza actualmente en nuestro sistema (44.915,20 €), que implica la derivación de todos los pacientes con sospecha de TVP al servicio de urgencias hospitalarias para confirmar o descartar el diagnóstico con más pruebas complementarias. Las 2 ramas que incluyen la utilización de las escalas de probabilidad clínica tienen un coste total inferior, menor en el caso de la escala de Wells. Esta tabla también muestra el análisis de costes por conceptos, donde se muestra que la parte del proceso que encarece el producto final es la derivación y atención en el servicio de urgencias, en cualquiera de las 3 ramas.

Discusión

Este estudio muestra que utilizando en la atención primaria cualquiera de las 2 escalas de probabilidad clínica y la determinación del dímero-D se pueden orientar de una manera

Cómo citar este artículo: Fuentes Camps E, et al. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. Aten Primaria. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

Tabla 1 Descripción de la muestra

Variable	Trombosis venosa profunda confirmada						Total (N = 116)	
	No (N = 94)		Sí (N = 22)		p	N	%	
	N	%	N	%				
Sexo	Mujeres	60	63,8%	11	50,0%	0,231	71	61,2%
Edad	Media ± DE	94	71 ± 13,7	22	71 ± 11,1	0,949	116	71 ± 13,2
IMC, media ± DE		94	29,1 ± 5,9	22	28,7 ± 4,2	0,785	116	29,0 ± 5,6
Tabaquismo		10	10,6%	4	18,2%	0,625	14	12,1%
Antecedentes familiares de trombofilia o TVP		1	1,06%	2	9,1%	0,092	3	2,6%
Neoplasia activa		3	3,2%	3	13,6%	0,081	6	5,2%
Cirugía mayor, hospitalización o encamamiento en el último mes		2	2,1%	0	0,0%	1	2	1,8%
Parálisis, paresias o inmovilización de extremidades		2	2,1%	3	13,6%	0,046	5	4,3%
Diagnóstico alternativo probable		69	73,4%	3	13,6%	0,0001	72	62,1%
Edema en toda la extremidad		13	13,8%	9	40,9%	0,009	22	19,0%
Aumento de perímetro pantorrilla ≥ 3 cm		14	14,9%	6	27,3%	0,204	20	17,2%
Edema con fovea		24	25,5%	10	45,5%	0,065	34	29,3%
Circulación colateral		6	6,4%	3	13,6%	0,48	9	7,76%
Signo de Homans		12	12,8%	3	13,6%	1	15	12,9%
Anticonceptivos orales		0	0%	0	0%	-	0	0%
Antecedente de traumatismo		8	8,5%	1	4,6%	1	9	7,8%
Dímero D alterado		53	56,4%	21	95,5%	0,0004	74	63,8%

IMC: índice de masa corporal; signo de Homans: hipersensibilidad en la distribución de las venas profundas con la dorsiflexión del pie; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 2 Validez diagnóstica de las escalas de probabilidad Clínica (Oudega, Wells)

	Oudega			Wells		
	Valor	IC del 95%		Valor	IC del 95%	
Sensibilidad	100,0%	85,1%	100,0%	100,0%	85,1%	100,0%
Especificidad	40,4%	31,1%	50,5%	43,6%	34,0%	53,7%
Valor predictivo positivo	28,2%	19,4%	39,0%	29,3%	20,2%	40,4%
Valor predictivo negativo	100,0%	90,8%	100,0%	100,0%	91,4%	100,0%
Proporción de falsos positivos	59,6%	49,5%	68,9%	56,4%	46,3%	66,0%
Proporción de falsos negativos	0,0%	0,0%	14,9%	0,0%	0,0%	14,9%
Exactitud	51,7%	42,7%	60,6%	54,3%	45,3%	63,1%
CPP o LR(+)	1,68	1,42	1,98	1,77	1,48	2,12
Probabilidad preprueba (prevalencia)	18,9%					

más coste-efectiva todas las sospechas de TVP atendidas en este medio.

La proporción de pacientes con diagnóstico positivo en nuestra muestra (18,9%) fue similar a la de estudios realizados en otros países. En un estudio prospectivo realizado en Suecia, se observó un 23,5% de pacientes con diagnóstico positivo¹⁹ y en una revisión sistemática publicada en el 2011 se observó que la patología oscilaba entre un 15 y un 39% de la población estudiada dependiendo los subgrupos de edad²⁰.

En cuanto a las derivaciones a urgencias hospitalarias, en nuestro estudio, se observa que la única rama que difiere en cuanto a coste-efectividad respecto a las otras 2 es la que se aplica en la actualidad, derivar a todos los pacientes con sospecha de TVP a urgencias del

hospital. En nuestra muestra, la utilización de cualquiera de las 2 escalas junto con el dímero-D disminuiría significativamente el número de derivaciones. Las 2 escalas de probabilidad clínica estudiadas presentan una sensibilidad y especificidad similar y no difieren en su validez diagnóstica, por tanto, cualquiera de las 2 es útil para orientar la patología en la atención primaria. Existen estudios que hablan de una disminución de casi un 50% de las derivaciones utilizando estos algoritmos y en el nuestro se situarían entre un 33 y un 35%²¹. De hecho, la mayoría de estos procesos se atienden inicialmente en la atención primaria y, por tanto, es este nivel el que se debería dotar con pruebas complementarias^{13,22}. Ello ayudaría a disminuir el número de derivaciones y hacer más coste-efectivo el proceso, evitando también iniciar tratamientos

Cómo citar este artículo: Fuentes Camps E, et al. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. Aten Primaria. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

Tabla 3 Descripción de costes por ramas

	Rama actual			Oudega			Wells		
	Media	DE	Coste total	Media	DE	Coste total	Media	DE	Coste total
Dímero-D	20,00 €	0,00 €	2.320,00 €	34,44 €	0,00 €	3.994,68 €	31,17 €	10,13 €	3.615,87 €
Urgencias hospital	307,20 €	0,00 €	35.635,20 €	206,57 €	144,80 €	23.961,60 €	198,62 €	147,49 €	23.040,00 €
Visita AP	60,00 €	0,00 €	6.960,00 €	60,00	0,00	6.960,00 €	60,00	0,00	6.960,00 €
Total por rama	387,00 €	0,00 €	44.915,20 €	241,01 €	144,8 €	34.916,28 €	231,69 €	145,39 €	33.615,87 €

p < 0,001 respecto de la rama actual. Entre Wells y Oudega, p = 0,854.

anticoagulantes innecesarios con los riesgos que ello puede provocar²³.

En concreto, en nuestra muestra, la utilización de cualquiera de las 2 escalas podría llegar a suponer una disminución de costes de entre 9.998,92 € y 11.299,33 €, lo que supondría un ahorro de 8.619,75 € y 9.740,80 € por 100 pacientes o 86,19 € y 97,40 € por paciente (Oudega y Wells, respectivamente), fundamentalmente debido a la disminución de derivaciones al hospital.

Los costes atribuidos a la amortización de la máquina de dímero-D, se podrían haber calculado de diferente manera que como la que se describe en el apartado de material y métodos. Se calculó el número de pacientes necesario para que la máquina obtuviese rentabilidad en la atención primaria comparándola con la realización del dímero-D en el hospital y se obtuvieron 1.435 pacientes. Asimismo, se podrían haber imputado, a nuestra muestra, los costes del transporte sanitario urgente al hospital de aquellos pacientes que lo hubiesen precisado por su comorbilidad asociada.

La mayoría de autores describen y utilizan en la práctica diaria la escala de Wells²⁴⁻²⁶. Únicamente Oudega demostró que en la atención primaria es más efectiva la utilización de esta última escala por la diferencia de prevalencia en este nivel asistencial²⁷. En nuestro estudio, centrado en la atención primaria, no se ha podido demostrar esta mayor efectividad. De hecho, se observa una discreta superioridad de la escala de Wells en cuanto al coste-efectividad, debida a una mayor especificidad. Sin embargo, para que esta escala se utilizase de forma sistemática y resultase eficiente, sería necesario intensificar la formación sobre esta patología, sus escalas de probabilidad clínica y los posibles diagnósticos diferenciales a los profesionales de la atención primaria para que puedan realizar fácilmente este algoritmo diagnóstico complejo²⁸.

Creemos que el aspecto más positivo de nuestro estudio es que está centrado en el diagnóstico en la atención primaria, el lugar donde más frecuentemente se generan las sospechas diagnósticas y donde existen menos recursos para su orientación. Al estar realizado en nuestro entorno, y con los costes actuales, le confiere una gran validez externa.

Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio podría ser la de que algún paciente, a pesar de haber sido derivado desde la atención primaria, decidiese voluntariamente no acudir al hospital o fuese atendido en otro centro hospitalario diferente del hospital de referencia. Ello podría haber provocado una potencial pérdida de información que podría limitar la validez externa del estudio. No obstante, consideramos que este hecho es anecdótico debido a la

elevada accesibilidad de las urgencias hospitalarias de referencia. Otra de las limitaciones del estudio podría ser la del reducido tamaño muestral, que podría derivar en un error beta mayor. Por último, el hecho de que no existe una definición exacta o consenso de lo que se entiende por sospecha de TVP podría corresponder también a una limitación.

Con los resultados observados en nuestro estudio, consideramos imprescindible para la atención primaria la introducción del dímero-D, la formación y el conocimiento por parte de los médicos de familia de cualquiera de las 2 escalas de probabilidad clínica para gestionar las sospechas de TVP en este nivel y poder tener un procedimiento más coste-efectivo en nuestro medio.

Lo conocido sobre el tema

- El diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) es complejo por la inespecificidad de la clínica con la que se presenta la patología.
- Existen muchos diagnósticos diferenciales y, por tanto, por sus posibles complicaciones, ante la sospecha de cualquier TVP el paciente tiene que ser derivado a un servicio de urgencias hospitalarias para confirmar o descartar la patología.
- Para el algoritmo diagnóstico de la TVP disponemos de la utilización de escalas de probabilidad clínica, del dímero-D y la ecografía Doppler como prueba de referencia.

Qué aporta el estudio

- La manera de proceder actual desde la atención primaria frente a una sospecha de TVP, derivar todos los pacientes a urgencias de hospital, no es coste-efectiva.
- Existen 2 posibles algoritmos diagnósticos que incluyen la utilización en la atención primaria de la escala de probabilidad clínica de Wells u Oudega que reducirían el número de derivaciones sin falsos negativos.
- Para la utilización de estas escalas se debería introducir el uso del dímero-D en la atención primaria y la formación correspondiente de todo el algoritmo diagnóstico para los médicos de familia que afrontan este complejo proceso.

Cómo citar este artículo: Fuentes Camps E, et al. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. Aten Primaria. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

Financiación

Este trabajo ha recibido 2 becas XB de investigación de la Gerencia del Ámbito de Atención Primaria de Barcelona Ciudad del Institut Català de la Salut (XB 2011 y XB 2012) y ha estado financiado por Laboratorios Sanofi para la realización de las pruebas complementarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ten Cate-Hoek AJ, van der Velde EF, Toll DB, van Weert HCPM, Moons KGM, Büller HR, et al. Common alternative diagnoses in general practice when deep venous thrombosis is excluded. *Neth J Med.* 2012;70:130-5.
2. Engelberger RP, Aujesky D, Calanca L, Staeger P, Hugli O, Mazzolai L. Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2011;127:535-9.
3. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KGM, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med.* 2009;150:229-35.
4. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:41-50.
5. Beyer J, Schellong S. Deep vein thrombosis: Current diagnostic strategy. *Eur J Intern Med.* 2005;16:238-46.
6. Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Huisman MV. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2009;146:347-60.
7. Miron M-J, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: Comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med.* 2000;247:249-54.
8. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AAW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345:1326-30.
9. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-8.
10. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 1998;279:1094-9.
11. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 2006;295:199-207.
12. Kristiansen A, Brandt L, Agoritsas T, Akl EA, Berge E, Flem Jacobsen A, et al. Applying new strategies for the national adaptation, updating, and dissemination of trustworthy guidelines: Results from the Norwegian adaptation of the Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. *Chest.* 2014;146:735-61.
13. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: A diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b2990.
14. Lennox AF, Delis KT, Serunkuma S, Zarka ZA, Daskalopoulou SE, Nicolaides AN. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg.* 1999;30:794-804.
15. Oudega R. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med.* 2005;143:100-7.
16. Oudega R, Moons KGM, Hoes AW. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost.* 2005;94:200-5.
17. Van der Velde EF, Toll DB, ten Cate-Hoek AJ, Oudega RR, der V, Stoffers HEJH, et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Fam Med.* 2011;9:31-6.
18. Rubio Cebrian S. Estudios de farmacoeconomía a través de modelos basados en el análisis de decisión. En: Monografía X, editor. *Farmacoeconomía e investigación de resultados en la salud: Principios y práctica.* Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2001. p. 264-79.
19. Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thromb Res.* 2009;123:612-6.
20. Siccama RN, Janssen KJM, Verheijden NAF, Oudega R, Bax L, van Delden JJM, et al. Systematic review: Diagnostic accuracy of clinical decision rules for venous thromboembolism in elderly. *Ageing Res Rev.* 2011;10:304-13.
21. Janssen KJM, van der Velde EF, ten Cate AJ, Prins MH, van Weert HCPM, Stoffers HEJH, et al. Optimisation of the diagnostic strategy for suspected deep-vein thrombosis in primary care. *Thromb Haemost.* 2011;105:154-60.
22. Imberti D, Ageno W, Dentali F, Giorgi Pierfranceschi M, Croci E, Garcia D. Management of primary care patients with suspected deep vein thrombosis: Use of a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin to avoid urgent ultrasonographic evaluation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1037-41.
23. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: A systematic review. *Am J Med.* 2004;117:676-84.
24. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: Individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1340.
25. Ljungqvist M, Söderberg M, Moritz P, Ahlgren A, Lärffars G. Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *Eur J Intern Med.* 2008;19:285-8.
26. Vinson DR, Patel JP, Irving CS. Pretest probability estimation in the evaluation of patients with possible deep vein thrombosis. *Am J Emerg Med.* 2011;29:594-600.
27. Ten Cate-Hoek AJ, Toll DB, Büller HR, Hoes AW, Moons KGM, Oudega R, et al. Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. *J Thromb Haemost.* 2009;7:2042-9.
28. Oudega R, Moons KGM, Hoes AW. Limited value of patient history and physical examination in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. *Fam Pract.* 2005;22:86-91.

Cómo citar este artículo: Fuentes Camps E, et al. Estudio coste efectividad del proceso diagnóstico de la trombosis venosa profunda desde la atención primaria. *Aten Primaria.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.006>

