

Algoritmos diagnósticos en embolismo pulmonar

Fundamento y limitaciones de los algoritmos diagnóstico en embolismo pulmonar

Algoritmo se define como el “conjunto ordenado y finito de operaciones que permite hallar la solución de un problema”. El origen de la palabra y la aplicación histórica de los algoritmos se relaciona con el cálculo matemático. Se espera que cada operación, encaminada a la solución final, tenga una respuesta única y exacta.

La aplicación de algoritmos en medicina enfrenta el problema de que, en muchas situaciones, cada operación tiene una respuesta que significa una *probabilidad* que a su vez puede tener una *variación “aceptable”*. En un algoritmo diagnóstico, la respuesta SÍ significa, con frecuencia, una mayor o una menor probabilidad de que esté presente una condición o de que se necesite un paso más para acercarse a la solución final (diagnóstico). Adicionalmente, las respuestas SÍ o NO se generan en acciones (actividades clínicas o métodos diagnósticos) que tienen también probabilidad de variación (o error) dependiendo del operador y del método que utiliza. En medicina, por lo tanto, la mayoría de los algoritmos diagnósticos establece una mayor probabilidad y no una confirmación inequívoca de la presencia o ausencia del diagnóstico en cuestión.

En aquellas enfermedades en las cuales existe un método de confirmación diagnóstica, definitivo y accesible (por ejemplo, la presencia de una baciloscopia positiva en el esputo en sospecha de tuberculosis), la aplicación de algoritmos se simplifica. Por el contrario, cuando los métodos de confirmación o exclusión diagnóstica no son exactos o no son accesibles, la utilización de algoritmos se torna compleja, como sucede en el embolismo pulmonar (EP).

Los siguientes aspectos, aunque son el fundamento para la construcción y la aplicación de algoritmos diagnósticos en EP, explican las limitaciones que éstos tienen:

El EP es una enfermedad de diagnóstico complejo para la cual se han utilizado múltiples estrategias.

La angiografía pulmonar, considerada el patrón de oro por ser una imagen anatómica del árbol vascular, es costosa, invasiva, tiene riesgo de morbilidad y mortalidad (0.2 – 0.4%), requiere mucha pericia de quien la realiza, no es fácil de interpretar (la concordancia entre diferentes observadores puede ser de 92%) y el riesgo de TEP en los primeros tres meses cuando no se prescribe anticoagulación basados en una angiografía normal es todavía del 2%.

La angiografía pulmonar por tomografía computarizada helicoidal –angioTAC– de detector único tiene una buena especificidad (alrededor de 90%) pero una sensibilidad

limitada (alrededor de 70%) para el diagnóstico de EP, especialmente por su dificultad para detectar émbolos en las arterias segmentarias y subsegmentarias. Los nuevos tomógrafos de multidetectores mejoran significativamente la sensibilidad para visualizar émbolos localizados en las arterias segmentarias y subsegmentarias, pero su disponibilidad aún no es amplia y su costo es alto; aunque hay observaciones recientes que sugieren que el EP puede ser confiablemente descartado si la angioTAC con multidetectores es negativa, el riesgo de enfermedad tromboembólica en los siguientes tres meses es todavía de 1.7%, que si bien es bajo, no es lo suficiente para una enfermedad potencialmente fatal.

La gammagrafía de perfusión pulmonar es útil únicamente si es normal o si es claramente diagnóstica (de alta probabilidad en la nomenclatura del estudio PIOPED), pero esto ocurre en menos de 50% de los casos, es decir, que en más de 50% de los pacientes con sospecha de EP la gammagrafía no es diagnóstica.

Comparado con la venografía, el ultrasonido venoso de compresión (UVC) (doppler) de los miembros inferiores es muy sensible y específico para la detección de trombosis venosa profunda (TVP). Cuando hay sospecha clínica de EP, un UVC de miembros inferiores positivo para TVP es suficiente razón para anticoagular un paciente. Sin embargo, sólo el 50% de los pacientes con EP comprobado tienen TVP. Es decir, un resultado negativo no descarta EP.

El dímero D, titulado por los métodos de ELISA y turbidimétrico, es altamente sensible pero poco específico para el diagnóstico de EP. Su alta sensibilidad hace que un resultado negativo (< 500 µg/L) reduzca significativamente la probabilidad de EP, lo que sumado a una baja probabilidad clínica prácticamente lo descarta. El dímero D es, sin embargo, poco útil en el paciente que inicia sus síntomas estando hospitalizado o cuando la probabilidad clínica es alta, ya que un resultado negativo no descarta el EP. Su papel cuando la probabilidad clínica es intermedia es aún controvertido.

La certeza diagnóstica de todos los exámenes anteriores para confirmar o excluir un EP, está fuertemente determinada por la probabilidad clínica inicial (probabilidad pre examen o pretest). Esta probabilidad clínica, no obstante, varía ampliamente y algunos sistemas de puntaje son poco prácticos.

Estas observaciones, fundamentadas en el conocimiento actual, explican por qué no es posible tener, al menos en el futuro cercano, un algoritmo diagnóstico del EP ideal que sea altamente confiable y universalmente aplicable.

Utilidad de los algoritmos diagnósticos en embolismo pulmonar

A pesar de las limitaciones inherentes, varios estudios han confirmado la utilidad de los algoritmos diagnósticos y diferentes revisiones y guías internacionales y nacionales, sustentadas en esos estudios, han recomendado, por consenso de expertos, sus propios algoritmos.

Utilidad clínica

Se pueden evaluar la utilidad de un método o un algoritmo diagnóstico en EP utilizando dos enfoques:

Capacidad para confirmar el diagnóstico. Teniendo en cuenta los riesgos y los costos de la angiografía pulmonar convencional como patrón de oro del diagnóstico de EP, un algoritmo debería reducir al mínimo la necesidad de usar este examen pero tener un rendimiento diagnóstico igual o cercano. Se considera que esto se logra con un valor predictivo positivo mayor de 95%.

Capacidad para excluir el diagnóstico. El riesgo de recurrencia de embolismo pulmonar después de un episodio no tratado (no anticoagulado) es superior a 50%; esta recurrencia es fatal en un número significativo de casos. Por esta razón, puede ser más importante la certeza de la exclusión del diagnóstico, es decir, de la decisión de no anticoagular, que la certeza de una confirmación. Se considera que esto se logra con un valor predictivo negativo de 99% o más, con lo cual se asegura que el riesgo de un episodio tromboembólico en los siguientes tres meses es menor del 2%, cuando sobre la base del método o del algoritmo diagnóstico se ha dejado de anticoagular un paciente.

Varios de los algoritmos diagnósticos evaluados con estas premisas han demostrado su utilidad clínica, especialmente para descartar EP y tomar la decisión de no anticoagular, ya que el riesgo de recurrencia de tromboembolismo en los siguientes tres meses es igual o inferior al de una angiografía negativa (1.6%).

Dos aspectos han contribuido al perfeccionamiento de los algoritmos diagnósticos del EP: la estimación de la probabilidad clínica como punto de partida y el establecimiento de criterios diagnósticos para confirmar o excluir el EP tomando como patrón de oro la angiografía pulmonar convencional.

Importancia de la probabilidad clínica. Se ha comprobado que el rendimiento de los exámenes diagnósticos de mayor accesibilidad y menor costo en EP se modifica significativamente de acuerdo con la probabilidad clínica del diagnóstico. Por esta razón, cualquier algoritmo debe comenzar por la estimación de la probabilidad clínica. La aplicación de tablas de puntaje por personas de poca experiencia clínica parece tan útil como la evaluación de un clínico experimentado para establecer esta probabilidad, por lo cual algunos de estas tablas de puntaje se han incluido como parte de los algoritmos diagnósticos.

Criterios diagnósticos. Los algoritmos diagnósticos

actuales se construyen teniendo en los exámenes diagnósticos aislados o una suma de la probabilidad clínica y el resultado de uno o más exámenes, que la evidencia ha mostrado son suficientes para confirmar o descartar un EP. La Tabla 1 muestra los criterios diagnósticos que se consideran hoy en día aceptables para descartar o confirmar el diagnóstico de EP.

Los criterios que aparecen en la Tabla 1 se han obtenido mediante una comparación de diferentes estrategias, en principio con la angiografía pulmonar y, posteriormente, por la comparación de los nuevos criterios aceptables con los desarrollos más recientes como la angioTAC de multidetectores. Debe reconocerse el gran valor de los estudios PIOPED (34) y PISA-PED como comparaciones a gran escala para la búsqueda de criterios diagnósticos por métodos no invasivos.

Costo-beneficio y riesgo-beneficio

A diferencia del buen número de estudios que han evaluado la utilidad de diferentes métodos y algoritmos diagnósticos en EP, pocos se han enfocado a los aspectos de costo-beneficio y riesgo-beneficio, especialmente tras el advenimiento de los últimos tomógrafos de multidetectores. Parece obvio, que los algoritmos que utilizan métodos no invasivos y reservan la angioTAC para menos casos, manteniendo un rendimiento diagnóstico para confirmar o descartar el EP comparable al de la angiografía, son de menor costo. Los riesgos para el paciente de los métodos no invasivos son muy bajos, a excepción de los producidos por el medio de contraste utilizado para las angioTAC y por la dosis alta de radiación suministrada por los tomógrafos de multidetectores.

Los estudios de costo-beneficio no se pueden extrapolar de manera indiscriminada dado que hay una variación amplia de país a país y de región a región. Por lo tanto,

Tabla 1. Criterios diagnósticos aceptables para excluir o confirmar EP.

<p>Exclusión*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiografía pulmonar normal • Gamagrafía de perfusión pulmonar normal • AngioTAC de multidetectores normal • AngioTAC de detector único normal y probabilidad clínica baja o intermedia • AngioTAC de detector único normal y ultrasonido venoso de miembros inferiores negativo • Gamagrafía de perfusión pulmonar no diagnóstica, ultrasonido venoso de miembros inferiores negativo y probabilidad clínica baja o intermedia • Dímero D negativo (< 500 µg/L) y probabilidad clínica baja
<p>Confirmación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiografía pulmonar con defecto intraluminal de llenamiento • AngioTAC con defecto intraluminal de llenamiento • Gamagrafía de perfusión pulmonar diagnóstica • Ultrasonido venoso de miembros inferiores positivo y probabilidad clínica intermedia o alta
<p>* Una forma más rigurosa de excluir el diagnóstico de EP es agregar, a todos los criterios enumerados, la ausencia de episodios de tromboembolismo venoso en el seguimiento a tres meses a partir de la exclusión inicial</p>

cualquier estrategia diagnóstica en EP requiere su evaluación local.

Importancia del escenario clínico para la construcción de un algoritmo diagnóstico en EP

La construcción y la aplicación de un algoritmo diagnóstico en EP deben considerar el escenario clínico en el cual se presenta el paciente. De acuerdo con éste, el paciente con sospecha de EP debería clasificarse en uno de estos tres grupos, ambulatorio: con inicio de los síntomas fuera del hospital, hospitalizado: inicio de los síntomas en el hospital y con colapso circulatorio.

Esta separación obedece a que en el grupo de pacientes hospitalizados, dadas todas las condiciones que pueden modificar la titulación del dímero D, ésta no debería incluirse como parte del algoritmo diagnóstico, es decir, la titulación del dímero D debería realizarse únicamente para pacientes ambulatorios que consultan al servicio de urgencias. Por otra parte, el paciente con sospecha de EP y colapso circulatorio debería llevarse directamente a una angiografía por tomografía helicoidal computarizada-angioTAC. El ecocardiograma tiene un papel importante en el diagnóstico y el manejo de este grupo de pacientes.

Factores por considerar para el desarrollo de algoritmos diagnósticos locales o regionales

Como se anotó el punto de partida para evaluar la utilidad de un algoritmo diagnóstico para EP es su capacidad para confirmar (valor predictivo positivo mayor a 95%) o excluir el diagnóstico (valor predictivo negativo mayor a 99% con riesgo de recurrencia de tromboembolismo en los siguientes tres meses menor de 2%). Sin embargo, una cosa es la evidencia científica de la utilidad de un algoritmo en una investigación y otra su aplicación a la práctica clínica cotidiana en una región y un sistema de salud particulares.

Los aspectos adicionales más importantes que deben tenerse en cuenta para la selección local de un algoritmo tienen que ver con la prevalencia de la enfermedad y con los métodos diagnósticos considerados (Tabla 2).

Sustentación de los algoritmos diagnósticos propuestos

Aceptando que ningún algoritmo diagnóstico en EP es universalmente aplicable y que la dinámica con la cual se produce nueva información aplicable es creciente, los algoritmos propuestos por este consenso son únicamente una recomendación y no una norma inflexible. La base de estos algoritmos es y debe ser la evidencia científica. Sin embargo, las condiciones locales (Tabla 2) pueden modificar la aplicabilidad inmediata e indiscriminada de una evidencia obtenida en condiciones "ideales" de investigación. Sobre esta base, presentamos algunas consideraciones par-

Tabla 2. Condiciones por considerar para la selección local de un algoritmo.

- Prevalencia de la enfermedad
- Disponibilidad de los métodos diagnósticos
- Costo de los métodos diagnósticos
- Confiabilidad local del método diagnóstico
- Estandarización y validación
- Pericia del operador y de quien hace la interpretación (familiarización).

ticulares sobre las cuales se construyeron los algoritmos propuestos:

Probabilidad clínica

Hemos considerado dos sistemas de puntaje para evaluar la probabilidad clínica: el de Wells y el de Wiki. El primero es exclusivamente clínico y tiene la aparente fortaleza de incluir dos aspectos poco sensibles pero que mejoran la especificidad del diagnóstico: hemoptisis e historia de malignidad activa. Por el contrario, no incluye la edad que parece ser un buen rasgo discriminatorio de la probabilidad de EP. El sistema de Wiki incluye la edad y, además de los datos clínicos, indicadores derivados de los gases arteriales y de la radiografía del tórax.

La disponibilidad creciente de la radiografía del tórax y los gases arteriales en los servicios de urgencias nos lleva a considerar que, como lo proponen algunos autores, estos exámenes pueden hacer parte de la probabilidad clínica. Sugerimos el uso del sistema de puntaje de Wiki aceptando que deben adecuarse y validarse las cifras de PaCO₂ y PaO₂ a alturas diferentes del nivel del mar (Tabla 3). En los casos en que estos exámenes no estén disponibles, proponemos el uso de la escala de Wells (Tabla 4).

Dímero D

Su uso es creciente en el país pero se requiere la familiarización con el examen y la confiabilidad en la estandarización de las técnicas. Por esta razón, de acuerdo con algunos autores, sugerimos su uso rutinario sólo en pacientes con baja probabilidad clínica. Su confiabilidad para descartar EP en pacientes con probabilidad clínica intermedia, defendida en regiones desarrolladas que ya tienen varios años de utilización del examen, debería establecerse en cada institución en particular y/o en estudios multicéntricos, antes de generalizarse esta posición que puede implicar un riesgo alto para pacientes que se dejan sin anticoagulación.

Gamagrafía de perfusión pulmonar

Su menor costo, menor riesgo y mayor disponibilidad en comparación con la angioTAC, nos lleva a proponer que sea el primer paso en pacientes con probabilidad clínica intermedia y alta que no tengan anomalías significativas en la radiografía del tórax o comorbilidad cardiopulmonar importante, especialmente EPOC severa, que per-

Tabla 3. Probabilidad clínica de EP. Tabla de puntaje de Wiki (Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001;161:92-97).

Criterio	Puntaje
• Edad 60-79 años	1
• Edad > 79 años	2
• TVP / EP previo	2
• Cirugía reciente	3
• FC > 100 latidos/min	1
• PaCO ₂ , mmHg	
< 36	2
36 – 39	1
• PaO ₂ , mmHg	
< 49	4
49 – 60	3
> 60 – 71	2
> 71 – 82	1
• Radiografía de tórax	
Atelectasias planas	1
Elevación de hemidiafragma	1

Puntaje	Probabilidad clínica
• 0 - 4 puntos	Baja
• 5 – 8 puntos	Intermedia
• ≥ 8 puntos	Alta

mitan anticipar una interpretación difícil del examen (alta posibilidad de exámenes no diagnósticos).

AngioTAC

Indicada como examen inicial en pacientes con anomalías significativas en la radiografía del tórax o

Tabla 4. Probabilidad clínica de EP. Tabla de puntaje de Wells (Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001;135:98-107).

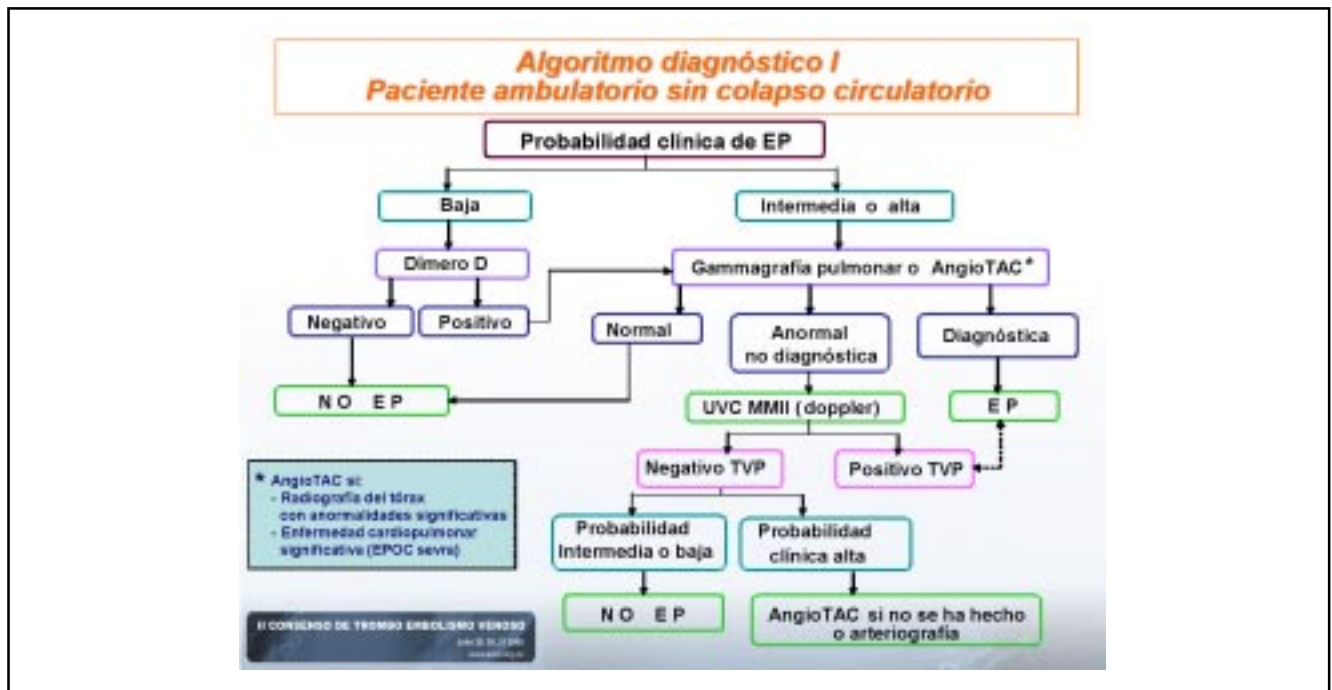
Criterio	Puntaje
• Signos de TVP	3.0
• Un diagnóstico alternativo menos probable que EP	3.0
• FC > 100 latidos/min	1.5
• Inmovilización o cirugía (en las cuatro semanas anteriores)	1.5
• TVP/EP previo	1.5
• Hemoptisis	1.0
• Malignidad (tratado en los seis meses antes o terapia paliativa)	1.0

Puntaje	Probabilidad clínica
• < 2 puntos	Baja
• 2 – 6 puntos	Intermedia
• ≥ 7 puntos	Alta

comorbilidad cardiopulmonar importante, especialmente EPOC severa, que permitan anticipar una interpretación difícil de la gammagrafía (alta posibilidad de exámenes no diagnósticos) y cuando hay colapso circulatorio.

Ultrasonido venoso de compresión de los miembros inferiores

Indicado como examen inicial sólo en el paciente con alta probabilidad clínica de EP y TVP (cuadro clínico de alta probabilidad para TVP) ya que un examen positivo es indicación de anticoagular y podrían omitirse los demás exámenes imagenológicos (gammagrafía y angioTAC).



**Algoritmo diagnóstico II
Paciente hospitalizado sin colapso circulatorio**



**Algoritmo diagnóstico III
Paciente con colapso circulatorio**



Angiografía pulmonar convencional

Indicada solamente en el paciente con probabilidad clínica intermedia o alta que no ha tenido criterios para confirmar o descartar un EP con los demás exámenes y tiene hipertensión pulmonar e inestabilidad hemodinámica o alto riesgo de anticoagulación.

Bibliografía

- **British Thoracic Society.** British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-484.
- **Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al.** Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002;113:269-275.
- **Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, Ginsberg JS.** Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA* 2003;290:2849-2858.
- **Fedullo PF, Tapson VF.** The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1247-1256.
- **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;219:629-636.
- **Henry JW, Relyea B, Stein PD.** Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995;107:1375-1378.
- **Kabrhel C, Camargo CA, Goldhaber SZ.** Clinical Gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism. Does experience matter? *Chest* 2005;127:1627-1630.
- **Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J.** The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-1049.

- **Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al.** Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;**162**:747-756.
- **Kruijp MJHA, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR.** Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;**138**:941-951.
- **Kucher N, Luder CM, Dörrhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM.** Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;**24**:366-376.
- **Leclercq MG, Lutisan JG, Van Marwijk Kooy M, et al.** Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;**89**:97-103.
- **Lee CH, Hankey GJ, Khoon W, Eikelboom JW.** Venous thromboembolism: diagnosis and management of pulmonary embolism. *MJA* 2005;**182**:569-574.
- **Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al.** Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:1387-1393.
- **Musset D, Parent F, Meyer G, et al.** Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;**360**:1914-1920.
- **Oudkerk M, van Beek JR, van Putten WLJ, Büller HR.** Cost-effectiveness analysis of various strategies in the diagnostic management of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1993;**153**:947-954.
- **Perrier A, Bounameaux H.** Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;**86**:475-487.
- **Perrier A, Buswell L, Bounameaux H, et al.** Cost-effectiveness of noninvasive diagnostic aids in suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;**157**:2309-2316.
- **Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al.** Non-invasive diagnosis of thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;**353**:190-195.
- **Perrier A, Howarth N, Didier D, et al.** Performances of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;**135**:88-97.
- **Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al.** Multidetector-Row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;**352**:1760-1768.
- **Perrier A, Bounameaux H.** Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;**86**:475-487.
- **Perrier A.** Evidence-based diagnostic algorithms for pulmonary embolism: why are they necessary? *Eur Respir Mon* 2003;**27**:165-176.
- **PIOPED investigators.** Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;**263**:2753-2759.
- **Pistolesi M, Miniati M.** Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002;**19**:28s-39s.
- **Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL.** Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2002;**137**:227-232.
- **Riedel M.** Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J* 2004;**80**:309-319.
- **Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A.** Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;**109**:357-361.
- **Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P.** Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;**109**:2160-2167.
- **SEPAR.** Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;**40**:580-594.
- **Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al.** Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;**85**:462-468.
- **Tapson VF.** The diagnosis of acute venous thromboembolism. *Dis Mon* 2005;**51**:86-93.
- **Turkstra F, Kuijjer PMM, van Beek EJ, Brandjes DPM, ten Cate JW, Büller HR.** Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;**126**:775-781.
- **van Strijen MJL, de Monye W, Kieft GJ, Pattynama PMT, Prins MH, Huisman MV.** 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.
- **van Strijen MJL, de Monye W, Schrieck J, et al.** Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003;**138**:307-314.
- **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al.** Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism increasing the models utility with the simpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;**83**:416-420.
- **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al.** Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;**135**:98-107.
- **Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al.** Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;**129**:997-1005.
- **Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al.** Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;**161**:92-97.