

Aparición de episodios tromboembólicos en pacientes con angiotomografía axial computarizada simple negativa. Estudio retrospectivo de 165 pacientes

David Jiménez^a, Mónica Gómez^a, Ruth Herrero^a, Eladio Lapresa^a, Gema Díaz^b, Luciano Lanzara^a, Carlos Escobar^c, Agustina Vicente^d, Javier Gaudó^a, Luis Máiz^a y Antonio Sueiro^a

^aServicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Neumología. Hospital de la Zarzuela. Madrid. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^dServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

OBJETIVO: Determinar el rendimiento de la angiotomografía axial computarizada (angio-TAC) de tórax en el diagnóstico de exclusión de la tromboembolia pulmonar (TEP) y comprobar la observancia de los protocolos diagnósticos de enfermedad tromboembólica.

PACIENTES Y MÉTODOS: Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes a quienes se realizó una angio-TAC de tórax por sospecha de TEP durante el año 2004. Se realizó un seguimiento de 3 meses en todos ellos. Se determinó el porcentaje de pacientes diagnosticados de un episodio tromboembólico por un método objetivo durante el período de seguimiento. Se analizó el porcentaje de pacientes con angio-TAC negativa a quienes se realizó alguna prueba diagnóstica adicional (ecografía de miembros inferiores y/o gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar).

RESULTADOS: Durante el año 2004 se realizaron 165 angio-TAC de tórax por sospecha de TEP. Se excluyó a 4 pacientes con indicación de anticoagulación crónica y a otros 2 con pronóstico de vida inferior a 3 meses. De los 159 pacientes restantes, en 60 la angio-TAC se interpretó como de alta probabilidad para TEP (prevalencia del 38%). Entre los 99 pacientes con angio-TAC negativa, se produjo un episodio tromboembólico objetivamente confirmado en 35 de ellos (sensibilidad del 63%; intervalo de confianza del 95%, 53-73%). En el 46% de los pacientes no se realizó ninguna prueba diagnóstica adicional.

CONCLUSIONES: En nuestro medio la angio-TAC helicoidal no multidetectora negativa es insuficiente para el diagnóstico de exclusión de la TEP. La observancia de los protocolos diagnósticos internacionalmente aceptados dista de ser óptima.

Palabras clave: Tromboembolia pulmonar. Diagnóstico. Tomografía computarizada.

Introducción

La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax está desbancando de forma progresiva a la gammagrafía

Correspondencia: Dr. D. Jiménez.
Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal.
Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares.
Ctra. de Colmenar, km 9.100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: djc_69_98@yahoo.com

Recibido: 7-7-2005; aceptado para su publicación: 22-11-2005.

Thromboembolic Events in Patients After a Negative Computed Tomography Pulmonary Angiogram: A Retrospective Study of 165 Patients

OBJECTIVE: To determine the value of computed tomography (CT) angiography of the chest as a diagnostic test to exclude pulmonary embolism and to assess compliance with diagnostic protocols for thromboembolic disease.

PATIENTS AND METHODS: We retrospectively studied patients who underwent CT angiography of the chest because of suspected pulmonary embolism in 2004. All the patients were followed for 3 months. The percentage of patients diagnosed with a thromboembolic event based on an objective test during the follow-up period was determined. We analyzed the percentage of patients with a negative CT angiogram on whom additional diagnostic tests (ultrasound of the lower limbs and/or ventilation-perfusion lung scintigraphy) were performed.

RESULTS: One hundred sixty-five patients underwent CT angiography of the chest because of suspected pulmonary embolism in 2004. Four of the patients were excluded from the study because they were on chronic anticoagulation therapy and a further 2 were excluded because they had a life expectancy of under 3 months. Of the remaining 159 patients, 60 had CT angiograms that were interpreted as high probability for pulmonary embolism (prevalence of 38%). Thirty-nine of the 99 patients with a negative CT angiogram experienced an objectively confirmed thromboembolic event (63% sensitivity; 95% confidence interval, 53%-73%). Other diagnostic tests were not performed in 46% of the cases.

CONCLUSIONS: In our setting, a negative single-detector helical CT angiogram was not sensitive enough to exclude the diagnosis of pulmonary embolism. Furthermore, compliance with internationally accepted diagnostic protocols was far from optimal.

Key words: Pulmonary thromboembolism. Diagnosis. Computed tomography.

de ventilación-perfusión pulmonar en el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar (TEP)¹⁻³. No obstante, 2 revisiones sistemáticas sobre el rendimiento de la TAC helicoidal simple han encontrado variaciones significativas en su sensibilidad (53-100%) y especificidad (73-100%)^{4,5}. Estos resultados han hecho que la mayoría de los clínicos acepten un resultado positivo como diagnóstico de TEP, mientras que un resultado negativo obliga a la realización de pruebas diagnósticas adicionales, habi-

tualmente una ecografía de miembros inferiores¹. Esta estrategia se ha validado en un estudio multicéntrico francés (ESSEP)⁶ y en un estudio multicéntrico holandés (ANTELOPE)⁷, en los cuales el riesgo tromboembólico a los 3 meses en pacientes con angio-TAC y ecografía de miembros inferiores negativas fue del 1,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,9-3,2%) y el 0,4% (IC del 95%, 0-2,2%), respectivamente.

La aparición de la angio-TAC multidetectora ha permitido la detección de embolias pulmonares segmentarias y subsegmentarias^{8,9}. En este escenario, el grupo de Perrier¹⁰ ha demostrado la seguridad de la angio-TAC multidetectora en la exclusión de la TEP, sin necesidad de pruebas diagnósticas adicionales. Sin embargo, estos resultados no deben extrapolarse aún a otros medios con una incidencia diferente de TEP y con tecnología menos sofisticada.

Aunque la arteriografía pulmonar es el método de referencia para el diagnóstico de la TEP, presenta una concordancia interobservador limitada en el caso de las embolias subsegmentarias¹¹ y se acompaña de morbilidad no despreciable¹². Por eso, en los últimos años se están imponiendo los estudios de seguimiento para valorar el rendimiento de las estrategias diagnósticas en la TEP. En estos estudios se investiga la tasa de episodios tromboembólicos sintomáticos en pacientes no anticoagulados tras una estrategia diagnóstica negativa.

Nuestro objetivo ha sido evaluar el rendimiento de la angio-TAC de tórax en el diagnóstico de exclusión de la TEP. Un segundo objetivo fue establecer la observancia en nuestro medio de los protocolos diagnósticos de consenso para la enfermedad tromboembólica venosa; es decir, determinar el porcentaje de pacientes con angio-TAC negativa a quienes se solicitó alguna prueba diagnóstica adicional.

Pacientes y métodos

Diseño

Se ha realizado un estudio retrospectivo de todos los pacientes a quienes se realizó una angio-TAC de tórax en el Servicio de Urgencias por sospecha de TEP. Los datos se recogieron entre enero y diciembre de 2004. Los investigadores revisaron las historias clínicas de los pacientes para determinar la probabilidad clínica de TEP siguiendo la puntuación de Wells et al¹³, que estratifica dicha probabilidad clínica en baja, intermedia o alta. En caso de no poder determinarse esta probabilidad clínica, el paciente se consideró de baja probabilidad.

Pacientes

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes a quienes se realizó una angio-TAC de tórax por sospecha de TEP. Se excluyó del estudio a los pacientes con tratamiento anticoagulante crónico, esperanza de vida inferior a 3 meses o imposibilidad para el seguimiento a los 3 meses.

Pruebas diagnósticas

Todas las angio-TAC fueron interpretadas por radiólogos generales no especializados en enfermedades torácicas vasculares. Para la realización de la angio-TAC helicoidal de tórax se utilizó un equipo Asteion 3500 (Toshiba®, Tokio, Japón) no multicorte. El grosor de corte fue de 3 mm con un *pitch* de 1,3 y un intervalo de reconstrucción de imágenes de 1,5 mm.

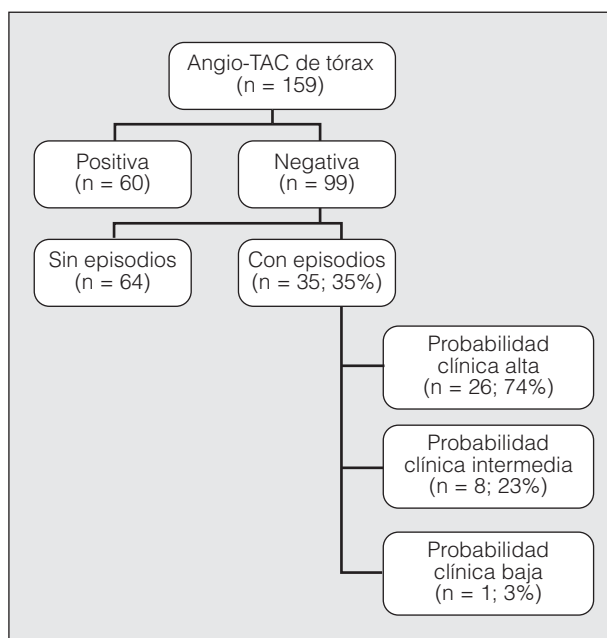


Fig. 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. Angio-TAC: angiotomografía axial computarizada.

Se empleó contraste yodado intravenoso a una concentración de 370 mg/ml y la velocidad de inyección fue de 3 ml/s. La dirección de la hélice fue craneocaudal y la valoración de los estudios se realizó en la consola de trabajo con ventana de mediastino.

El diagnóstico de episodios tromboembólicos recurrentes se realizó de la forma habitual: eco-Doppler positiva para trombosis venosa profunda¹⁴; gammagrafía de ventilación-perfusión de alta probabilidad para TEP de acuerdo con los criterios PIOPED¹⁵ en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta, o bien fallecimiento atribuido a TEP por consenso entre 2 investigadores (D.J. y M.G.).

Seguimiento

Se estableció contacto con todos los pacientes no fallecidos a los 3 meses de la realización de la angio-TAC negativa y se revisaron sus historias clínicas para determinar la aparición de episodios trombóticos recurrentes. Las historias clínicas de los pacientes fallecidos fueron revisadas por 2 investigadores (D.J. y M.G.) para establecer la causa más probable de muerte.

Análisis estadístico

El rendimiento de la angio-TAC se expresó en términos de sensibilidad, valor predictivo negativo y cociente de probabilidad negativo. Se consideró falso negativo el resultado de la angio-TAC en los casos en que se produjo un episodio trombótico recurrente objetivamente diagnosticado en los 3 meses de seguimiento, o bien fallecimiento atribuido a TEP por consenso entre 2 investigadores. Se utilizó el método de Wilson para calcular los IC del 95% de las proporciones. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Entre enero y diciembre de 2004 se realizaron 165 angio-TAC por sospecha de TEP en el Servicio de Radiología de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal (fig. 1). Se

TABLA I
Características basales de los 159 pacientes

| Característica | Valor |
|----------------------------------|----------|
| Edad media ± DE (años) | 68 ± 16 |
| Mujeres | 91 (57%) |
| Enfermedad cardiopulmonar previa | 18 (11%) |
| TEP idiopática | 63 (40%) |
| TEP secundaria a neoplasia | 29 (18%) |
| Antecedentes de TEP | 21 (13%) |
| TEP secundaria a cirugía | 6 (4%) |
| TEP secundaria a inmovilización | 10 (6%) |
| Probabilidad clínica | |
| Alta | 63 |
| Intermedia | 57 |
| Baja | 39 |
| Inestabilidad hemodinámica | 5 (3%) |

DE: desviación estándar; TEP: tromboembolia pulmonar.

TABLA II
Rendimiento de la angiotomografía axial computarizada de tórax en el grupo objeto de estudio

| | Porcentaje (IC del 95%) |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Sensibilidad | 63 (53-73) |
| Valor predictivo negativo | 65 (55-74) |
| Cociente de probabilidad negativo | 0,37 (0,28-0,48) |

IC: intervalo de confianza.

TABLA III
Características de los 99 pacientes con resultado verdadero negativo o falso negativo en la angiotomografía axial computarizada de tórax

| Característica | Verdadero negativo (n = 64) | Falso negativo (n = 35) | OR (IC del 95%) | P |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|----------|
| Edad ≥ 80 años | 7 (11%) | 4 (11%) | 1 (0,3-3,9) | 0,7 |
| Mujer | 35 (55%) | 17 (49%) | 0,8 (0,3-1,8) | 0,7 |
| TEP idiopática | 30 (47%) | 14 (40%) | 0,7 (0,3-1,7) | 0,6 |
| TEP secundaria a neoplasia | 10 (16%) | 7 (20%) | 1,3 (0,5-3,9) | 0,8 |
| Probabilidad clínica alta | 8 (12%) | 26 (74%) | 20,2 (7-58,3) | < 0,0001 |
| Diagnóstico radiológico alternativo | 13 (20%) | 1 (3%) | 0,1 (0,01-0,9) | 0,04 |
| Inestabilidad hemodinámica | 3 (5%) | 1 (3%) | 0,6 (0,06-6) | 0,9 |

TEP: tromboembolia pulmonar; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

excluyó a 2 pacientes por enfermedad neoplásica avanzada y a otros 4 por tratamiento anticoagulante crónico (en todos por arritmia cardíaca crónica). La edad media de los 159 pacientes restantes fue de 68 años (IC del 95%, 66-70 años) y el 57% eran mujeres. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla I.

De las 159 angio-TAC realizadas, 60 (38%) se interpretaron como de alta probabilidad para TEP y se anticoaguló a los pacientes. De los 99 pacientes con angio-TAC negativa, se diagnosticó un episodio tromboembólico en 35 de ellos, lo que ofrece una sensibilidad del 63% (IC del 95%, 53-73%). El riesgo de desarrollar un episodio trombótico durante los 3 meses de seguimiento entre los pacientes con angio-TAC inicialmente negativa fue de un 35% (IC del 95%, 26-45%). El rendimiento de la angio-TAC en la serie global aparece reflejado en la tabla II. La angio-TAC proporcionó un diagnóstico alternativo en 13 de los 65 pacientes que no desarrollaron un episodio trombótico (6 enfisemas, 4 neu-

monías, 2 neoplasias y una disección de aorta) y en un paciente diagnosticado de TEP en el seguimiento (patrón alveolar interpretado inicialmente como neumonía).

De los 35 episodios diagnosticados, 17 lo fueron sólo mediante gammagrafía de ventilación-perfusión (13 de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta; una de alta probabilidad en un paciente con probabilidad clínica intermedia, y 3 gammagrafías de intermedia probabilidad); 3 fallecimientos se atribuyeron a causa tromboembólica, y en 15 pacientes se diagnosticó una trombosis venosa profunda mediante ecografía de miembros inferiores. Aun asumiendo como correcto sólo el diagnóstico de episodio tromboembólico mediante ecografía de miembros inferiores o gammagrafía de ventilación-perfusión de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta, la sensibilidad de la angio-TAC fue del 72% (IC del 95%, 63-81%).

En la tabla III se comparan las características de los pacientes con un resultado de la angio-TAC verdadero negativo con las de los pacientes con angio-TAC de resultado falso negativo. La probabilidad clínica alta se asoció a un aumento significativo del riesgo de presentar un episodio tromboembólico recurrente en los 3 meses posteriores a la realización de la angio-TAC. Por el contrario, la aparición de un diagnóstico radiológico alternativo en la angio-TAC disminuyó de forma significativa el riesgo de episodio trombótico.

En la tabla IV se recoge la distribución de resultados diagnósticos en función de la probabilidad clínica. La proporción de episodios tromboembólicos sintomáticos fue significativamente mayor en el grupo de alta probabilidad clínica. En el 46% de los pacientes no se realizó ninguna prueba diagnóstica adicional para descartar TEP (gammagrafía y/o ecografía de miembros inferior-

TABLA IV
Distribución de episodios trombóticos en función de la probabilidad clínica

| Probabilidad clínica | Pruebas diagnósticas adicionales | Episodios trombóticos |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Alta (n = 34) | 24 (71%) ^a | 26 (76%) ^b |
| Intermedia (n = 33) | 20 (61%) | 8 (24%) ^c |
| Baja (n = 32) | 11 (34%) | 1 (3%) |

^ap = 0,06 respecto al grupo de probabilidad clínica baja. ^bp < 0,001 respecto al grupo de probabilidad clínica intermedia. ^cp = 0,03 respecto al grupo de probabilidad clínica baja.

res). Se realizaron significativamente más pruebas diagnósticas adicionales en los pacientes con probabilidad clínica alta e intermedia que en los pacientes con probabilidad clínica baja.

En 18 pacientes de la serie la angio-TAC y la ecografía de miembros inferiores fueron negativas para la presencia de TEP. En este grupo se produjeron 13 episodios tromboembólicos (72%): 11 en el grupo de pacientes con probabilidad clínica alta (100%), 2 en los pacientes con probabilidad clínica intermedia (50%) y ninguno en los 3 pacientes con probabilidad clínica baja.

Discusión

Nuestra experiencia indica que la angio-TAC helicoidal no multidetectora es insuficiente para el diagnóstico de exclusión de la TEP. Un resultado negativo se siguió de una tasa inaceptable de recurrencias, de un 28%, utilizando criterios objetivos estrictos. La probabilidad clínica alta de TEP y la ausencia de un diagnóstico alternativo en la angio-TAC aumentan significativamente el riesgo de un episodio tromboembólico recurrente. En nuestro medio la observancia de los protocolos diagnósticos comúnmente aceptados^{16,17} para la enfermedad tromboembólica dista de ser óptima. Nuestros resultados indican que una angio-TAC torácica y una ecografía de miembros inferiores negativas no excluyen la TEP en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta.

En los últimos años han aparecido en la bibliografía numerosos estudios y varios metaanálisis sobre el rendimiento de la angio-TAC de tórax en el diagnóstico de la TEP¹⁸⁻²⁰. Los resultados han presentado un amplio rango de sensibilidades y especificidades, de ahí la importancia de validar esta técnica en cada medio. La sensibilidad obtenida en este estudio es similar a la de otras series que han empleado angio-TAC no multidetectora²¹⁻²³. Nuestros resultados son claramente inferiores a los del metaanálisis de Moores et al²⁴. Sin embargo, en los estudios recogidos en este metaanálisis se excluyó a los pacientes que debían recibir anticoagulación por la presencia de trombosis venosa profunda. Por lo tanto, las conclusiones de Moores et al²⁴ sólo son aplicables a pacientes con angio-TAC y ecografía de miembros inferiores negativas.

Además del diseño de los estudios y de la tecnología empleada, el error de interpretación entre radiólogos no expertos puede contribuir a disminuir el rendimiento de la técnica. Aunque no se ha analizado en este estudio, la variabilidad interobservador es también una limitación importante de la angio-TAC de tórax, similar a otras pruebas diagnósticas para la TEP. Por ejemplo, en el estudio de Sostman et al²⁵ la sensibilidad fue del 62 al 92% entre los radiólogos que interpretaron la prueba.

Una de las ventajas de la angio-TAC de tórax es la posibilidad de proporcionar un diagnóstico alternativo al de la TEP con una frecuencia que oscila entre el 11 y el 85% de los casos^{18,22,26}. En nuestro estudio la frecuencia de diagnósticos alternativos fue de un 14%. Además, el hallazgo de alteraciones radiológicas diferentes de las de la TEP disminuyó de forma estadísticamente significativa la probabilidad de un episodio trombótico en el segui-

miento. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con inestabilidad hemodinámica (que habitualmente traduce émbolos en las arterias pulmonares principales) no fue diferente entre el grupo falso negativo y el de verdadero negativo.

A pesar de que los consensos sobre el diagnóstico de TEP^{16,17} recomiendan la realización de pruebas diagnósticas adicionales en casos de resultado negativo de la TAC helicoidal, éstas no se realizaron en más de la mitad de los pacientes. Los resultados de este estudio demuestran que una angio-TAC negativa es claramente insuficiente para el diagnóstico de exclusión de la TEP clínicamente significativa y no apoyan la idea de que la angio-TAC sea negativa sólo en casos de TEP sin repercusión clínica.

Dos estudios prospectivos multicéntricos han demostrado que la angio-TAC y la ecografía de miembros inferiores negativas excluyen con fiabilidad la TEP^{6,7}. Sin embargo, una revisión reciente recomendaba la realización de arteriografía pulmonar en pacientes con clínica de probabilidad intermedia o alta y angio-TAC y ecografía negativas¹. Nuestros resultados apoyan esta recomendación, puesto que el 50% de los pacientes con clínica de probabilidad intermedia y el 100% de los pacientes con clínica de probabilidad alta fueron diagnosticados finalmente de TEP por métodos objetivos.

A pesar de las limitaciones inherentes al diseño de este estudio, es poco probable que presente sesgos significativos. En primer lugar, la prevalencia de TEP en nuestra serie es superior a la de otras muestras de pacientes ambulatorios con sospecha de TEP²⁷, pero similar a la de diferentes estudios sobre el rendimiento de la angio-TAC de tórax^{22,28}. La explicación más plausible es que a los pacientes con clínica de baja probabilidad para TEP y dímero D negativo no se les practican pruebas diagnósticas adicionales, lo que incrementa la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. En segundo lugar, no se perdió a ningún paciente durante el seguimiento de 3 meses. En tercer lugar, el diagnóstico de recurrencia tromboembólica se realizó siguiendo criterios objetivos estrictos. Finalmente, es probable que los estudios de seguimiento pierdan una proporción de pacientes con TEP que se habrían diagnosticado por arteriografía. No obstante, continúa el debate sobre la necesidad de anticoagular a pacientes con TEP subsegmentarias sin clínica o con escasos síntomas²⁹.

En definitiva, la angio-TAC de tórax helicoidal no multidetectora no debe emplearse como única prueba para la exclusión de TEP en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1247-56.
2. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet.* 2004;363:1295-305.
3. Kruij MJ, Leclercq MG, Van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcomes studies: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003; 138:941-51.
4. Rathburn SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132: 227-32.
5. Hiorns MP, Mayo JR. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Can Assoc Radiol J.* 2002;53:258-68.

6. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360:1914-20.
7. Van Strijen MJL, De Monyé W, Schiereck J, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study in 510 patients. *Ann Intern Med*. 2003;138:307-14.
8. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001;219:629-36.
9. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109: 2160-7.
10. Perrier A, Roy PM, Sánchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760-8.
11. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary embolism for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210:689-91.
12. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85:462-8.
13. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
14. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation*. 1993; 88:1730-5.
15. PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263: 2753-9.
16. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58:470-83.
17. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:580-94.
18. Kim K, Müller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology*. 1999;210:693-97.
19. Donato AA, Scheirer JJ, Atwell MS, Gramp J, Duszak R. Clinical outcomes in patients with suspected acute pulmonary embolism and negative helical computed tomographic results in whom anticoagulation was withheld. *Arch Intern Med*. 2003;163:2033-8.
20. Quiroz R, Kucher N, Zou K, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA*. 2005;293:2012-7.
21. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *Am J Roentgenol*. 1995;164:1369-74.
22. Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172:1627-31.
23. Van Strijen MJL, De Monyé W, Kieft GJ, et al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost*. 2005;3:17-25.
24. Moores LK, Jackson WL, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med*. 2004;141:866-74.
25. Sostman HD, Layish DT, Tapson VF, et al. Prospective comparison of helical CT and MR imaging in clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Magn Reson Imaging*. 1996;6:275-81.
26. Van Beek EJR, Reekers JA. The value of pulmonary angiography for the differential diagnosis of pulmonary embolism. *Eur Radiol*. 1999;9:1310-6.
27. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*. 2004;116:291-9.
28. Lorut C, Ghossains M, Horrellou MH, et al. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1413-8.
29. Perrier A. Evidence-based diagnostic algorithms for pulmonary embolism: why are they necessary? *Eur Respir Mon*. 2003;27: 165-76.