

Tromboembolismo pulmonar: rol del dímero D

María Sosa Tomada¹, Guillermo Isa Massa¹, Miguel Cuenca Ibáñez¹, Lorena López¹,
Gustavo Soria¹, Camilo Isa¹, Luis Oporto Velasco², Juan Muntaner³

Resumen

Introducción. El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una patología frecuente con incidencia real no bien conocida por su variabilidad clínica y dificultades para el diagnóstico. Varios estudios demostraron la utilidad clínica del dímero D (DD), pero su valor predictivo positivo es bajo, lo que obliga a realizar otras técnicas diagnósticas para confirmarlo.

Objetivos. Determinar la utilidad del DD positivo, evaluar la correlación de signos clínicos y analizar el uso de tratamiento anticoagulante oral (ACO) ante el diagnóstico de TEP.

Material y métodos. Se analizaron 58 pacientes internados con sospecha clínica de TEP y DD positivo durante Junio de 2009 a Febrero de 2012, a los que se les realizaron gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión (GG V/Q). Se valoraron: factores de riesgo (FR), características clínicas y tratamiento con ACO al alta.

Resultados. Del total de pacientes, el 60% eran mujeres y el 74% eran >65 años. Treinta y seis pacientes (62%) tenían GG V/Q positiva y las siguientes características clínicas: 23 (64%) FR positivos, 21 (58%) signos de trombosis venosa profunda (TVP), 22 (61%) disnea, 6 (16%) dolor torácico, 11 (30%) taquicardia y 4 (11%) tos. El resto de los pacientes (n=22, 38%) presentaban: 15 (68%) FR positivos, 10 (45%) signos de TVP, 15 (68%) disnea, 2 (9%) dolor torácico, 5 (23%) taquicardia y 5 (23%) tos; sin diferencias significativas entre los dos grupos. Todos los pacientes con GG V/Q positiva recibieron tratamiento con ACO al alta y sólo 11 (50%) de los pacientes presentaron GG V/Q negativa, con diferencias significativas.

Conclusión. El DD positivo no predijo el diagnóstico de TEP, lo que demuestra la importancia de realizar una GG V/Q para confirmar el diagnóstico. No se observaron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo y cuadro clínico. El tratamiento ambulatorio con ACO tuvo relación significativa con el diagnóstico por GG V/Q y no por presencia de DD positivo.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 1: 9-14

Palabras clave: Tromboembolismo pulmonar - Dímero D - Gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión

Summary

Pulmonary embolism: role of D-dimer

Background. Pulmonary embolism (PE) is a common condition with a real impact not well known for its clinical variability and diagnostic difficulties. Several studies have demonstrated the clinical utility of D-dimer (DD), but its positive predictive value is low, forcing to perform other diagnostic techniques to confirm.

Objectives. To determine the usefulness of positive DD, assess the correlation of clinical signs, and analyze the use of oral anticoagulation (OAC) to the diagnosis of PE.

¹ Residente de Cardiología del Centro Modelo de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

² Jefe de Residentes de Cardiología del Centro Modelo de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

³ Director de la Residencia de Cardiología del Centro Modelo de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Correspondencia: Dra. María Verónica Celeste Sosa Tomada
Centro Modelo de Cardiología.
Laprida 546; San Miguel de Tucumán, C.P. 4000; Tucumán. República Argentina.
E-mail: mvcelest51@hotmail.com Tel.: 0381-4302452.

Recibido: 13/02/2013

Aceptado: 25/04/2013

Methods and material. There were evaluated 58 patients admitted with clinical suspicion of PE and positive DD from June 2009 to February 2012, which were performed lung scan ventilation/perfusion (V/Q scan). We evaluated risk factors (RF), clinical features and OAC therapy at discharge.

Results. Of all patients, 60% were female and 74% were >65 years. Thirty-six (62%) patients had V/Q scan positive and the following clinical features: 23 (64%) RF positive, 21 (58%) signs of deep vein thrombosis (DVT), 22 (61%) dyspnea, 6 (16%) chest pain, 11 (30%) tachycardia and 4 (11%) cough. The remaining patients (n=22, 38%) were: 15 (68%) RF positive, 10 (45%) signs of DVT, 15 (68%) dyspnea, 2 (9%) chest pain, 5 (23%) tachycardia and 5 (23%) cough, without significant differences between the two groups. All patients with V/Q scan positive received OAC therapy at discharge and only 11 (50%) patients had negative V/Q scan, with significant differences.

Conclusion. The positive DD did not predict the diagnosis of PE, demonstrating the importance of V/Q scan to confirm the diagnosis. There were no significant differences in age, sex, risk factors and clinical presentation. Outpatient treatment with ACO was significantly associated with the diagnosis by V/Q scan and not by the presence of positive DD.

Keywords: Pulmonary embolism - D-dimer - Lung scan ventilation/perfusion

Resumo

Embolia pulmonar: papel do dímero-D

Introdução. A embolia pulmonar (EP) é uma condição comum, com um impacto real não é bem conhecida pela sua variabilidade clínica e dificuldades diagnósticas. Vários estudos têm demonstrado a utilidade clínica do dímero-D (DD), mas seu valor preditivo positivo é baixo, forçando a realizar outras técnicas de diagnóstico para confirmar.

Objetivos. Determinar a utilidade de DD positivo; avaliar a correlação de sinais clínicos, e analisar o uso de anti-coagulação oral (ACO) para o diagnóstico de EP.

Material e métodos. Foram analisados 58 pacientes internados com suspeita clínica de PE e DD positivo a partir de Junho de 2009 a Fevereiro de 2012, as quais foram realizadas cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão varredura (CP V/Q). Foram avaliados fatores de risco (FR), características clínicas e terapia OAC na alta.

Resultados. Do total de pacientes, 60% eram do sexo feminino e 74% tinham >65 anos. 36 (62%) apresentaram CP V/Q positiva e as seguintes características clínicas: 23 (64%) FR positivos, 21 (58%) sinais de trombose venosa profunda (TVP), 22 (61%) dispnéia, seis (16%) dor torácica, 11 (30%) taquicardia e 4 (11%) tosse. O resto dos pacientes (n=22, 38%) apresentaram: 15 (68%) FR positivo, 10 (45%) sinais de TVP, 15 (68%) dispnéia, 2 (9%), dor torácica, 5 (23%) taquicardia e 5 (23%) tosse, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Todos os pacientes com CP V/Q positivo foram tratados com ACO na alta e apenas 11 (50%) dos pacientes tiveram CP V/Q negativo, com diferenças significativas.

Conclusão. O DD positivo não prever o diagnóstico de EP, demonstrando a importância da CP V/Q para confirmar o diagnóstico. Não houve diferenças significativas na idade, sexo, fatores de risco e quadro clínico. Tratamento ambulatorial com ACO foi significativamente associado com o diagnóstico por CP V/Q e não pela presença de DD positivo.

Palavras-chave: Embolia pulmonar - Dímero-D - Cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão

Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una patología frecuente^{1,2} y potencialmente letal³; su incidencia real no es bien conocida por su gran variabilidad clínica y las dificultades para su diagnóstico⁴.

La mortalidad de TEP sin tratamiento es de alrededor del 30%, y sólo del 2 al 8% con tratamiento adecuado. Esta gran diferencia resalta la importancia de diagnóstico precoz para iniciar el tratamiento oportuno⁵.

En el manejo del TEP, se ha propuesto como una herramienta diagnóstica la determinación sérica del dímero D⁶. Los fragmentos del dímero D se obtienen por la acción de la plasmina al degradar la fibrina estabilizada

por el factor XIIIa; los diferentes *test* para su evaluación presentan una elevada sensibilidad y una baja especificidad (98-100% y 35-39%, respectivamente)⁷. Los *test* de aglutinación con látex y aglutinación en sangre a menudo resultan con altas tasas de falsos negativos que pueden subestimar su diagnóstico. El ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) es muy sensible, pero es costoso y requiere más tiempo para ser realizado. Este método ha sido aprobado por la FDA (*US Food and Drug Administration*) para la exclusión de enfermedad tromboembólica venosa (ETE⁸) y se utiliza a nivel mundial.

Sin embargo, la sospecha clínica y la realización de una

gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión (GG V/Q) es la estrategia diagnóstica más recomendada^{9,13}; pero entre el 40-60% de los casos el resultado no es concluyente^{10,14}. La angiografía permanece como el patrón de diagnóstico imprescindible en determinados pacientes, pero es costosa e invasiva y no está exenta de riesgo¹⁵; además, no se encuentra disponible en la mayoría de los hospitales en situaciones de urgencia.

Así vemos, que son varios estudios que demostraron su utilidad clínica en el diagnóstico y seguimiento de la ETEV. La rentabilidad diagnóstica de éstos viene dada por su capacidad de excluir el diagnóstico de TEP y/o tromboembolismo venoso profundo (TVP) cuando sus valores están por debajo del límite normal (valor predictivo negativo) y de afirmar estas afecciones cuando se encuentra elevado (valor predictivo positivo). Pero este último es bajo para el dímero D en la gran mayoría de los trabajos; obligando a realizar otras técnicas diagnósticas para confirmar o excluir la ETEV.

Los objetivos de este estudio son:

- Determinar la utilidad del dímero D positivo.
- Evaluar la correlación de signos clínicos.
- Analizar el uso de tratamiento anticoagulante ante el diagnóstico de TEP.

Material y métodos

Este es un estudio observacional retrospectivo, donde se incluyeron 58 pacientes internados en Unidad Coronaria (UCO) del Centro Modelo de Cardiología (San Miguel de Tucumán, Argentina) con sospecha clínica de TEP (signos de TVP, disnea, dolor torácico, tos, taquicardia) y dímero D positivo (se elige como punto de corte para considerar normal su valor en plasma, cifras inferiores a 500 ng/mL, evaluado con *test* cuantitativo con ELISA), desde el 1 de Junio de 2009 al 29 de Febrero de 2012. A todos los pacientes se les realizó en un promedio de 3 días una GG V/Q, separándolos en dos grupos: un grupo, pacientes con alta probabilidad de TEP, y un segundo grupo, pacientes con baja probabilidad de TEP. El diagnóstico de TEP se realizó ante la presencia de una GG V/Q de alta probabilidad.

Todos los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante intrahospitalario con heparina no fraccionada (HNF) en infusión según KPTT (tiempo de tromboplastina parcial activada con caolín) por el término de 5 días promedio. El tratamiento anticoagulante oral utilizado fue acenocumarol dosificado según RIN (relación normalizada internacional).

Aparte de sexo y edad, en la recolección de datos se tuvieron en cuenta una serie de variables clínicas asociadas al diagnóstico de TEP. Los síntomas clínicos de disnea, dolor torácico o tos se incluyeron si eran síntomas de reciente comienzo o empeoramiento manifiesto en la última semana.

La existencia de taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100 lpm) se detectó mediante la toma del pulso, mo-

nitorización cardíaca o electrocardiograma. Se tuvieron en cuenta en la presencia de signos de TVP y factores de riesgo asociados a ETEV (cirugía previa, cáncer, reposo prolongado). Estas variables fueron evaluadas por separado en los grupos con GG V/Q de alta y baja probabilidad de TEP.

El tratamiento con anticoagulante oral (ACO) al alta se evaluó en el total de los pacientes y en los dos grupos por separado, y fue indicado según criterio médico.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de los factores de riesgo, de las variables clínicas y demográficas, y de la conducta terapéutica al alta de los pacientes con GG V/Q de alta probabilidad y baja probabilidad de TEP.

Se utilizó el método de Chi cuadrado para calcular la significación estadística de las comparaciones entre variables. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

De los 58 pacientes con DD positivo, 36 (62%) pacientes tenían GG V/Q positiva y 22 (38%) tenían GG V/Q negativa (Figura 1). Treinta y cinco (60%) pacientes eran mujeres de las cuales 22 (63%) tenían GG V/Q positiva y 13 (37%) GG V/Q negativa, los 23 (40%) pacientes restantes eran hombres de los cuales 14 (61%) tenían GG V/Q positiva y 9 (39%) GG V/Q negativa (Figura 2), sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,88$). Cuarenta y tres (74%) pacientes eran >65 años, con una edad promedio de 69,7 años, de los cuales 28 (65%) te-

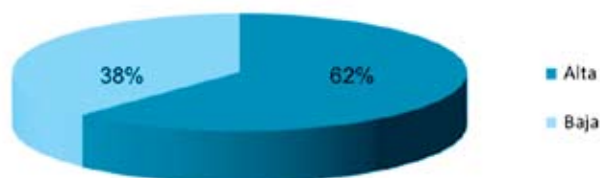


Figura 1. Resultados de gammagrafía pulmonar V/Q (GG V/Q) según alta y baja probabilidad de tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes con dímero D (+).

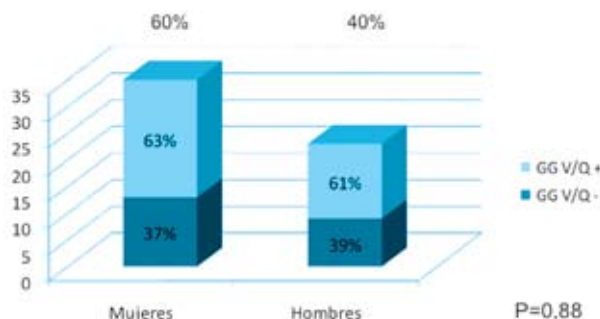


Figura 2. Resultados de gammagrafía pulmonar V/Q (GG V/Q) según sexo. $P=0,88$

nían GG V/Q positiva y 15 (35%) GG V/Q negativa, los 15 (26%) restantes eran <65 años, de los cuales 8 (53%) tenían GG V/Q positiva y 7 (47%) GG V/Q negativa (Figura 3); tampoco presentaban diferencias significativas en ambos grupos ($p=0,42$). Según las características clínicas, de los 36 pacientes con GG V/Q positiva: 23 (64%) tenían FR positivos, 21 (58%) signos de TVP, 22 (61%) disnea, 6 (16%) dolor torácico, 11 (30%) taquicardia y 4 (11%) tos; y de los 22 pacientes con GG V/Q negativa: 15 (68%) tenían FR positivos, 10 (45%) signos de TVP, 15 (68%) disnea, 2 (9%) dolor torácico, 5 (23%) taquicardia y 5 (23%) tos; al comparar estas características entre los dos grupos, no se observaron diferencias significativas (Figura 4). Del total de los pacientes ($n=58$), 47 (81%) recibieron tratamiento con ACO al alta, independientemente del diagnóstico de TEP (Figura 5). De los 36 pacientes con GG V/Q positiva, todos recibieron tratamiento con ACO,

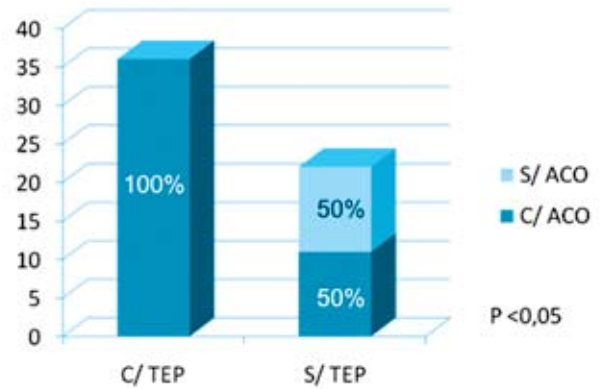


Figura 6. Relación de pacientes con anticoagulantes orales (ACO) al alta según hallazgos en gammagrafía pulmonar V/Q (GG V/Q). TEP: tromboembolismo pulmonar.

y de los 22 pacientes con GG V/Q negativa, 11 (50%) recibieron ACO, con diferencias significativas ($p < 0,05$) (Figura 6).

Discusión

De los datos de nuestro trabajo se desprende que los valores del DD positivo no representan una ayuda para el diagnóstico y manejo de la ETEV en el Servicio de UCO.

En la población de los 58 casos estudiados, se confirmó el diagnóstico de TEP con GG V/Q en 36 (60%), porcentaje ligeramente superior al observado en otros estudios, donde osciló entre el 20 y el 50%^{10,14,16,18}. Esto pudiera justificarse porque no se incluyeron en nuestro estudio a los pacientes con DD negativo.

En nuestra muestra, predominó el sexo femenino con un 60%, lo que concuerda con estudios similares donde el sexo femenino es mayoritario, con un porcentaje del 52 al 56%^{18,21}; sin embargo, en la literatura no se especifica el sexo como un factor de riesgo para ETEV.

La edad promedio fue de 69,7 años, lo cual concuerda con algunos estudios^{5,22}.

La sintomatología referida por el paciente representa el factor más importante; primero para sospechar el diagnóstico, y posteriormente, para identificar a los pacientes con TEP; siendo de gran interés en la toma de decisiones^{9,10,13,14,23}. Sin embargo, la sintomatología presenta el inconveniente de la inespecificidad de sus manifestaciones.

La disnea no explicada por otra patología fue referida en 22 de los 36 pacientes con diagnóstico de TEP y fue el síntoma más frecuentemente observado, no siendo de ayuda para el diagnóstico en nuestro trabajo por no mostrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,59$).

Los factores de riesgo, claramente favorecedores del desarrollo de TVP, presentaron una frecuencia similar en ambos grupos (23 vs 15; $p=0,74$), lo cual pudiera explicarse por la edad avanzada de muchos pacientes (74% de los pacientes >65 años), en los cuales algunos de los factores de riesgo son habituales²⁴.

Los signos físicos sugestivos de TVP se presentaron en

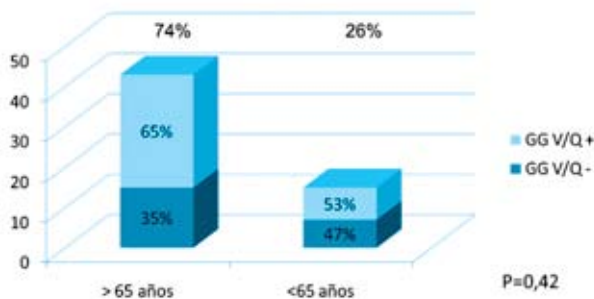


Figura 3. Resultados de gammagrafía pulmonar V/Q (GG V/Q) según edad.

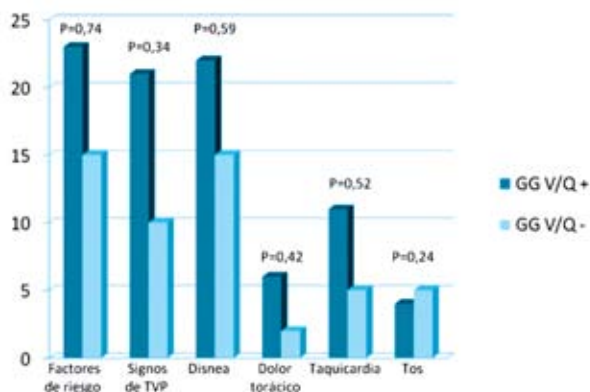


Figura 4. Características clínicas y signos en la exploración física obtenida al ingreso de los pacientes. TVP: trombosis venosa profunda.

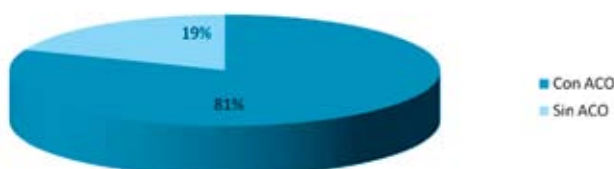


Figura 5. Pacientes con dímero D positivo que recibieron tratamiento anticoagulante oral (ACO) al alta.

21 (58%) de los pacientes con TEP, porcentaje similar al observado en otros estudios^{23,25} 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 TVP²⁶. En cuanto a la exploración física, la taquicardia observada no presentó relación con el diagnóstico de TEP (11 vs 5; $p=0,52$).

Así vemos que el valor predictivo positivo (VPP) con dímero D del 60%, es algo superior al reflejado en la literatura, si bien la variabilidad es amplia (30-81%)⁶.

La gammagrafía pulmonar sigue recomendándose como la prueba diagnóstica fundamental ante la sospecha de TEP^{9,10,12}, aunque cada vez está adquiriendo mayor protagonismo la realización de tomografía computadorizada helicoidal^{27,28}. Un análisis realizado a partir del estudio PIOPED II confirma que la GG V/Q de alta probabilidad es válida para el diagnóstico de TEP y que la GG V/Q de perfusión normal es útil para descartarlo²⁹.

El tratamiento anticoagulante desempeña un papel crucial en el manejo de los pacientes con TEP. La necesidad de instaurar una anticoagulación inmediata se basa en un estudio clásico que se realizó en los años sesenta y demostró los beneficios de la HNF comparada con la ausencia de tratamiento³⁰. Teniendo en cuenta la elevada tasa de mortalidad en los pacientes no tratados, se debe considerar el tratamiento anticoagulante en pacientes con sospecha de TEP, mientras se espera la confirmación diagnóstica definitiva³¹. En este estudio, a la totalidad de los pacientes se les realizó tratamiento anticoagulante con HNF en infusión al tener la sospecha clínica de TEP.

El tratamiento con anticoagulantes parenterales suele seguirse de la administración oral de antagonistas de la vitamina K. En este caso, el 100% de los pacientes con GG V/Q positiva recibieron anticoagulantes orales. Son los pacientes con GG V/Q negativa los que plantean mayor dificultad para su manejo. Esto fue observado en 11 pacientes (50%), porcentaje similar al encontrado en otros estudios⁷. Estos pacientes recibieron anticoagulantes orales debido a otras causas, como la presencia de TVP, fibrilación auricular, etc.

Conclusiones

El dímero D positivo no predijo el diagnóstico de TEP (valor predictivo positivo del 60%), lo que demuestra la importancia de realizar una GG V/Q para confirmar el diagnóstico.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo y cuadro clínico.

El tratamiento ambulatorio con ACO al alta tuvo relación significativa con el diagnóstico realizado por GG V/Q y no con la presencia de dímero D positivo.

Recursos financieros

Los autores no obtuvieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
2. 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.
3. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolisms. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:113-34.
4. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors influencing the correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolisms. *Am J Med* 1982;73:822-6.
5. Rojas Zambrano, T. Relación entre niveles séricos de dímero D y los hallazgos clínicos radiológicos de tromboembolismo pulmonar. *Barquisimeto* 2005.
6. 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.
7. Miranda Rosero H, Blanco JL, Gálvez Cárdenas KM. Dímero D: utilidad diagnóstica y aplicación en la clínica. *Revista médica de Risaralda* 2010; 16:57-66.
8. Soheir SA, Nigel SK, Greenberg ChS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113(13):2878-87.
9. Grupo TEP de la SEPAR. Estrategia diagnóstica en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). *Arch Bronconeumol* 1993;29:242-5.
10. The PIOPED Investigators: Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9.
11. Hyers TM. Diagnosis of pulmonary embolism. *Thorax* 1995;50:930-2.
12. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment of pulmonary embolism. *JAMA* 1992;268:1727-33.
13. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;105(Suppl):21S-4S.
14. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskos 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Jurado B y col. Valor del Dímero D para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en el servicio de Urgencias. *Emergencias* 2000; 12:6-11.
19. Salazar G y col. Índices de validez (sensibilidad y especificidad) de los hallazgos clínicos y paraclínicos sencillos (ECG, Rayos X, gasometría arterial) en el diagnóstico de embolia pulmonar aguda. Trabajo de grado. UCLA. Barquisimeto 1997, 111p.
20. Girard P et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with

- proximal deep vein thrombosis. Specificity of symptoms and defects at baseline and during anticoagulant therapy. *American Journal Critic Care Medicine* 2001; 164:1033-1037.
21. Lopez J y col. Dímero D y ETEV. ¿Podría contribuir al diagnóstico? *Neumosur* 2004; 16(3):182-185.
 22. Ramos M y col. Sensibilidad y valor predictivo negativo del Dímero D en enfermos con ETEV. *Emergencias* 2000; 12:28-32.
 23. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
 24. Alderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology* 1987;164:297-312.
 25. Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A National Cooperative Study. *Circulation* 1973;47(suppl 2):86-90.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Trujillo-Santos AJ, Jurado Gámez B, García de Lucas M^oD, Díaz Mier F. Diagnóstico de embolismo pulmonar mediante tomografía computarizada helicoidal.
 29. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008;246:941-6.
 30. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet*. 1960;1:1309-12.
 31. Adam Torbicki, Arnaud Perrier, Stavros Konstantinides, Giancarlo Agnelli, Nazzareno Galiè, Piotr Pruszczyk, Frank Bengel, Adrian J.B. Brady, Daniel Ferreira, Uwe Janssens, Walter Klepetko, Eckhard Mayer, Martine Remy-Jardin y Jean-Pierre Bassand. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(12):1330.e1-1330.e52.