

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Dr. Juan Carlos González Gómez

Miembro Institucional, Departamento de Ortopedia.
Investigador clínico, Centro de Estudios e información en Salud (CEIS)
Fundación Santa Fe de Bogotá

I. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

No es prudente confiar solamente en los síntomas clínicos y/o en los signos al examen físico para hacer una impresión diagnóstica de TVP⁽⁸⁾. Los hallazgos clínicos se presentan con una frecuencia muy variable -usualmente baja- que va desde el 2 hasta el 50%^(6,19,22). Estos mismos hallazgos pueden estar presentes con frecuencias similares en pacientes sanos (sin TVP) en POP de cirugía de cadera y rodilla. Como consecuencia, las características operativas de la evaluación clínica en TVP son muy pobres.

Los síntomas más frecuentes incluyen: Dolor en el miembro inferior y edema; además, el paciente puede referir sensación de calor, eritema o dilatación de las venas superficiales. Ninguno de estos tienen sensibilidad o especificidad apropiadas para el diagnóstico de TVP. Todos pueden ser causados por otras enfermedades, dentro de las que se encuentran: trauma en los miembros inferiores, celulitis, linfadenopatía obstructiva, trombosis venosa superficial, síndrome postflebitico y aún quistes de Baker⁽²⁾.

Los hallazgos clínicos clásicos como el edema, el signo de Hofman, el dolor sobre la zona afectada y la dilatación venosa no son específicos y con frecuencia no están presentes. La sensibilidad y especificidad del examen clínico son pobres y muy variables dependiendo del estudio que se revise (Tabla No. 1)

Tabla No. 1: Sensibilidad y especificidad de los hallazgos clínicos en TVP

Referencia	Sensibilidad	Especificidad
Oídonnell (17)	88 (IC: 77-97)	30 (IC: 18-40)
Haeger (11)	66 (IC: 50-82)	53 (IC: 38-69)
Molloy (citado en 2)	60 (IC: 45-75)	72 (IC: 60-83)
Paelement (18)	33	50

(IC = Intervalo de confianza del 95%)

Aunque es claro que los hallazgos clínicos son importantes, y ayudan a clasificar los pacientes en niveles de riesgo (ver Fig. 1), también es evidente que el clínico debe utilizar ayudas diagnósticas más objetivas para una evaluación más profunda.

2. DIAGNÓSTICO OBJETIVO

A. Pletismografía

La pletismografía de impedancia es un método no invasivo. Se realiza colocando dos juegos de electrodos en la pantorrilla y un torniquete en el muslo. Los electrodos detectan cambios en el volumen de sangre (mayor volumen de sangre, menor impedancia eléctrica). Los cambios en el volumen venoso de sangre se miden inflando el torniquete en el muslo y luego desinflándolo para determinar el tiempo que tarda en restituirse el volumen de sangre de base en las venas de la pantorrilla. Si existen trombos en las venas poplíteas o en las venas más proximales, el tiempo será mayor⁽¹⁴⁾.

La sensibilidad de este examen varía enormemente entre pacientes sintomáticos y pacientes asintomáticos. En los primeros se reportan valores de sensibilidad relativamente altos entre 70 y 96%^(2,10); sin embargo, en los pacientes sin síntomas, la sensibilidad baja dramáticamente al 22%⁽¹⁰⁾.

El valor predictivo positivo es de 83% (con intervalos de confianza del 75 al 90%)⁽¹²⁾.

De lo anterior se deriva que la exactitud global de la pletismografía sea muy variable, se encuentra entre el 53 y el 88%⁽²⁾.

Las desventajas de este test diagnóstico incluyen: Muy pobre sensibilidad en pacientes asintomáticos; no distingue entre obstrucción intra y extravascular y no es útil en trombosis de las venas de la pantorrilla.

B. Ultrasonido

Al referirse a ultrasonido en este consenso, se hace referencia al ultrasonido por compresión en tiempo real.

El duplex (que combina las imágenes en tiempo real con un efecto doppler auditivo del flujo venoso) y el ultrasonido con color codificado por doppler facilitan la identificación de las venas y podrían mejorar la sensibilidad diagnóstica en la pantorrilla. Aunque lo anterior es teóricamente cierto, no se ha comprobado apropiadamente que el US con color sea mejor que el US por compresión.

El ultrasonido por compresión en tiempo real, se realiza con equipos de alta resolución que producen imágenes en dos dimensiones en el computador. El examen comienza colocando el transductor en la ingle y siguiendo la vena femoral se desplaza hacia distal hasta la vena poplítea y luego hasta las venas proximales de la pantorrilla. Se debe aplicar una compresión suave sobre las venas examinadas. Uno de los criterios más confiables para el diagnóstico de tromboflebitis profunda es la incompresibilidad de las venas ⁽¹⁴⁾.

La sensibilidad y la especificidad de este examen se ha reportado con valores tan altos como del 93 y del 98% respectivamente, y la exactitud entre el 76 y el 93% ⁽¹⁹⁾. Otros estudios muestran sensibilidad similarmente alta en pacientes sintomáticos: 96%, pero menor en asintomáticos: 58% ⁽¹⁰⁾. El valor predictivo positivo es 94% (con intervalos de confianza entre 87 y 98%) ⁽¹²⁾.

Las desventajas incluyen: Dependencia importante del observador en la confiabilidad de los resultados ⁽⁹⁾ y regular sensibilidad del examen en la pantorrilla.

C. Medicina nuclear.

La utilización de yodo radioactivo (¹²⁵I) marcado con fibrinógeno para el diagnóstico de TVP, se basa en el principio que indica que si se inyecta fibrinógeno marcado en forma intravenosa, éste se comportará in vivo como el fibrinógeno del paciente, es decir, se convertirá en fibrina en cualquier proceso trombótico. De esta forma, el fibrinógeno marcado se acumulará en el trombo y podrá ser medido con una gammacámara ⁽¹⁹⁾.

No debe utilizarse cuando en la vecindad a las venas que se quiere examinar existe una herida grande (por ej: en el POP de RTC), pues podría presentarse un falso positivo.

Es por esto que la sensibilidad reportada es baja (< 50%), la especificidad es del 90% ⁽³⁾. Sin embargo, la exactitud global de este examen -si se excluyen pacientes con heridas en el muslo- es del 90% ⁽¹⁹⁾.

Las desventajas incluyen: Limitaciones para su uso en POP de reemplazos de cadera o rodilla, ni en POP de osteosíntesis del miembro inferior; riesgo potencial -aunque muy bajo- de transmisión de hepatitis y SIDA.

D. Resonancia magnética

Aunque la RM no es una alternativa común para estudiar TVP, sin duda es una opción muy atractiva.

En los pocos estudios disponibles, la RM parece tener una sensibilidad muy alta y podría considerarse en un futuro como una alternativa no invasiva a la venografía. Es especialmente sensible para detectar trombosis en las venas pélvicas. Permite realizar un examen simultáneo de las dos piernas y distinguir entre trombosis venosa profunda aguda y Crónica ⁽⁷⁾. Además, tendría la enorme ventaja de poder realizar un estudio pulmonar al mismo tiempo, en aquellos pacientes en los que se sospeche TEP ⁽²⁷⁾.

E. Venografía

La venografía es considerada el patrón de oro para el diagnóstico de TVP. Contra ella se comparan los otros exámenes. Es útil para detectar trombos en las venas de las pantorrillas. Se realiza inyectando medio de contraste en una de las venas del dorso del pie, el medio se mezcla con la sangre y fluye hacia proximal. Se toman Rx. de la pierna, el muslo y la pelvis, y se busca la presencia de defectos de llenamiento intraluminal ^(20,29).

Desafortunadamente, y por ser una prueba invasiva, tiene algunas desventajas: es dolorosa, costosa, puede producir flebitis en un 5% de los casos, y por dificultades técnicas y operador dependientes, no se puede realizar en cerca del 10% de los pacientes ⁽¹⁴⁾.

F. Pruebas sanguíneas (dímero-D)

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina, se forma cuando las cadenas cruzadas de fibrina contenidas dentro de un trombo, son proteolizadas por plasmina. Existen varias pruebas que pueden medir su nivel plasmático: Ensayos de inmunoabsorbencia ligados a enzimas, ensayos de aglutinación de látex y el test de aglutinación de sangre total ⁽²¹⁾.

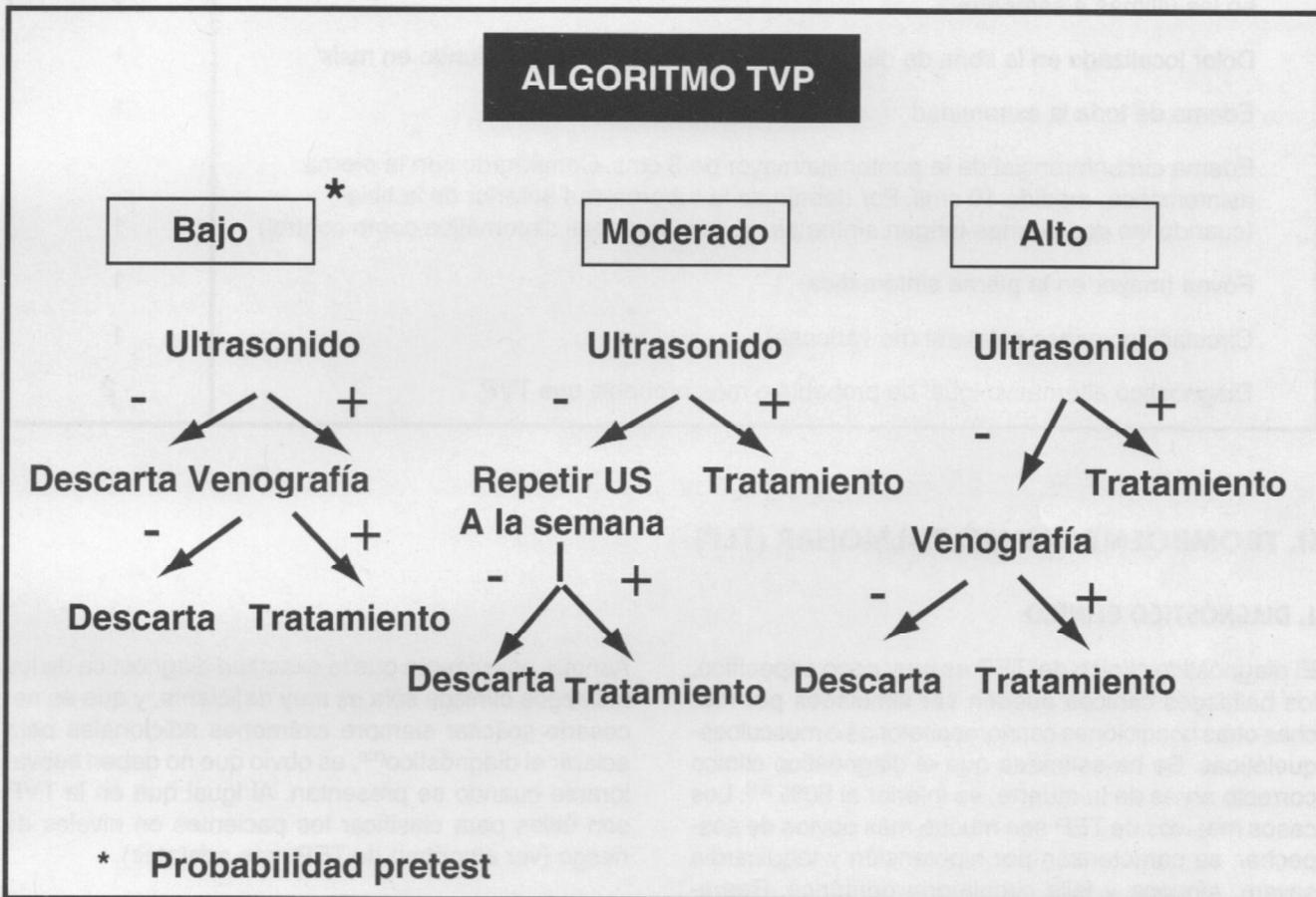
Los ensayos de dímero D, han demostrado ser alternativas útiles cuando se realizan en conjunto con otros exámenes no invasivos, son altamente sensibles (>95%) y tienen un alto valor predictivo negativo; sin embargo, la especificidad es baja (<50%) ^(5,32).

En aquellos hospitales en donde se puedan realizar estos ensayos (especialmente el de aglutinación de sangre total), se recomienda solicitarlos: Son más útiles para descartar el diagnóstico de TVP, que para confirmarlo ⁽³²⁾.

G. Algoritmo diagnóstico sugerido

Con base en lo anterior, sugerimos el algoritmo propuesto, por Anand y col. ⁽²⁾ como útil para confirmar o descartar el diagnóstico de TVP y proseguir con el tratamiento en consecuencia (Figura 1)

Figura 1. Estrategia diagnóstica para pacientes con sospecha de TVP.



Este algoritmo tiene una característica importante y es que incluye los antecedentes y los hallazgos clínicos - categorizados como factores de riesgo- para determinar una probabilidad pretest de presentar la enfermedad. Esto es lo que ellos llaman un guía clínica de predicción, que sigue la hipótesis de no investigar más cuando la probabilidad pretest y el primer examen concuerdan (por ej: Probabilidad pretest baja y ultrasonido normal) y de solicitar más exámenes cuando la probabilidad y el examen no concuerden.

Esta guía de predicción clínica fue desarrollada y validada adecuadamente⁽³⁰⁾. Posteriormente se simplificó

y se validó nuevamente ⁽³¹⁾. No se debe aplicar a pacientes con TVP previa, aquellos con TEP concomitante, mujeres embarazadas o pacientes que reciban anticoagulantes.

La tabla siguiente, incluye los parámetros clínicos que componen la guía, y que clasifican a los pacientes en una probabilidad pretest baja, moderada o alta. Se considera probabilidad alta cuando el puntaje es mayor o igual a 3; moderada si el puntaje es 1 ó 2, y baja cuando es igual o menor a 0.

Tabla No. 2: Guía de predicción clínica Simplificada

Parámetro clínico	Puntaje
Cáncer activo (Tratamiento actual o en los últimos 6 meses)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente en yeso de los msis.	1
Reclusión reciente en cama por más de 3 días, o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	1
Dolor localizado en la zona de distribución del sistema venoso profundo en msis	1
Edema de toda la extremidad	1
Edema circunferencial de la pantorrilla mayor de 3 cms. Comparado con la pierna asintomática, medido 10 cms. Por debajo de la tuberosidad anterior de la tibia (cuando las dos piernas tengan síntomas, se usa la menos sintomática como control)	1
Fóvea (mayor en la pierna sintomática)	1
Circulación venosa colateral (no varicosa)	1
Diagnóstico alternativo igual de probable o más probable que TVP	- 2

II. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)

1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico clínico del TEP es muy poco específico, los hallazgos clínicos pueden ser simulados por muchas otras condiciones cardiorespiratorias o musculoesqueléticas. Se ha estimado que el diagnóstico clínico correcto antes de la muerte, es inferior al 50%⁽²³⁾. Los casos masivos de TEP son mucho más obvios de sospechar, se caracterizan por hipotensión y taquicardia severa, síncope y falla circulatoria periférica. Representan una verdadera emergencia médica, tienen una mortalidad muy alta⁽¹⁴⁾.

La frecuencia estimada con que se presentan los síntomas de TEP, varía entre 78% para disnea, hasta 13% para síncope. La taquipnea se observa en el 73% de los pacientes, el dolor pleurítico en 59%, estertores en 55%, tos en 43% y taquicardia en 30%.

En pacientes en postoperatorio de cirugías de cadera o rodilla, los síntomas respiratorios mencionados pueden ser consecuencia de atelectasias y/o infección pulmonar, en lugar de TEP.

Otros posibles diagnósticos que pueden presentarse con síntomas similares son: Infarto agudo del miocardio, neumonía fulminante, aneurisma disecante de la aorta, taponamiento pericárdico, sangrado masivo oculto y shock séptico.

Aunque es evidente que la exactitud diagnóstica de los hallazgos clínicos sola es muy deficiente, y que es necesario solicitar siempre exámenes adicionales para aclarar el diagnóstico⁽¹³⁾, es obvio que no deben subvalorarse cuando se presentan. Al igual que en la TVP, son útiles para clasificar los pacientes en niveles de riesgo (ver algoritmo de TEP más adelante).

2. DIAGNÓSTICO OBJETIVO

A. Radiología simple de tórax y Electrocardiograma:

Con muchas frecuencia son normales. Sin embargo, son fundamentales para descartar otras patologías. En conjunto con los gases arteriales, es conveniente solicitarlos siempre como base para el manejo del paciente. Los Rx de tórax, además, ayudan a interpretar mejor otros exámenes como la gammagrafía de ventilación/perfusión.

Ocasionalmente, se presentarán hallazgos que son característicos del TEP: Derrame pleural, atelectasias y hemidiafragma elevado, en el caso de los Rx. del tórax, y el patrón S1Q3 y/o signos de sobrecarga del corazón derecho en el EKG⁽¹⁴⁾

B. Gamagrafía de ventilación/perfusión

La gamagrafía es el exámen más recomendado dentro de las pruebas disponibles. Este exámen se realiza inyectando macroagregados de albúmina humana marcados con isótopos radioactivos en forma intravenosa. Estos macroagregados son atrapados en los capilares pulmonares, lo que refleja la distribución del flujo sanguíneo pulmonar al ser medidos externamente con un gamacámara. La medición de la ventilación se realiza con el uso de aerosoles radioactivos que son inspirados y expirados por el paciente mientras un gamacámara registra la distribución de la radioactividad en los espacios alveolares⁽¹⁴⁾.

Se recomienda realizar el exámen de perfusión primero, pues cuando éste es normal, se puede excluir el diagnóstico de TEP. Cuando la fase de perfusión es

anormal, el diagnóstico depende entonces del tamaño del defecto y de la combinación con el patrón ventilatorio.

Un defecto segmentario o mayor en la fase de perfusión combinado con una fase ventilatoria normal, en un paciente con hallazgos clínicos se considera diagnóstico de TEP (Sensibilidad del 98%)^(1,25). Desafortunadamente esta combinación de hallazgos clínicos más este patrón específico en la gamagrafía solo se presenta en el 30% de los pacientes.

Todas las otras posibles combinaciones de probabilidad pre-test asociadas a patrones diferentes al mencionado en la gamagrafía de ventilación perfusión, generan probabilidades muy variadas de tener TEP que fluctúan entre el 7% y el 79%⁽¹⁾. Ver tabla No 3.

Tabla No. 3: Diferentes probabilidades (en porcentajes) de tener TEP de acuerdo a la relación entre la probabilidad pretest y el patrón del examen (gamagrafía V/P)

Patrón gamagrafía	Probabilidad Pretest de TEP		
	Baja	Moderada	Alta
Defecto de perfusión grande y ventilación normal	79	94	98
Patrón indeterminado:			
Defecto de perfusión grande y ventilación anormal	20	50	80
Defecto de perfusión pequeño y ventilación normal			
Defecto de perfusión pequeño y ventilación anormal	5	17	44
Gamagrafía de perfusión normal	0	0	0

En forma aproximada, se considera que el 50% de los pacientes con sospecha clínica de TEP hacen parte de un grupo en el cual el diagnóstico se descarta (Fase de perfusión normal), o se confirma (patrón clásico: perfusión anormal/ventilación normal), con la utilización de este examen. En la mitad de pacientes restante, será necesario realizar exámenes adicionales⁽¹⁴⁾.

C. TAC y Resonancia magnética

La posibilidad de realizar exámenes sofisticados de tomografía pulmonar Helicoidal o TAC aumentado con contraste más flujo de electrones (Contrast-enhanced electron-beam CT), está limitada solo a ciertos centros de tercer nivel. Son exámenes con sensibilidad calculada en 73 % y especificidad del 97%^(24,27,28).

Un estudio reciente, muestra a la resonancia magnética pulmonar más angiografía con gadolínico como una alternativa muy atractiva para el futuro próximo. Es menos riesgosa que la arteriografía pulmonar clásica (no se utilizan medios de contraste yodado), y con cifras de características operativas muy altas (Sensibilidad 75 al 100%, Especificidad 95-100%, Valor Predictivo Positivo 83-100% y Valor Predictivo Negativo 92-100%)⁽¹⁶⁾.

D. Arteriografía Pulmonar

Permanece como el patrón de oro dentro de los exámenes paraclínicos de diagnóstico de TEP, con sensibilidad y especificidad cercana al 100%⁽²⁷⁾.

Una arteriografía normal descarta la enfermedad; mientras que un defecto constante de llenamiento intraluminal establece el diagnóstico (4,26).

A pesar de lo anterior, las desventajas de la arteriografía son múltiples: es invasiva, riesgosa, costosa y disponible solo en hospitales de tercer nivel.

E. Algoritmo diagnóstico

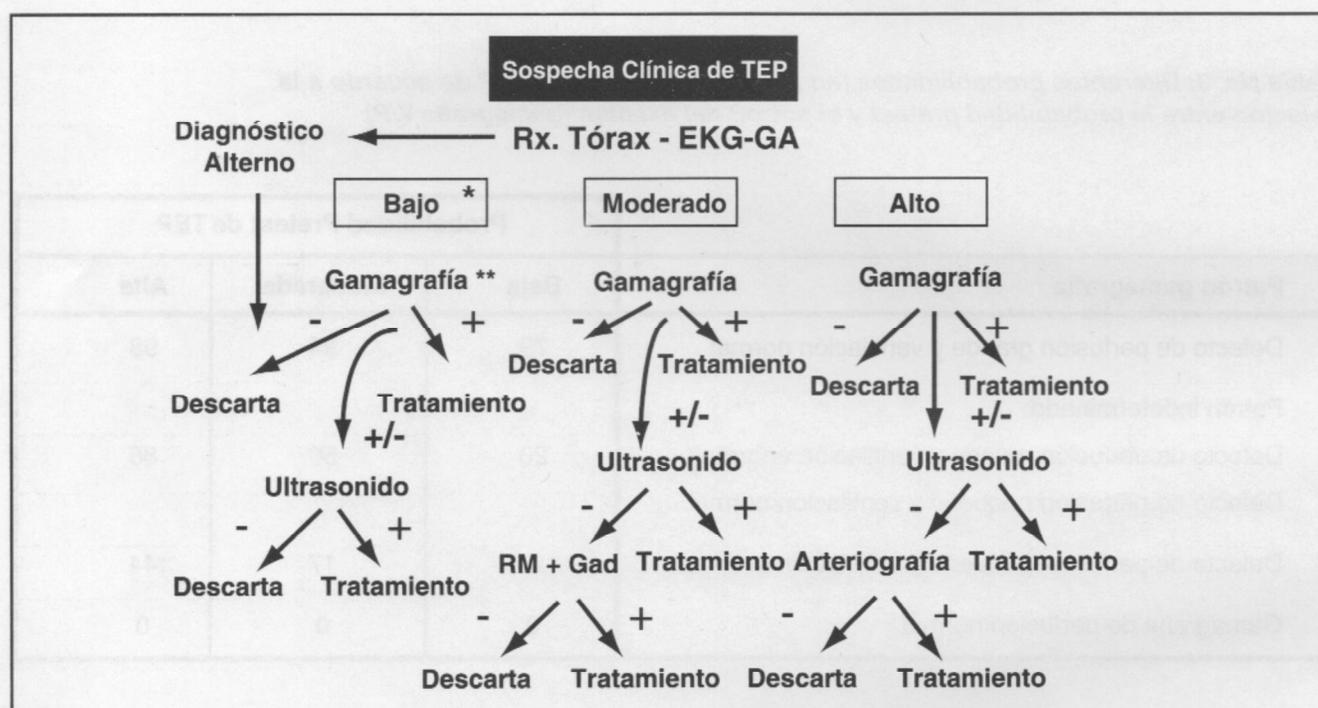
Debe recordarse que la TVP y el TEP hacen parte de una misma enfermedad, por lo tanto comparten factores de riesgo y algunos hallazgos clínicos. El tratamiento básico es el mismo (terapia anticoagulante). Una vez

diagnosticada una de las dos entidades no es necesario utilizar métodos invasivos para diagnosticar la otra (15).

Ante una sospecha clínica de TEP, se deben solicitar siempre exámenes básicos como electrocardiograma, radiografía de tórax y gases arteriales, aunque ninguno es diagnóstico de la enfermedad, si son muy útiles para hacer diagnósticos diferenciales, y para interpretar mejor los exámenes ulteriores.

En estos principios se basa el siguiente algoritmo. Lo recomendamos como una alternativa de secuencia diagnóstica para el TEP (Figura 2).

Figura 2: Estrategia diagnóstica para pacientes con sospecha de TEP.



Una vez clasificado el paciente en una determinada probabilidad pretest, de acuerdo a factores de riesgo y hallazgos clínicos (ver tabla No. 4), se realiza una gamagrafía de ventilación/perfusión, cerca del 50% de las veces tendremos o un patrón normal de perfusión (que descarta el TEP) o un patrón clásico de la enfermedad (defecto grande de perfusión/ventilación normal), que confirma el diagnóstico y conlleva tratamiento.

En el 50% restante de los casos, tendremos patrones indeterminados en la gamagrafía que generan dudas (identificados en el algoritmo como: +/-) y requieren nuevas pruebas. Hirsch (14), recomienda entonces como segundo paso un ultrasonido por compresión en tiem-

po real de los miembros inferiores. Cuando este es positivo, el diagnóstico se confirma y se pasa a la fase de tratamiento.

Cuando el ultrasonido es normal, debemos considerar el nivel de riesgo del paciente, para determinar la conducta a seguir. En pacientes con sospecha clínica de TEP, nivel de riesgo bajo (Tabla No. 4), gamagrafía dudosa y US normal, estamos autorizados a no tratarlos(15). En niveles de riesgo pretest moderados o altos, consideramos prudente realizar más exámenes antes de descartar el TEP. Sugerimos la RM con gadoleino en el riesgo moderado(16), por ser un examen con menos complicaciones, y la arteriografía en aquellos de riesgo alto.

A diferencia de los estudios de Wells ^(30,31) y Anand ⁽²⁾, que han establecido un modelo clínico simplificado validado para pacientes con TVP, no existe uno para TEP. Sin embargo, no hay duda que tanto los factores de riesgo, como los hallazgos clínicos sirven para aproximarse al diagnóstico clínico, y que las probabilidades pretest de tener TEP, se relacionan con la necesidad de estudiar más o menos a determinado paciente.

Es por esto que se propone un sistema de clasificación similar al de TVP. Debe aclararse de nuevo, que esta constituye tan solo una aproximación teórica al problema; no es producto de ningún estudio y no está

validada. El lector puede considerar otros parámetros para clasificar sus pacientes en riesgo bajo, moderado o alto.

La tabla siguiente, incluye los parámetros clínicos que se consideraron importantes, y que clasificarían a los pacientes con una probabilidad pretest baja, moderada o alta. Se consideraría probabilidad alta cuando el puntaje sea mayor o igual a 3; moderada si el puntaje es 1 ó 2, y baja cuando es igual o menor a 0.

Tabla No. 4: guía de predicción clínica de TEP

Parámetro clínico	Puntaje
Cáncer activo (Tratamiento actual o en los últimos 6 meses)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente en yeso de los msis.	1
Reclusión reciente en cama por más de 3 días, o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	1
Dolor localizado en la zona de distribución del sistema venoso profundo en msis, edema de las extremidades, circulación venosa colateral en msis y otros signos que hagan sospechar TVP.	1
Hemoptisis, taquipnea, traquicardia, dolor pleurítico	1
Dificultad respiratoria severa y/o signos de falla cardiaca derecha.	1
Cambios sugestivos de TEP en el EKG	1
Cambios sugestivos de TEP en los Rx. De torax.	1
Diagnóstico alternativo igual de probable o más probable que TEP	- 2

BIBLIOGRAFÍA

- The PIOPED Investigators.** Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 263:2753-2759, 1990.
- Anand, S.S.; Wells, P.S.; Hunt, D.; Brill-Edwards, P.; Cook, D., y Ginsberg, J.S.:** Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*, 279(14): 1094-1099, 1998.
- Bergentz, S-E.:** What is new in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism? *World J. Surg.* 20:1141-1148, 1996.
- Bookstein, J.J., y Silver, T.M.:** The angiographic differential diagnosis of acute pulmonary embolism. *Radiology*, 110:25-33, 1974.
- Bounameaux, H.; De Moerloose, P.; Perrier, A., y Raber, G.:** Plasma measurement of D-Dimer as diagnostic aid in suspected venous thrombosis: an overview. *Thromb Hemost.* 71:1.7, 1994.
- Burke, B.; Sostman, H.D.; Carroll, B.A.; y Witty L.A.:** The diagnostic approach to deep venous thrombosis. Which technique?. *Clinics in Chest Medicine*, 16 (2):253-268, 1995.
- Evans, A.J.; Sostman, H.D., y Knelson, M.H.:** Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *AJR Am J Roentgenol.* 161: 131-139, 1993
- Evarts, C.M., y Feil, E.I.:** Prevention of Thromboembolic disease after elective surgery of the hip. *J Bone Joint Surg.*, 53-A: 1271-1280, 1971

9. **Garino, J.P.; Lotke, P.A., y Steinberg, M.E.:** Deep venous thrombosis after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 78-A (9):1359-1365, 1996.
10. **Ginsberg, J.S.; Caco, C.C.; Brill-Edwards, P.A., y col:** Venous thrombosis in patients who have undergone major hip or knee surgery: Detection with compression US and impedance plethysmography. *Radiology*, 181: 651-654, 1991.
11. **Haeger, K.:** Problems of acute deep venous thrombosis, I: the interpretation of signs and symptoms. *Angiology*, 20:219-223, 1969
12. **Heilboer, H.; Buller, H.; Lensing, A.; Turple, A.; Coplly, L., y Cate, J.:** A comparison of real time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep venous thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med.* 329: 1365-1369, 1993.
13. **Hildner, F.J., y Ormand, R.S.:** Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism. *JAMA*, 202: 567-570, 1967.
14. **Hirsh, J., y Hoak, J.:** Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*, 93: 2212-2245, 1996.
15. **Hull, R.D.; Raskob, G.E.; Ginsberg, J.S. y col.:** A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 154:289-297, 1994.
16. **Meaney, J.F.; Weg, J.G.; Chenevert, T.L. Stafford-Johnson, D.; Hamilton, B., y Prince, M.R.:** Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med.* 336: 1422-1427, 1997.
17. **O'Donnell, T.; Abbot, W.; Athanasoulis, C.; Millan, V, y Callow A.:** Diagnosis of deep venous thrombosis in the outpatient by venography. *Surg Gynecol Obstet.* 150:69-74, 1980
18. **Paiement, G.D.:** Thromboembolic disease in hip and knee replacement patients. *Hip and Knee Orthopaedic Knowledge Update.* American Academy of Orthopaedic Surgeons. P[ags.: 1-7, 1997.
19. **Pellegrini, V.D.; Reid, J.E, y Everts, C.M.:** Complications, en Rockwood and Green's Fractures in Adults. Fourth Edition. Edited by Charles A, Rockwood, David P. Green, Robert W. Bucholz y James D. Heckman. P[ags: 451-458. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
20. **Rabinov, K., y Paulin, S.:** Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg.* 104:134-144, 1972
21. **Sale, S.; Gogstad, G.O; Brosstad, F., y col:** Comparison of three D-Dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, latex, and an immunifiltration assay (NucoCard D-Dimer). *Thromb Hemost.* 71:270-274, 1994
22. **Sandler, D.A, y Martin, J.F.:** Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J of the Royal S of Med.*, 82: 203-205, 1989.
23. **Smith, G.T; Dammin, G.J., y Dexter, L.:** Postmortem arteriographic studies of the human lung in pulmonary embolization. *JAMA*, 188:143-151, 1964.
24. **Sostman, H.D.; Layish, D.T.; Tapson, V.F., y col.:** Prospective comparison of helical CT and MR imaging in clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Magn Reson Imaging*, 6:275, 1996.
25. **Stein, P.D.; Willis, P.W., y De Mets, D.L.:** History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease, *Am J Cardiol.* 47:218-223, 1981.
26. **Stein, P.D.; Athanasoulis, C.; Alavi, A.; Greenspan, R.H.; Hales, C.A.; Salzman, H.A.; Vreim, C.E.; Terrin, M.L., y Weg, J.G.:** Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 85:462-468, 1982.
27. **Tapson, V.F.** Pulmonary embolism -New diagnostic approaches- (ed). *N Engl J Med.*, 336(20):1449-1451, 1997
28. **Teigen, C.L.; Maus, T.P., Sheedy, P.F., y col:** Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology*, 194:313-319, 1995.
29. **Thomas, M.L.:** Phlebography. *Arch Surg.* 104:145-151, 1972.
30. **Wells, P.; Hirsh, J.; Anderson, D.; Lensing, A.; Foster, G., y Kearon, C.:** Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 345:1326-1330, 1995.
31. **Wells, P.; Anderson, D.; Bormanis, J, y col.:** Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, 350:1795-1798, 1997.
32. **Wells, P.S.; Brill-Edwards, P.; Stevens, P., y col.:** A novel an rapid whole blood assay for D-Dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation.* 91:2184-2187, 1995.