

Diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa

N. Ruiz-Giménez, C. Suárez

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA. MADRID.

RESUMEN

Se revisan los procedimientos utilizados en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE). En el tromboembolismo pulmonar (TEP) la clínica es inespecífica, aunque los índices de estratificación de riesgo ayudan a la elección e interpretación de otras pruebas diagnósticas. La radiografía de tórax, el ECG, la gasometría arterial y las determinaciones analíticas elementales pueden mostrar alteraciones, pero son inespecíficas. El dímero D es muy sensible pero poco específico. La gammagrafía pulmonar es el procedimiento de elección en el TEP estable. La arteriografía pulmonar es la prueba de referencia, pero tiene una morbimortalidad en torno al 1%. La angiografía pulmonar de substracción digital puede ofrecer algunas ventajas. La tomografía computarizada helicoidal y la angiorresonancia magnética se presentan como procedimientos diagnósticos prometedores que pueden convertirse en la prueba de elección para el TEP de tamaño suficiente. No existen suficientes trabajos para valorar adecuadamente la utilidad del ecocardiograma transtorácico. En la trombosis venosa profunda (TVP) el diagnóstico clínico tiene escaso valor y los modelos de estratificación de riesgo pueden ayudar a mejorar la eficacia y eficiencia en el diagnóstico para el que la flebografía convencional es el procedimiento de referencia, con el inconveniente de ser invasivo. La pletismografía de impedancia está en desuso, habiendo sido sustituida por el ecodoppler que se ha convertido en la prueba de elección para el despistaje de TVP. El dímero D sólo es útil para excluir la TVP con baja probabilidad clínica y la angiorresonancia se presenta como un procedimiento prometedor, a falta de suficientes estudios que demuestren estas expectativas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) engloba dos entidades íntimamente relacionadas: la trombosis venosa profun-

ABSTRACT

Diagnosis of venous thromboembolic disease

This report reviews the different procedures used for the diagnosis of venous thromboembolic disease (VTD). The clinical features of pulmonary thromboembolism (PTE) are unspecific and, thus, risk stratification indexes may help in the selection and interpretation of further diagnostic tests. Chest Rx, ECG, arterial gasometry and routine laboratory measures usually show unspecific abnormalities. The election test for established PTE is pulmonary scintigraphy. Digital subtraction pulmonary arteriography may also provide several advantages. Helicoidal computed tomography and magnetic angioresonance are promising diagnostic tests which may become the election test in PTE of enough size. Studies are lacking on the adequate assessment of the use of transthoracic echocardiography. Clinical diagnosis of deep venous thrombosis (DVT) is not useful. Risk stratification methods may help to improve the efficacy and efficiency of diagnosis. Conventional phlebography is the reference method, although it has the inconvenience of being invasive. Impedance plethysmography is outdated and has been replaced for echodoppler, which has become the election test for the screening of DVT. The test of dimmer D is useful only to rule out unlikely clinic DVT and angioresonance is a promising procedure; further studies are necessary to demonstrate the advantages of all these procedures.

da (TVP), y el tromboembolismo pulmonar (TEP)¹. El 40-50% de los pacientes con TVP tienen embolismo silente en la gammagrafía²; y a la inversa, los pacientes con TEP presentan alteraciones en flebografía sugestivas de TVP en un 40-70%, aunque me-

Correspondencia: Dra. N. Ruiz-Giménez Arrieta. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid.



nos de un cuarto de estos pacientes tienen síntomas sugestivos de TVP y sólo en un 20% se diagnostica mediante ecodoppler³.

La ETEV constituye uno de los problemas médicos de mayor dificultad diagnóstica. Entre los factores que dificultan el diagnóstico se encuentra, en primer lugar, la falta de sospecha de la enfermedad; según estudios necrópsicos, sólo un 30% de los TEP son diagnosticados antes del fallecimiento, porcentaje no modificado en las últimas tres décadas⁴. La inespecificidad de la clínica (dos tercios de las TVP son clínicamente indetectables y un elevado porcentaje de embolias en pacientes con TVP son silentes), el extenso diagnóstico diferencial, y la escasa disponibilidad de determinadas técnicas diagnósticas son otros factores que lo dificultan. Asimismo, solamente se confirma ETEV en el 25-30% de los casos en los que se sospecha⁵.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El diagnóstico clínico es inespecífico. Las manifestaciones clínicas del TEP agudo dependen del grado de obstrucción vascular y de la coexistencia o no de enfermedad cardiorrespiratoria subyacente. La disnea, la taquipnea y la taquicardia son los síntomas y signos más frecuentes. La exploración de miembros inferiores muestra signos de TVP en un tercio de los pacientes⁶. La tríada característica de disnea, dolor pleurítico y expectoración hemoptoica aparece en menos de un 15%. Mientras que la presencia de síncope e hipotensión indica usualmente embolia masiva, el dolor pleurítico, la tos o la hemoptisis sugieren émbolo periférico cercano a la pleura⁷.

En los últimos años se han desarrollado modelos de estratificación de riesgo clínico o índices de predicción clínica⁸⁻¹⁰. Incluyen la clínica, los factores de riesgo y la presencia de un diagnóstico alternativo junto a pruebas inespecíficas como el electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax y gasometría arterial. Mediante estos cuestionarios se estima la probabilidad pretest del diagnóstico, lo que mejora la sensibilidad y la especificidad de la sospecha clínica, modifica el valor predictivo de la prueba diagnóstica^{11,12} y ayuda a la elección e interpretación de las pruebas diagnósticas de confirmación¹³.

Los hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax son atelectasias laminares y/o infiltrados parenquimatosos (68%), derrame pleural (48%) y elevación del diafragma. Los signos clásicos de infarto pulmonar, como la joroba de Hampton o la oligohemia focal (signo de Westermarck), son sugestivos de TEP pero su aparición es infrecuente. Puede ser normal hasta en el 20-40% de los casos^{6,8}. Aunque es poco sensible permite excluir diagnósticos alternativos, siendo imprescindible en la valoración de los defectos de la gammagrafía de perfusión¹.

La mayoría de los pacientes tienen el electrocardiograma anormal. Sin embargo, las alteraciones más frecuentes como taquicardia y anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T en la cara anterior son inespecíficas⁶. Es importante disponer de un ECG basal para valorar los cambios sugestivos de sobrecarga ventricular derecha como son la desviación del eje eléctrico, el bloqueo completo de rama derecha (15%), o el patrón S1Q3T3, manifestación de cor pulmonale agudo, que aparece sólo en menos de 10%^{6,8}.

La gasometría arterial normal no excluye el diagnóstico de TEP aunque, en el 90% de los casos aparece hipoxemia (PaO₂ <80 mmHg) que puede estar asociada a hipocapnia y a alcalosis respiratoria con aumento del gradiente alveolo-arterial^{6,7}. En general, la gasometría se utiliza como indicador general de la gravedad del paciente y de la necesidad de un tratamiento precoz.

Dentro de la analítica, la existencia de leucocitosis suele ir asociada al infarto pulmonar y la tríada de Wacker (aumento de la lactato deshidrogenasa, con bilirrubina y transaminasas normales) aparece sólo en un 10-25% de las ocasiones⁵.

De los diversos marcadores biológicos de la trombosis (monómeros de trombina, dímero-D, complejos de trombina-antitrombina, etc.), el de mayor utilidad clínica es la determinación del Dímero-D (DD), producto de la degradación de la fibrina. Es una herramienta útil en la ETEV aunque aún no ha encontrado su lugar en el algoritmo diagnóstico debido a la gran variabilidad entre las distintas técnicas utilizadas, la diferente efectividad según colectivos estudiados y al poco rigor respecto a los criterios diagnósticos definitivos¹⁴. Su valor viene determinado por su elevada sensibilidad y el alto valor predictivo negativo (VPN) superior al 97% (con el método ELISA y un punto de corte de 500 ng/ml), con lo que cifras inferiores servirían para descartar la ETEV, sin necesidad de otras exploraciones más costosas¹⁵. Posee, sin embargo, una especificidad baja (66%) ya que también aumenta en otras patologías como es el caso de procesos infecciosos, inflamatorios, neoplasias, estados postoperatorios y otras enfermedades cardiovasculares etc, por lo que su positividad nos obliga a continuar en la búsqueda del diagnóstico¹⁵. El método ELISA es la técnica de referencia pero de poca utilidad en un servicio de Urgencias por su complejidad y duración¹⁶. El método clásico de aglutinación con látex en plasma es fácil de realizar y rápido pero menos sensible. En los últimos años aparecen métodos nuevos más sencillos y rápidos sin pérdida de sensibilidad, como el Simpli-RED, test de aglutinación de sangre total, el más estudiado y con resultados diferentes¹⁸, la técnica VIDAS DD¹⁹ y la tinaquant¹⁵, ELISA rápidos que han demostrado mantener una excelente sensibilidad.

La gammagrafía de ventilación/perfusión ha sido considerada hasta ahora la prueba de elección en el diagnóstico de TEP

estable. Es una técnica no-invasiva, sencilla, rápida, con elevada sensibilidad (98%) y sin efectos secundarios importantes¹¹. Con una gammagrafía de perfusión normal o de baja probabilidad y cuando la sospecha clínica es baja (con probabilidad de TEP post-test menor del 4%) podemos excluir el diagnóstico de TEP. Por el contrario, podemos diagnosticar TEP con una gammagrafía de alta probabilidad junto a sospecha clínica alta, ya que están asociadas a una prevalencia de TEP del 96%. Desgraciadamente, en el 70% de los casos la gammagrafía se interpreta como de probabilidad intermedia, indeterminada o no diagnóstica, ya que la probabilidad final de TEP oscila entre el 16 y el 66%¹¹. Su utilidad disminuye en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en aquellos hemodinámicamente inestables (donde las alteraciones radiológicas y la falta de cooperación condicionan que la gammagrafía resulte indeterminada), en pacientes con limitada reserva cardiopulmonar (donde la existencia de émbolo pequeño es especialmente peligroso, ya que la mortalidad en estos pacientes, con gammagrafía de baja probabilidad que no recibieron anticoagulación, aumenta a un 8%²⁰) y ante sospecha de TEP recurrente puesto que sólo un porcentaje pequeño de gammagrafías muestra la resolución total de los defectos de perfusión pasados los seis meses. Actualmente la gammagrafía de ventilación ha quedado en desuso, ya que sólo en raras ocasiones puede ayudar a esclarecer la interpretación de los resultados de la gammagrafía de perfusión¹ que aporta un valor predictivo positivo (VPP) del 95% en los casos de probabilidad alta y un valor predictivo negativo (VPN) de 81% cuando es normal^{8,12}.

La arteriografía análoga convencional está considerada como la prueba diagnóstica de referencia por su alta precisión. Con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100%, permite detectar émbolos de hasta 3 milímetros de diámetro aunque, según se constata en estudios prospectivos, sólo un 30% de las arteriografías resultan positivas⁵. Es una prueba invasiva, con cateterismo selectivo de la arteria pulmonar, necesidad de administración de contraste yodado y considerable radiación. Es, además, costosa, existe una variabilidad interobservador de 20-30%, no está disponible en muchos centros hospitalarios y no está exenta de riesgos. De hecho, presenta una mortalidad de 0,2%-0,5%. Complicaciones graves como perforación cardíaca, arritmias fatales o reacción al contraste aparecen en un 0,4-1%, mientras que complicaciones menores como insuficiencia renal, hematomas o fístulas arteriovenosa en el lugar de punción pueden aparecer hasta en un 4-5%^{11,21}. En la actualidad, sus indicaciones quedan restringidas a los casos en los que no se ha llegado al diagnóstico mediante los métodos habituales (gammagrafía indeterminada con pruebas de imagen para diagnóstico de TVP no resolutivas) y persista sospecha clínica²²⁻²⁴; en casos previos a

la trombectomía por TEP masivo; en TEP crónica o recidivante y, según algunos autores, previa a la implantación de filtros en vena cava inferior²⁵.

En el momento actual, la angiografía pulmonar de subtracción digital aparece como alternativa al ofrecer ventajas (menor cantidad de contraste e imágenes precoces con menor tiempo de procesamiento²⁶) pero no existen suficientes estudios comparativos entre ambas técnicas.

La tomografía axial computerizada (TAC) helicoidal o espiral es de todas ellas la prueba más prometedora. Es una técnica no-invasiva, de rápida ejecución, apta para la mayoría de los pacientes (incluidos los graves) que permite identificar posibles diagnósticos alternativos causantes de la sintomatología del paciente²⁷. Según diversas series, se estima una sensibilidad del 73-97% y especificidad del 86-98% en la detección de émbolos en las arterias principales, lobares o segmentarias^{28,29} y un VPN del 93%³⁰. La sensibilidad y especificidad bajan al 63 y 89%, respectivamente, si se incluyen las ramas subsegmentarias, aunque el total de los TEP que afectan exclusivamente a estas arterias, cuyo significado clínico se desconoce, sólo supone el 6%^{11,31}. Tiene un excelente acuerdo inter e intraobservacional (κ 0,85 y 0,87, respectivamente)³². Avances de la técnica permiten realizar una reconstrucción retrospectiva de las imágenes (en múltiples planos, en coronal o oblicuos), así como la TAC en fase venosa puede ser útil en la evaluación de la TVP en el sistema femoro-poplíteo, en el pélvico y en la vena cava inferior³³. Por otra parte, la TAC es capaz de evaluar el tamaño, la función del ventrículo derecho e identificar la dilatación aguda del ventrículo derecho³⁴. Entre las limitaciones de la TAC helicoidal se incluye: una pobre visualización de los vasos orientados oblicuamente, necesidad de contraste y de alta dosis de radiación ionizante y la existencia de fallo de la técnica en 1-4% por artefactos respiratorios en pacientes con disnea grave o que no colaboren. Además, es cara y en el momento actual se carece de evidencia científica sobre la seguridad de no anticoagular a pacientes con TAC negativo. Si bien no hay mucha experiencia, existen estudios y opiniones editoriales que avalan que el TAC helicoidal puede reemplazar a la gammagrafía como primera prueba diagnóstica a emplear en pacientes con sospecha de TEP^{31,32}. Su verdadero papel está aún por determinar y, recientemente, se ha puesto en marcha el estudio multicéntrico bien diseñado (PIOPED II) para contestar a estas preguntas.

Estudios preliminares muestran que la angio-resonancia magnética pulmonar con gadolinio como nuevo método no invasivo y seguro en el diagnóstico de TEP, rivaliza con la angiografía⁵. Con una sensibilidad del 75-100% y especificidad de más del 95-100%³⁵, y una buena correlación interobservacional, sus principales ventajas son: no necesitar cateteriza-



ción de vasos ni radiaciones ionizantes, ser mejor aceptado por los pacientes y al no utilizar contraste, no hay riesgo de hipersensibilidad ni de toxicidad renal^{35,36}. Proporciona la posibilidad de visualizar las ramas de las arterias pulmonares de 4ª y 5ª generación, permite la identificación de otras patologías alternativas y analiza los defectos de perfusión del parénquima pulmonar en todos los planos del espacio. Se necesitan estudios más extensos para determinar su lugar en el manejo diagnóstico del TEP.

La utilidad del ecocardiograma transtorácico en el diagnóstico del TEP es un tema con pocos estudios y con resultados controvertidos. No sirve como herramienta de cribaje, ya que sólo identifica el 50% de los TEP comprobados con arteriografía³⁷. Orientan hacia el diagnóstico signos indirectos como hipoquinesia y dilatación del ventrículo derecho, insuficiencia tricuspídea y el aumento del diámetro de la arteria pulmonar. La visualización del émbolo en cavidades derechas se observa en menos del 4% de los casos³⁷. Es útil como primer examen de urgencia en situaciones de inestabilidad hemodinámica con cor pulmonale agudo, ya que puede efectuarse en cabecera de la cama y visualizar el trombo, determinar la presión de la arteria pulmonar e identificar otras posibles causas como infarto agudo de miocardio, disección de aorta o taponamiento cardíaco que justifiquen la clínica del paciente³¹.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El diagnóstico clínico es poco sensible y de escaso valor por falta de correlación con los hallazgos flebográficos. Sólo se confirma el 25-30% de los pacientes con sospecha de TVP, ya que las manifestaciones clínicas de la TVP son inespecíficas, frecuentes en la población general y pueden deberse a numerosas causas no trombóticas³⁸.

Al igual que en el TEP, en los últimos años se han desarrollado modelos de estratificación de riesgo para el diagnóstico de TVP que se han convertido en una herramienta crucial en el diagnóstico inicial de todo paciente con sospecha de TVP. Al combinar la clínica y los factores de riesgo con la presencia o no de un diagnóstico alternativo, ya sea de forma empírica³⁹ o utilizando una serie de reglas de predicción clínica⁴⁰, se pueden identificar los pacientes de mayor riesgo. Estos cuestionarios mejoran la eficacia y seguridad de los juicios clínicos y permiten construir diagramas de flujo que optimicen los recursos de otras exploraciones, evitando así la realización innecesaria de pruebas más invasivas y costosas, sin que ello ocasione disminución en la detección de los pacientes con TVP ni

aumento de eventos tromboembólicos en el seguimiento durante 3 meses³⁸⁻⁴⁰.

La flebografía convencional, considerada el método de referencia, permite visualizar completamente el territorio proximal y el distal con una sensibilidad y especificidad cercana al 100% y con una variabilidad interobservacional en la interpretación de un 10%-15%. Sin embargo, sus limitaciones la hacen menos atractiva y práctica que otras técnicas no invasivas (TNI). Es una exploración invasiva, de coste elevado, de escasa disponibilidad por su complejidad instrumental y con una serie de reacciones adversas que incluyen alergia al contraste, necrosis cutánea por extravasación del mismo, dolor local y, hasta en un 3-4% de los casos, puede producir o exacerbar una trombosis en las venas periféricas⁴¹. En la actualidad, la flebografía está indicada cuando las TNI no sean concluyentes y persistiese alta sospecha clínica, en pacientes asintomáticos con alto riesgo (p.ej. los postoperados), en TVP recurrente, para validación de los TNI o previamente a la interrupción de la vena cava.

Actualmente la pletismografía de impedancia ha sido abandonada en la mayoría de los hospitales desplazada por el ecodoppler por tener menor sensibilidad y especificidad (92 y 95%, respectivamente) con mayor tasa de falsos positivos y falsos negativos. No distingue entre obstrucción debida a la TVP o causada por otras entidades no trombóticas y no detecta la TVP distal^{42,43}.

La ultrasonografía de compresión venosa o ecodoppler de miembros inferiores es en la actualidad la prueba de elección en el despistaje de la TVP. Es una técnica no-invasiva, rentable, segura, con sensibilidad y especificidad elevadas (más del 96%) y valor predictivo (98%) en el diagnóstico de TVP proximal en pacientes sintomáticos. Permite a su vez identificar otras posibles causas de la clínica (quistes de Baker, hematomas, adenopatías, tumores, etc). Su sensibilidad desciende considerablemente (40-70%) cuando la TVP se localiza en venas distales y en los pacientes asintomáticos⁴¹⁻⁴⁴. Dado que un 20-30% de las TVP distales progresan al territorio proximal (aumentando con ello el riesgo de EP) se recomienda, en el intento de identificar dicha progresión, la realización de ecodoppler seriados a la semana^{45,46}. Esta medida conlleva aumento del coste, mayor disponibilidad de medios, resulta incómoda para el paciente y, según algunos estudios es poco eficaz porque la mayoría de los enfermos a los que se les repite el ecodoppler no presentan TVP (sólo la presentan un 2-3%)⁴⁵⁻⁴⁷.

La realización de un ecodoppler es una buena alternativa para establecer la necesidad de anticoagulación en los pacientes con sospecha de TEP estables, con reserva cardiopulmonar adecuada. La presencia de TVP en pacientes con clínica de TEP se considera marcador suficiente para el diagnóstico y justifica el inicio de la anticoagulación sin ne-

cesidad de otras investigaciones. Asimismo, se ha demostrado que una gammagrafía indeterminada junto a ecodoppler seriados negativos tienen un riesgo de desarrollar ETEV de menos de un 5%²²⁻²⁴.

La angio-resonancia magnética representa un avance significativo en el diagnóstico de la ETEV. Es una prueba no invasiva, capaz de diferenciar una TVP aguda de una crónica y con una sensibilidad y especificidad para la detección de trombosis en venas pélvicas y femorales comparable a la flebografía (96-100% y 95-100%, respectivamente)⁴⁸. Nos ofrece la posibilidad de realizar una exploración conjunta y simultánea de pulmón y extremidades inferiores y es útil en determinadas situaciones como embarazo, trombosis en venas suprainguinales y pacientes con férulas. Sus limitaciones principales son su coste, su disponibilidad y el requerir de la cooperación del paciente³⁵. Antes de incluirla en los algoritmos debería comprobarse su precisión mediante ensayos multicéntricos controlados.

El dímero- D también es útil para el diagnóstico de exclu-

sión de TVP, tal como queda referido en el apartado de TEP^{49,50}. En la TVP, los niveles de DD se correlacionan con la extensión, la localización del trombo y la duración de los síntomas con lo que podemos encontrar falsos negativos en la TVP distal, transcurridos más de 14 días del inicio de los síntomas y en pacientes con tratamiento anticoagulante⁵¹.

La estrategia diagnóstica se debe basar en la evidencia científica sobre la sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas, su disponibilidad y la experiencia de cada hospital. Es importante y está totalmente justificado el despistaje de esta enfermedad. Para ello es necesario sensibilizar a los clínicos para que la sospechen y establecer nuevas estrategias diagnósticas con mejor relación coste/eficacia que racionalicen el proceso diagnóstico. La insistencia en la búsqueda de la ETEV debe basarse en la probabilidad que tiene un sujeto de presentar la ETEV y es por ello imprescindible la estratificación del riesgo clínico en la toma de decisiones de las exploraciones a realizar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1998; 339:93-104.
- 2- Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, et al. Systematic lung scan reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:159-64.
- 3- Turkstra F, Kuijter PMM, van Beek EJR, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;127:775-81.
- 4- Linbald B, Sternby WH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 1991;302:709-11.
- 5- Nauffal D, Perpiña M. Enfermedad tromboembólica venosa. *Rhône-Poulenc* 1999;19-70.
- 6- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
- 7- Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
- 8- Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995;107:25S-32S.
- 9- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. The use of a clinical model for safe management of patient with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
- 10- Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:512-6.
- 11- PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
- 12- PISA-PED Investigators. Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:33S-38S.
- 13- The non-invasive diagnosis of pulmonary embolus. The pre-test probability helps determine the best imaging method. *Br Med J* 2001;323:412-3.
- 14- Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-Dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 1996;156:939-46.
- 15- Freyburger G, Trillaud H, Labrousse S, Gauthier P, Javorsdri S, Bernard P, et al. D-Dimer strategy in Thrombosis Exclusion. *Thromb Haemos* 1998;79:32-7.
- 16- Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:492-6.
- 17- Janssen MC, Wollersheim H. Rapid D-dimer assays to exclude deep venous thrombosis and pulmonary embolism: current status and new developments. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:393-400.
- 18- Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson DR, Crowther M, Weitz JI, et al. Sensibility and specificity of a rapid whole-blood assay for d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11.
- 19- Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, et al. Contribution of a new, rapid, individual and



- quantitative automated d-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996;75:11-3.
- 20-** Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Brant RF. The low probability lung scan. A need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 1995;155:1845-51.
- 21-** Mills SR, Jackson DC, Older RA, Heaston DK, Moore AV. The incidence, etiologies and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980;136:295.
- 22-** Fennerty T. The diagnosis of pulmonary embolism. *Br Med J* 1997;314:425-9.
- 23-** Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time of a new approach. *Radiology* 1996;199:25-7.
- 24-** Meyerovitz MZ, Manning F, Polak JF, Goldhaber SZ. Frequency of pulmonary embolism in patients with low-probability lung scan and negative lower extremity venous ultrasound. *Chest* 1999;115:980-2.
- 25-** De Gregorio MA. La radiología intervencionista en neumología. Estado actual. *Arch Bronconeumol* 1995;31:235-45.
- 26-** Johnson MS, Stine SB, Shah H, Harris UJ, Ambrosius WT, Trerotola SO. Possible pulmonary embolus: evaluation with digital subtraction versus cut-film angiography prospective study in 80 patients. *Radiology* 1998;207:131-8.
- 27-** Bates SM, Ginsberg JS. Helical computed tomography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2000;132:240-1.
- 28-** Tapson VF. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1997;336:1449-50.
- 29-** Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensibility and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
- 30-** Ost D, Rozenshtein A, Saffran L, Snider A. The negative predictive value of spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scans. *Am J Med* 2001;110:16-21.
- 31-** Tapson VF. Pulmonary Embolism. The diagnostic repertoire. *Chest* 1997;112:578-80.
- 32-** Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Mosselein-Fouchen C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.
- 33-** Load PA, Katz DS, Klippenstein DL. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *Am J Roentgenol* 2000;174:61-5.
- 34-** Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive PE. *Clin Radiol* 1999;54:694-8.
- 35-** Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of Pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997;336:1422-7.
- 36-** Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al. Acute Pulmonary Embolism: Diagnosis with MR Angiography. *Radiology* 1999;210:353-9.
- 37-** Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001;110:528-35.
- 38-** 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.
- 39-** Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
- 40-** 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.
- 41-** Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS for the McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
- 42-** Heijboer H, Buller HR, Lensing AWA, Turpie AGG, Colly LP, Ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993;329:1365-9.
- 43-** Ginsberg JS, Wells PS, Hirsh J, Panju AA, Patel MA, Malone DE, et al. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography for the detection of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994;154:1930-3.
- 44-** Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of Venous Ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9.
- 45-** Birdwell B, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:1-7.
- 46-** Cogo A, Lensing AWA, Koopman MWK, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis. prospective cohort study. *Br Med J* 1998;316:17-20.
- 47-** Frieria A, Ruiz-Giménez N, Caballero P, Suárez C. DVP: can the second ultrasonography be avoided? *Am J Radiol*. (En prensa).
- 48-** Spritzer CE, Norconk JJ, Sostman MD, Coleman RE. Detection of deep venous thrombosis by magnetic resonance imaging. *Chest* 1993;104:54-60.
- 49-** Crippa L, D'Angelo SV, Tomassini L, Rizzi B, D'Alessandro G, D'Angelo A. The utility and cost-effectiveness of D-dimer measurement in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Haematologica* 1997; 82:446-51.
- 50-** Janssen MC, Wollersheim H. Rapid D-dimer assays to exclude deep venous thrombosis and pulmonary embolism: current status and new developments. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:393-400.
- 51-** Siragusa S, Terulla V, Pirrelli S, Porta C, Falaschi F, et al. A rapid D-Dimer assay in patients presenting at an emergency room with suspected acute venous thrombosis: accuracy and relation to clinical variables. *Haematologica* 2001;86:856-61.