

# Valor del dímero-D para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en el servicio de urgencias

B. Jurado Gámez, M. A. Gutiérrez Solís\*, P. Ceballos García\*, J. Gutiérrez Jodas\*\*, R. Gutiérrez Cañones\*\*, M. D. García de Lucas\*\*\*

UNIDAD DE NEUMOLOGÍA. SERVICIO DE URGENCIAS\*. MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA\*\*. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA\*\*\*. HOSPITAL "VALLE DE LOS PEDROCHES". AREA SANITARIA NORTE DE CÓRDOBA.

## RESUMEN

**O**bjetivo: El manejo del tromboembolismo pulmonar (TEP) es un tema de vivo interés debido a que la certeza diagnóstica sólo mediante la presentación clínica no es posible. Se estudia la rentabilidad diagnóstica de la determinación del dímero-D ante la sospecha clínica de TEP. **Métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo en 79 pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de nuestro hospital con sospecha de TEP. Se valora el cuadro clínico, radiografía de tórax, electrocardiograma, gasometría arterial, estudio de coagulación, dímero-D, flebografía de contraste de miembros inferiores y gammagrafía de perfusión. **Resultados:** De los 79 pacientes, 45 (57%) fueron diagnosticados de TEP. La determinación del dímero-D presentó una sensibilidad del 93%, una especificidad del 50%, un valor predictivo positivo (VPP) del 71% y un valor predictivo negativo (VPN) del 85%. Siguiendo los criterios de la SEPAR, en los pacientes con sospecha clínica baja y media el VPN del dímero-D fue del 100% y 90% respectivamente. Otro grupo de interés, constituido por aquellos sujetos en los que el resultado de la gammagrafía pulmonar no es concluyente (baja o intermedia probabilidad), el valor VPN del dímero-D alcanzó el 86%. **Conclusiones:** En el Servicio de Urgencias, la determinación del dímero-D como prueba de cribaje en el TEP tiene un alto VPN en los casos de baja o intermedia sospecha clínica y en el grupo de pacientes con gammagrafía pulmonar no concluyente; ello convierte a esta prueba en una herramienta diagnóstica útil en el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa.

**Palabras Clave:** Tromboembolismo pulmonar. Enfermedad tromboembólica venosa. Trombosis venosa profunda. Dímero-D.

## ABSTRACT

Value of D-dimer in pulmonary thromboembolism in the Emergency Service

**O**bjective: The management of pulmonary thromboembolism (PTE) is of great interest owing to the fact that it is impossible to diagnose definitively on the basis of the clinical presentation alone. We studied the diagnostic yield of the determination of D-dimer when clinical signs lead to the suspicion of PTE. **Methods:** A retrospective study was carried out in 79 patients who came to the Emergency Service of our hospital with suspected PTE. The clinical findings, chest X-ray, electrocardiogram, arterial blood gases, coagulation study, D-dimer level, contrast phlebography of lower limbs and perfusion scintigraphy were assessed. **Results:** Of the 79 patients, 45 (57%) were diagnosed as having PTE. The determination of D-dimer showed a sensitivity of 93%, a specificity of 50%, a positive predictive value (PPV) of 71% and a negative predictive value (NPV) of 85%. According to the criteria of the SEPAR, in patients with low and medium levels of suspicion, the NPV of D-dimer was 100% and 90%, respectively. In another population of interest, consisting of those individuals in whom the results of lung scintigraphy were not conclusive (low or intermediate probability), D-dimer reached a NPV of 86%. **Conclusions:** In the Hospital Emergency Service, the determination of the D-dimer level as a screening test for PTE has an elevated NPV in cases of low or intermediate clinical suspicion and in patients in whom lung scintigraphy is inconclusive. Thus, this test is a useful diagnostic tool in the management of venous thromboembolic disease.

**Key Words:** Pulmonary thromboembolism. Venous thromboembolic disease. Deep vein thrombosis. D-dimer.



## INTRODUCCIÓN

El manejo diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (TEP) mantiene una permanente actualidad como lo demuestra las continuas publicaciones sobre el tema<sup>1</sup>. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad frecuente<sup>2,3</sup>, potencialmente letal<sup>4</sup> y de difícil diagnóstico<sup>5</sup>. En un área similar a la nuestra, la incidencia encontrada es de unos 100 casos por cada 100.000 habitantes<sup>6</sup>; por lo tanto, ello originará que acudan al hospital unos 200 pacientes/año con sospecha de TEP.

En el manejo del TEP, la sospecha clínica y la realización de una gammagrafía pulmonar (GG) es la estrategia diagnóstica más recomendada<sup>7-11</sup>; sin embargo, entre el 40-60% de los casos el resultado no es concluyente<sup>8,12</sup>. La angiografía permanece como el patrón de diagnóstico imprescindible en determinados pacientes, pero es costosa e invasiva y no está exenta de riesgo<sup>13</sup>; además no está disponible en la mayoría de los hospitales en situaciones de urgencia. Por lo tanto, se ha propuesto como alternativa en el manejo de la ETE, el estudio de la trombosis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores<sup>7,14,15</sup> o la determinación sérica del dímero-D<sup>16</sup>. Los fragmentos del dímero-D se obtienen por la acción de la plasmina al degradar la fibrina estabilizada por el factor XIIIa.

A pesar del progreso en las técnicas de diagnóstico del TEP, su mortalidad, más elevada en las primeras horas, ha variado escasamente en las últimas décadas<sup>17</sup> y ello plantea, probablemente, la necesidad de una actuación más precoz. Ante la sospecha clínica, una prueba con un valor predictivo negativo alto tendría un gran interés en los Servicios de Urgencia para descartar razonablemente esta patología y evitar pruebas posteriores innecesarias o, por el contrario, afianzar la sospecha clínica. En estas circunstancias, ¿qué papel juega la determinación del dímero-D? Se diseña un trabajo para responder a esta cuestión y valorar su utilidad en el manejo de la ETE.

## MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo controlado, durante el período comprendido desde enero de 1996 a marzo de 1997, a todos aquellos pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de nuestro hospital con sospecha clínica de presentar ETE.

Las exploraciones mínimas requeridas para ser incluidos en el estudio fueron: radiografía de tórax, electrocardiograma, gasometría arterial, estudio de coagulación, nivel de dímero-

D, flebograpía de contraste de miembros inferiores y GG de perfusión. Dichas exploraciones se realizaron en el Servicio de Urgencias, salvo la flebograpía de contraste y la gammagrafía de perfusión pulmonar, cuya realización se llevó a cabo dentro de las 72 horas siguientes a su ingreso.

### *Variables clínicas:*

De la historia realizada en el Servicio de Urgencias, así como de la recogida posteriormente por el Servicio de Medicina Interna, se tuvieron en cuenta una serie de variables que se han identificado en la literatura como asociadas al diagnóstico de TEP y se definen a continuación.

Los síntomas clínicos de disnea, dolor torácico o hemoptisis, se incluyeron si en la historia clínica se recogían como síntomas de reciente comienzo o empeoramiento manifiesto en la última semana. Se consideró que el paciente presentaba taquipnea cuando la frecuencia respiratoria superaba las 25 rpm, o en su defecto, se especificaba en la historia clínica la presencia de taquipnea y/o trabajo respiratorio aumentado. La existencia de taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 110 spm) se detectó mediante la toma del pulso, monitorización cardíaca o electrocardiograma. Otros síntomas y signos fueron desestimados al no estar recogidos de forma generalizada.

La Rx de tórax fue considerada dentro de la normalidad si no se objetivaron lesiones patológicas significativas.

La presencia en la gasometría arterial de una PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg, respirando aire ambiente, con gradiente A-a superior a 30 mmHg fue considerada como patológica.

Según el grado de sospecha clínica de presentar un TEP se clasificaron a los enfermos en tres grupos: de baja, mediana y alta probabilidad, siguiendo los criterios recomendados por la SEPAR<sup>7</sup>. De este modo, se incluyeron en el grupo de alta probabilidad clínica a aquellos pacientes cuyo contexto epidemiológico, clínico, radiológico y electrocardiográfico, aunque no necesariamente todos, era altamente sugestivo de TEP. El grupo de mediana probabilidad comprende a los pacientes con datos lo suficientemente valorables como para que sea imprescindible descartar un TEP, pero no lo suficientemente concluyentes como para tomar ciertas decisiones diagnóstico-terapéuticas. Por último, se clasifica de baja sospecha clínica a aquellos sujetos en los que la probabilidad de un TEP es más bien remota, pero presentan una patología pulmonar o cardiopulmonar no filiada, sin un diagnóstico alternativo comprobado y en los que el TEP figura en una lista extensa de diagnósticos posibles.

La definición de la GG pulmonar en normal, baja, mediana o indeterminada, o alta probabilidad se basó en las normas seguidas en el PIOPED<sup>8</sup>; sus criterios fueron aplicados a la GG de perfusión, comparando las alteraciones de la perfusión

con el tamaño de las anomalías radiológicas, si es que éstas coincidieron.

Los criterios diagnósticos utilizados fueron los siguientes:

– Se descartó un TEP si la GG de perfusión fue normal o ante una GG de baja probabilidad y estudio flebográfico negativo.

– El diagnóstico de TEP se realizó ante la presencia de cualquiera de las siguientes circunstancias: Una GG de alta probabilidad. Una GG no concluyente con datos de trombosis venosa profunda en la flebografía y alta sospecha clínica. Alta o mediana sospecha clínica y TVP constatada flebográficamente sin otra patología respiratoria o diagnóstico alternativo.

Se hallan la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del DD plasmático en el diagnóstico del TEP.

La determinación del dímero-D se realizó mediante inmunoensayo, basándose en una técnica inmunométrica (Nycocard D-Dimer, Nycomed Pharma AS, Oslo) que utiliza anticuerpos monoclonales específicos para el dímero-D. La técnica empleada en nuestro trabajo presenta una aceptable correlación con la determinación por ELISA y añade la ventaja de estar disponible en el laboratorio de urgencia<sup>18-20</sup>. Basándonos en estudios realizados previamente<sup>16,21</sup>, se elige como punto de corte para considerar como normal el valor del dímero-D en plasma, cifras inferiores a 500 ng/ml.

Para comparación de variables cualitativas se aplica el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para tablas con frecuencias menores de 5. La comparación de variables cuantitativas entre grupos se realizó a través del método de la "t" de Student. Se consideró que existía significación estadística cuando la probabilidad de error fue menor al 5%.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, ingresaron en nuestro hospital 107 pacientes con sospecha clínica de ETEV. De ellos se descartaron 28 que no cumplieron todos los criterios para ser incluidos en el estudio.

La edad media de los 79 pacientes que constituyen la muestra fue de  $63 \pm 12,6$  años. De ellos 38 (48%) eran hombres y 41 (52%) mujeres. No hubo diferencias en cuanto al sexo en la presentación de TEP.

De los 79 pacientes, siguiendo los criterios diagnósticos descritos previamente, se diagnosticaron a 45 (57%) de TEP, mientras que en los 34 restantes se descartó su presencia. La existencia de factores predisponentes, las características de presentación clínica y de exploración física se expresan en la Tabla 1.

TABLA 1. Características clínicas y signos en la exploración física obtenida al ingreso de los pacientes

Variable	TEP n=45	No TEP n=34	P
F. predisponentes	35 (78%)	23 (68%)	NS
Disnea	40 (88%)	20 (58%)	0,01
Dolor torácico	29 (64%)	18 (53%)	NS
Hemoptisis	9 (20%)	3 (9%)	NS
Taquipnea	27 (60%)	11 (32%)	0,05
Taquicardia	18 (40%)	10 (29%)	NS
Ausc. Res. normal	30 (66%)	22 (64%)	NS
Signos de TVP	17 (38%)	3 (9%)	0,01

TABLA 2. Resultados de la exploración complementaria en el Servicio de Urgencias

	TEP	No TEP	P
Rx de tórax normal	21 (47%)	20 (59%)	NS
Hipoxemia sí	41 (91%)	17 (51%)	0,001
ECG patológico	35 (78%)	21 (62%)	NS
D-dímero positivo	42 (93%)	17 (50%)	0,001

La disnea no justificada o no explicada en el contexto clínico del paciente es un síntoma que se asoció de forma significativa al diagnóstico de TEP,  $p < 0,01$ ; sin embargo, en la presencia de expectoración hemoptoica o de dolor torácico no hubo diferencias en ambos grupos.

Los resultados de las exploraciones complementarias realizadas en el Servicio de Urgencias se expresan en la Tabla 2.

La Rx de tórax considerada como patológica se observó en 24 casos (53%), destacando la existencia de derrame pleural en 10 pacientes (41%), todos ellos con un volumen inferior a un tercio del hemitórax correspondiente, el engrosamiento hiliar con o sin oligohemia periférica en 7 (30%), 5 casos (21%) con un infiltrado periférico, y elevación diafragmática en 2 (8%). No hubo significación estadística respecto a las lesiones radiológicas presentadas en el grupo sin TEP, en 14 de los cuales (41%) la Rx de tórax fue considerada patológica.

En nuestro estudio la presencia de hipoxemia se asoció de forma significativa con la existencia de TEP ( $P < 0,001$ ), se ob-

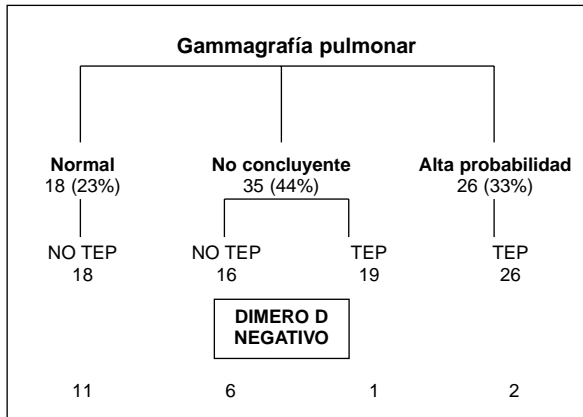


Figura 1. Relación del resultado de la gammagrafía pulmonar y la determinación del dímero-D.

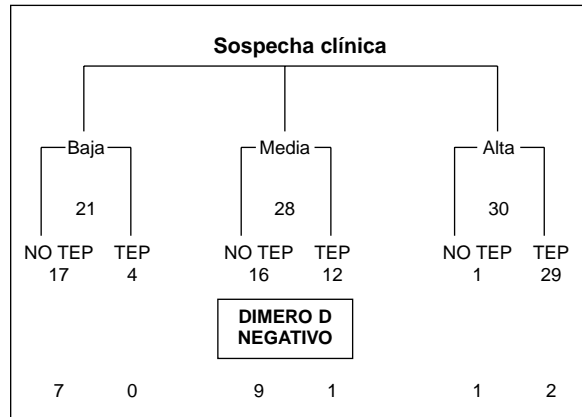


Figura 2. Relación entre la sospecha clínica, diagnóstico de TEP y niveles séricos de dímero-D.

servó en 41 de los 45 pacientes diagnosticados (91%) y sólo en 4 de ellos la PaO<sub>2</sub> era mayor a 80 mmHg (respirando aire ambiente).

Las alteraciones electrocardiográficas, en nuestro estudio, no fueron de interés para el manejo de la ETEV. Los signos más frecuentemente observados en los enfermos con TEP fueron: en 15 casos la existencia de taquicardia y, en 20, algún signo de sobrecarga de ventrículo derecho, como desviación del eje a la derecha, p pulmonale o bloqueo de rama derecha.

Tres pacientes (7%) que se diagnosticaron de TEP presentaron un valor sérico del DD por debajo de 500 ng/ml, mientras que resultó elevado en los 42 restantes (93%), lo cual representa significación estadística ( $P < 0.001$ ). El test suministró una sensibilidad del 93%, una especificidad del 50%, un valor predictivo positivo (VPP) del 71% y un valor predictivo negativo (VPN) del 85%.

La GG pulmonar, realizada en los 79 pacientes del estudio, fue normal en 18 (23%), se consideró de alta probabilidad para TEP en 26 (33%) y no concluyente en 35 pacientes (44%, en 22 de ellos de baja probabilidad y en 13 de intermedia o de probabilidad indeterminada). Su relación con el diagnóstico final de TEP y el valor sérico del dímero-D se expresan en la Figura 1. En los 35 pacientes que se clasificaron dentro del grupo de GG no concluyente, el dímero-D presentó una sensibilidad del 94%, una especificidad del 37%, un VPP del 64% y un VPN del 86%.

La sospecha clínica de TEP, según las recomendaciones de la SEPAR, clasificó a los pacientes en tres categorías: 21 de ellos presentaron baja sospecha, 28 media y 30 alta sospecha clínica. Su relación con el diagnóstico final y el valor del dímero-D quedan reflejados en la Figura 2. En el grupo de

sospecha clínica baja se diagnosticaron 4 TEP en los que el dímero-D fue positivo en todos ellos; dado el escaso número de la muestra no permite extraer ninguna conclusión. El grupo de sospecha clínica media fue más numeroso, con 28 pacientes, 12 de los cuales presentaron TEP y en ellos sólo se observó un caso con un valor del dímero-D  $< 500$  ng/ml. En este grupo el test presentó una sensibilidad del 91%, especificidad = 56%, VPP=61% y VPN=90% y la determinación del dímero-D se asoció de forma significativa con el diagnóstico de TEP ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

De los datos de nuestro trabajo se desprende que en un determinado contexto clínico como es la presencia de disnea súbita o de reciente aparición, taquipnea, signos de TVP y una hipoxemia no explicada, la posibilidad de TEP es muy alta. Por otra parte, la determinación de los niveles séricos del dímero-D representa una ayuda para el manejo de la ETEV en los Servicios de Urgencia dada su alta sensibilidad y VPN en su diagnóstico.

En nuestro estudio, un resultado negativo es de gran valor para excluir un TEP con probabilidad razonable, con un VPN del 85%. Un grupo de particular interés lo representan aquellos pacientes con una GG no concluyente; en ellos la determinación del dímero-D alcanza igualmente un VPN del 86%, lo que la convierte en una técnica de gran utilidad para la toma de decisiones en situaciones de urgencia.

En la población de los 79 casos estudiados se confirmó el diagnóstico de TEP en 45 (57%), porcentaje ligeramente superior al observado en otros estudios, donde osciló entre el 20

y el 50%<sup>8,12,16,22,23</sup>. Esto pudiera justificarse porque no se incluyeron en nuestro estudio a algunos pacientes con baja y media sospecha clínica de TEP, o bien, en todos ellos no se determinaron los niveles séricos de dímero-D.

La sintomatología referida por el paciente representa el factor más importante para, primero sospechar y posteriormente identificar a los pacientes con TEP, siendo de gran interés en la toma de decisiones<sup>7,8,11,12,24</sup>. Sin embargo, presenta el inconveniente de la inespecificidad de sus manifestaciones.

La disnea no explicada por otra patología fue referida en 40 de los 45 pacientes con diagnóstico de TEP y fue el síntoma que, en nuestro trabajo, ha mostrado ser de más ayuda para el diagnóstico ( $P < 0.001$ ).

Los factores de riesgo, claramente favorecedores del desarrollo de TVP, presentaron una frecuencia similar en ambos grupos, lo cual pudiera explicarse por la edad avanzada de muchos pacientes, en los cuales algunos de los factores de riesgo son habituales<sup>25</sup>.

En cuanto a la exploración física, la taquipnea observada en la sala de urgencias presentó relación con el diagnóstico de TEP ( $P < 0.05$ ), aunque este signo puede ser sólo manifestación de la alteración del intercambio gaseoso que acompaña a este cuadro. Los signos físicos sugestivos de TVP se presentaron en algo más de 1/3 de los pacientes con TEP, porcentaje similar al observado en otros estudios<sup>24,26</sup> y, como era de esperar, son de ayuda para el diagnóstico de TEP; no se debe olvidar que el TEP es una complicación de la TVP<sup>27</sup>.

La Rx de tórax valorada como sin anomalías significativas puede aumentar el diagnóstico de sospecha de ETEV<sup>28</sup>, aunque esta opinión contrasta con el porcentaje del 84% de Rx de tórax patológicas encontradas en los pacientes con TEP en el PIOPED<sup>7</sup>. En nuestros pacientes esto ocurrió en 21 de 45 casos de TEP, sin diferencias respecto al grupo sin ETEV.

Aunque no debe ser considerada como prueba definitiva para confirmar o excluir un TEP<sup>7</sup>, los valores gasométricos frecuentemente se encuentran alterados; en nuestros enfermos, sólo 4 de 45 con TEP presentaron una PO<sub>2</sub> mayor o igual a 80 mmHg, respirando aire ambiente, ( $P < 0.001$ ); por lo tanto, una hipoxemia no justificada debe sugerirnos la posibilidad de un TEP. Algunos trabajos indican que una PaO<sub>2</sub> > 90 mmHg con PaCO<sub>2</sub> normal excluye razonablemente el diagnóstico de TEP<sup>11,29</sup>.

Los niveles de dímero-D presentaron significación estadística ( $p < 0.001$ ), con relación al diagnóstico de TEP. La sensibilidad obtenida del 93% es similar a la mayoría de los estudios y oscila entre el 84-100%<sup>18,30-33</sup>. A la buena sensibilidad del test se une, sin embargo, una baja especificidad, que osci-

la entre el 35-80% de los casos aportados por la mayoría de los autores<sup>16,18,30-33</sup>; en nuestro estudio dicho porcentaje se encuentra en el 50%. El valor obtenido en el VPP, del 71%, es algo superior al reflejado en la literatura, si bien la variabilidad es amplia (30-81%)<sup>16</sup>. De igual forma ocurre con el VPN, con valores cercanos al 100% en los primeros estudios de Bounameaux<sup>16,21,33</sup>, y al 88% de Leitha<sup>30</sup>, en nuestra población fue del 85%.

La GG pulmonar sigue recomendándose como la prueba diagnóstica fundamental ante la sospecha de TEP<sup>7,8,10</sup>, aunque cada vez está adquiriendo mayor protagonismo la realización de tomografía computarizada helicoidal<sup>34,35</sup>. Desde un punto de vista práctico, son los pacientes con GG no concluyente (baja o intermedia probabilidad) los que plantean mayor dificultad para su manejo. Este resultado fue observado en 35 pacientes (44%), porcentaje similar al encontrado en otros estudios<sup>8</sup>. Como se recoge en la Figura 1, y ha sido detallado anteriormente, la determinación del DD en este grupo, con una sensibilidad del 94% y un VPN del 86%, puede ser de ayuda en la toma de decisiones.

Los niveles de dímero-D ante la sospecha de TEP, según los criterios dictados por la SEPAR<sup>7</sup>, se expresan en la Figura 2. En el grupo de baja sospecha clínica, a pesar de presentar el test una sensibilidad y VPN del 100%, la escasa muestra no permite extraer conclusiones; sin embargo, en los pacientes con sospecha clínica media, el dímero-D presenta un VPN del 90%, con lo cual se puede descartar razonablemente un TEP ante un valor inferior a 500 ng/ml, y pensar en un diagnóstico alternativo.

Dada la frecuencia de presentación clínica del TEP como baja y media sospecha clínica, 63% (41/79) de todos los casos de nuestro estudio, hay que insistir en la importancia de conocer los valores de dímero-D; su interés radica en que un valor negativo hace improbable el diagnóstico de TEP y puede obviar algunas exploraciones diagnósticas dirigidas en tal sentido.

La sospecha clínica es fundamental en el diagnóstico del TEP. La determinación del dímero-D en el Servicio de Urgencias como técnica rápida y útil en el manejo de la ETEV representa una gran ayuda. Aunque no sustituye a ninguno de los elementos clásicos del diagnóstico, es evidente que en determinadas circunstancias como son sospecha clínica baja y media o estudio gammagráfico no concluyente, un valor negativo del dímero-D descarta razonablemente la posibilidad de TEP. Ello supone una buena herramienta para la toma de decisiones diagnósticas y de tratamiento en el manejo de la ETEV o bien plantear otros estudios hasta conseguir un diagnóstico de certeza.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Moya Mir MS, Calabrese Sánchez S. Enfermedad tromboembólica venosa en urgencias. *Emergencias* 1999;11:118-31.
- 2- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
- 3- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolisms. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- 4- Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolisms. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:113-34.
- 5- Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors influencing the correct ante-mortem diagnosis of major pulmonary embolisms. *Am J Med* 1982;73:822-6.
- 6- Giuntini C. Do radiotope techniques fulfill their role in the diagnosis of pulmonary embolism? *J Nucl Med* 1985;29:1-6.
- 7- Grupo TEP de la SEPAR. Estrategia diagnóstica en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). *Arch Bronconeumol* 1993;29:242-5.
- 8- The PIOPED Investigators: Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9.
- 9- Hyers TM. Diagnosis of pulmonary embolism. *Thorax* 1995;50:930-2.
- 10- Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment of pulmonary embolism. *JAMA* 1992;268:1727-33.
- 11- Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;105(Suppl):21S-4S.
- 12- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM, et al. Diagnostic value of ventilation/perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;88:819-28.
- 13- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
- 14- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Buller HR, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1985;102:21-8.
- 15- Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients: the Amsterdam general practitioner study. *N Engl J Med* 1986;314:823-8.
- 16- Bounameaux H, Cirafici P, De Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337:196-200.
- 17- Liliensfeld DE, Chan E, Ehland J, Godbold JM, Landrigan PJ, Marsh G. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984. *Chest* 1990;98:1067-72.
- 18- Bounameaux H, Schneider PA, Slosman D, De Moerloose P, Reber G. Plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism: a comparison with pulmonary angiography and perfusion-ventilation scintigraphy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:577-9.
- 19- Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA, Gill GJ. A new noninvasive management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1989;149:2549-55.
- 20- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockeljord PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-9.
- 21- Hoellerich VL, Wigton RS. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. *Arch Intern Med* 1986;146:1699-704.
- 22- Kniffin WD, Baron JA, Barret J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.
- 23- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky MI, 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.
- 24- Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
- 25- Alderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology* 1987;164:297-312.
- 26- Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A National Cooperative Study. *Circulation* 1973;47(suppl 2):86-90.
- 27- Bounameaux H, Schneider PA, Reber G, de Moerloose P, Krahenbuhl B. Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989;91:82-5.
- 28- Uresandi F, Iruin G, Martínez C, Antoñana MA, Pijuan JI, Atxotegui V. Utilidad de los dímeros-D por látex en el embolismo pulmonar. Comparación con el método ELISA. *Arch Bronconeumol* 1993;29(S1):44-5.
- 29- Flores J, Pérez-Rodríguez E, García-Frade J, et al. Valor predictivo de los productos de degradación de la fibrina en el diagnóstico del tromboembolismo venoso pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1993;29:46.
- 30- Leitha T, Speiser W, Dudezak R. Pulmonary embolism: efficacy of D-dimer and thrombin-antithrombin III complex determinations as screening tests before lung scanning. *Chest* 1991;100:1536-41.
- 31- Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, Haire WD, Toltzis R, Blacklow SC, et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819-22.
- 32- Rowbotham BJ, Egerton-Vernon J, Whitaker AN, Elms MJ, Bunce IH. Plasma cross linked fibrin degradation products in pulmonary embolism. *Thorax* 1990;45:684-7.
- 33- Bounameaux H, Slosman D, de Moerloose P, Reber G. Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:628-9.
- 34- Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, Marchandise X, Duhamel A. Diagnosis of pulmonary with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.
- 35- Trujillo-Santos AJ, Jurado Gámez B, García de Lucas M<sup>ª</sup>D, Díaz Mier F. Diagnóstico de embolismo pulmonar mediante tomografía computarizada helicoidal.