

# EL VALOR DIAGNÓSTICO DE LA GAMMAGRAFÍA Y DE LA ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

*Luis Alejandro Pérez de Llano.*

*Sección de Neumología. Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo.*

*Correspondencia:*

*Luis A. Pérez de Llano. Sección de Neumología. Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo.*

*C/ Dr. Ochoa s/n. 27004 Lugo. Tel.: + 34 82 296 335. Fax: + 34 82 242 405. lpd01lu@nacom.es*

## Resumen

### **PALABRAS CLAVE:**

Tromboembolismo pulmonar (TEP), tomografía axial computerizada helicoidal, gammagrafía.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la causa más frecuente de mortalidad hospitalaria susceptible de ser prevenida. En los Estados Unidos se ha estimado que provoca directamente la muerte de 100.000 personas /año y que puede contribuir a ella en otros 100.000 casos anuales. Sin embargo, se trata de una enfermedad que continúa planteando serias dificultades en la práctica clínica habitual.

No sólo los síntomas y signos son variables e inespecíficos, sino que las pruebas diagnósticas carecen de la deseable sensibilidad y especificidad. Además, el verdadero *gold standard* -la angiografía pulmonar por sustracción digital, DIVAS, (de similar eficacia a la arteriografía convencional si se inyecta el contraste en la vena cava superior o aurícula derecha<sup>1</sup>)- no carece de dificultades de interpretación ni de morbimortalidad. No es de extrañar, pues, que sólo el 25-35% de las sospechas iniciales de TEP sean posteriormente confirmadas. Por el contrario, el 60-80% de los casos fatales de TEP no son diagnosticados ni, por lo tanto, tratados.

Es útil distinguir dos formas de presentación clínica del TEP -masivo y submasivo- porque difieren en el proceso diagnóstico, en el pronóstico y en el planteamiento terapéutico. En el TEP masivo, que se caracteriza por la repercusión hemodinámica que conlleva, el diagnóstico raras veces plantea problemas una vez establecida la sospecha clínica.

Un ecocardiograma o una angiografía por tomografía axial computerizada (angio-TAC) suelen ser suficientes para ello. Sin embargo, el TEP submasivo es mucho más frecuente y cualquier persona que llegue a Urgencias con disnea de reciente comienzo o dolor torácico pleurítico, tiene posibilidades (en mayor o menor grado) de sufrir la enfermedad.

Desde el momento en que un médico sospecha un posible TEP, aparece en él un sentimiento ambivalente. Por un lado, pesa la responsabilidad de no dejar a un lado una enfermedad potencialmente mortal. Por otro, la incómoda sensación de culpabilidad por someter al paciente a una serie de exploraciones o a un ingreso tal vez innecesarios. Dado que no se puede hablar de certezas sino de probabilidades a la cabecera del enfermo, la tendencia actual es seguir uno de los diferentes algoritmos diagnósticos propuestos para, con el menor número de pruebas posible, descartar o confirmar el diagnóstico de TEP con escaso margen de error. En este proceso, la gammagrafía pulmonar (GP) fue la piedra angular durante muchos años, pero en la actualidad ha perdido protagonismo en favor de la angio-TAC. En esta revisión trataré de repasar la utilidad de ambas exploraciones y también los esfuerzos que se han llevado a cabo con la intención de clarificar su respectivo papel en el diagnóstico del TEP.

## EDAD DE ORO DE LA GAMMAGRAFÍA PULMONAR E INCONVENIENTES DE SU APLICACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DEL TEP.

Hasta no hace mucho, la totalidad de los protocolos recomendaba el empleo de la GP como una prueba de primera línea en el diagnóstico del TEP. Su utilidad fue establecida por el estudio PIOPED<sup>2</sup> al mismo tiempo que se pusieron de manifiesto sus limitaciones. En este estudio se realizó una GP de ventilación con Tc-99 y de perfusión con Xe-133 a 933 pacientes con sospecha clínica de la enfermedad, elegidos al azar de un total de 1493, y su resultado se clasificó de acuerdo con unos criterios de probabilidad de TEP (Tabla 1). Como prueba de referencia se empleó la arteriografía pulmonar, exploración a la que fueron sometidos 755 de esos pacientes. Se concluyó que el resultado “alta probabilidad” se correspondía en el 88% de los casos con un diagnóstico definitivo de TEP establecido por la arteriografía, y que una GP

“normal” o “casi normal” sólo se encontraba en un 9% de pacientes con TEP (en la actualidad, se acepta que este porcentaje es incluso menor, en torno al 1%). El problema surge cuando se considera que una GP de “alta probabilidad” se observó sólo en el 41% de los casos en los que el TEP se confirmó por arteriografía. Además, el 33% de los casos clasificados como “intermedia probabilidad” y el 12% de los clasificados como “baja probabilidad” se diagnosticaron angiográficamente de TEP. De todo ello se dedujo, a efectos prácticos, que una GP de “alta probabilidad” (figura 1) se podía asumir como diagnóstica y que una GP “normal” descartaba el TEP. En todos los demás casos se haría necesaria la realización de una arteriografía pulmonar. Por si estos problemas fueran pocos, en las situaciones en las que coexisten enfermedades capaces de alterar la ventilación y perfusión pulmonares -ej: EPOC- el porcentaje de GP clasificadas como “intermedia probabilidad” asciende a un 60%<sup>3</sup>. Hull<sup>4</sup> reorientó

### Alta probabilidad

- Mayor o igual a 2 defectos de perfusión segmentarios, de gran tamaño (>75% de un segmento) que no se corresponden con anomalías en la GP de ventilación o en la Rx de tórax, o que son sustancialmente mayores que dichas anomalías.
- Mayor o igual a 2 defectos de perfusión segmentarios de moderado tamaño (>25% y <75%) sin coincidencia con alteraciones de la GP de ventilación o en Rx de tórax + 1 defecto segmentario de gran tamaño sin dicha coincidencia.
- Mayor o igual a 4 defectos de perfusión de moderado tamaño sin anomalías concomitantes en GP de ventilación y Rx tórax.

### Intermedia probabilidad

- No clasificables en el resto de categorías.
- Dificultad para categorizar como alta o baja.

### Baja probabilidad

- Defectos de perfusión no segmentarios.
- Cualquier defecto de perfusión menor que una alteración Rx coincidente.
- Un único defecto de perfusión segmentario de moderado tamaño con Rx normal.
- Defectos de perfusión segmentarios de gran o moderado tamaño que no ocupen más de 4 segmentos en un pulmón ni más de 3 segmentos en un lóbulo con alteraciones concordantes de ventilación en igual o mayor cuantía.
- Mayor que 3 defectos de perfusión pequeños (<25% del segmento) con Rx de tórax normal.

### Muy baja probabilidad

- Menor o igual a 3 defectos de perfusión pequeños, con Rx tórax normal.

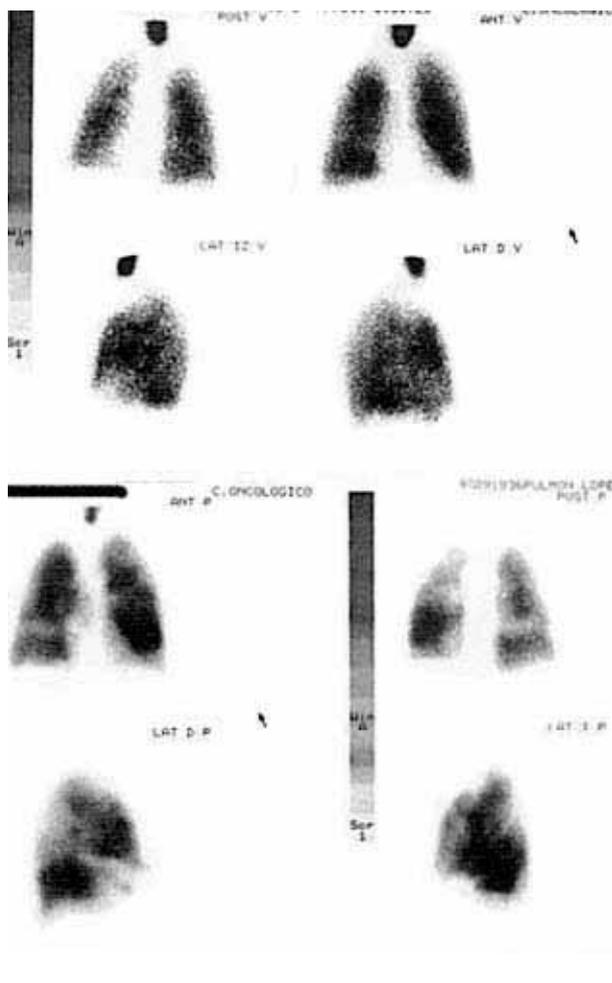
### Normal

- Inexistencia de defectos de perfusión.
- El trazador delimita una silueta pulmonar exactamente igual a la radiológica.

TABLA 1.

esta clasificación desde un punto de vista clínico, más práctico, estableciendo únicamente 3 categorías: normal, probabilidad indeterminada y alta probabilidad.

Debido a estos inconvenientes, surgieron numerosas propuestas que tratan de minimizar las indicaciones de arteriografía a partir de modificaciones en la técnica gammagráfica o en la interpretación de las imágenes. Algunos estudios se centraron en demostrar una alta eficacia diagnóstica de la GP únicamente de perfusión. El más representativo de ellos es el estudio italiano PISA-PED<sup>5</sup> que, combinando los hallazgos de la GP de perfusión con los datos obtenidos por la evaluación clínica, logró restringir la arteriografía a una minoría de casos.



**FIGURA 1.**

Gammagrafía pulmonar en la que se observan defectos de perfusión segmentarios, triangulares, no acompañados de defectos en la ventilación (GP de “alta probabilidad”).

La evaluación gammagráfica propuesta por este estudio varía de la expuesta en el PIOPED en tres aspectos: no se utilizó la GP de ventilación; las imágenes gammagráficas fueron clasificadas de acuerdo con su forma (triangular o no) sin tener en cuenta su número o tamaño; la presencia de anomalías radiológicas concordantes no se tomaba en cuenta al evaluar los defectos de perfusión. Una GP de perfusión positiva tuvo un valor predictivo positivo del 95%, y una prueba negativa tuvo un valor predictivo negativo del 81%, resultados superiores a los obtenidos por el PIOPED. Sin embargo, es preciso advertir que las poblaciones de ambos estudios eran diferentes (en el PISA-PED se informaron como normales el 24% de las exploraciones, lo que contrasta con el 2% de resultados normales en el PIOPED) y también lo fueron los criterios de interpretación.

Otros estudios<sup>6,7</sup> intentaron combinar la GP con la exploración radiológica de las extremidades inferiores, pero los problemas fundamentales de esta prueba (el porcentaje de pacientes con alta probabilidad de TEP que son falsos positivos y el porcentaje -mayor o menor- de estudios no concluyentes) nunca fueron superados. A pesar de ello, los especialistas que se enfrentaban al reto clínico de una sospecha de TEP confiaron durante muchos años en la GP, y el número de indicaciones de la arteriografía pulmonar no creció como cabría esperar.

Podría decirse que los neumólogos han sido más “conservadores” que otros especialistas en situaciones parecidas (por ejemplo, los cardiólogos a la hora de indicar un estudio hemodinámico). En mi opinión personal, este “retraimiento” a la hora de solicitar arteriografías pulmonares se debe a un injustificado temor a sus complicaciones (la morbimortalidad actual es inferior al 1%) y también al hecho de que la arteriografía es laboriosa, no terapéutica y no la lleva a cabo el servicio hospitalario que está a cargo del paciente, algo muy diferente a lo que ocurre con la coronariografía. No fue hasta la implantación generalizada de las TAC helicoidales cuando la GP empezó a perder su preponderancia en el diagnóstico del TEP.

## LLEGADA DE LA ANGIOTAC DE UN ÚNICO CORTE. PRIMEROS ESTUDIOS.

La angio-TAC empezó a ser usada en la estrategia diagnóstica del TEP<sup>8</sup> desde 1992, aunque ya en 1978 se había descrito que era posible observar directamente un émbolo con la tomografía axial computerizada convencional (TAC)<sup>9</sup>. Sin embargo, la TAC convencional requiere tiempos relativamente prolongados de escaneo, lo que provoca la aparición de artefactos respiratorios y de movimiento que limitan considerablemente su utilidad en el diagnóstico del TEP. El desarrollo de la TAC helicoidal ha permitido lograr mayor velocidad de escaneo durante una única contención de la respiración mientras ocurre el pico de opacificación por el material de contraste. Entre sus numerosas ventajas se pueden destacar su rapidez, el hecho de ser una técnica no invasiva y su amplia implantación hospitalaria. Además, la angio-TAC puede ayudar a encontrar diagnósticos alternativos al TEP en un alto porcentaje de casos.

Para el diagnóstico definitivo de un TEP (figura 2) es necesaria la demostración de un émbolo (defecto total o parcial en el llenado por contraste de la arteria, o un impedimento *-cut off-* del relleno distal del vaso). Los defectos de llenado distales, subsegmentarios, deben ser observables en más de una imagen axial y es imprescindible descartar cuidadosamente un artefacto para que la exploración se considere positiva. Signos indirectos como derrame pleural, infiltrados de base pleural, patrón “en mosaico”, etc, no se consideran diag-nósticos por sí mismos.

La TAC de un único corte y la angiografía pulmonar han sido comparadas en numerosos estudios<sup>10-18</sup>. La sensibilidad de la angio-TAC para el diagnóstico de TEP en vasos de cualquier tamaño varía entre el 53% y 100%, y su especificidad se encuentra entre el 75% y 100%. El principal inconveniente de esta técnica es la dificultad para visualizar trombos en el territorio vascular subsegmentario. Un estudio prospectivo, diseñado para evaluar la distribución anatómica de los episodios de TEP en una larga cohorte de pacientes, encontró

una incidencia del 22% de trombos aislados subsegmentarios<sup>19</sup>, pero es necesario precisar que la relevancia clínica de un émbolo distal único no está, ni mucho menos, completamente aclarada.

La concordancia entre expertos a la hora de informar un angio-TAC es buena, concordancia que se mantiene ( $\kappa = 0.80$ ) en el estudio de Ginsberg et al<sup>20</sup>, diseñado para comparar la interpretación que de la prueba hacen médicos residentes con la que firman especialistas expertos en el diagnóstico radiológico de TEP.

Cabe puntualizar que los resultados son similares



**FIGURA 2.** Angio-TAC que demuestra la existencia de defectos de repleción en las ramas principales de las arterias pulmonares.

con la DIVAS<sup>21</sup> (concordancia entre expertos: 82%-93%, menor aún en casos de embolias subsegmentarias). El porcentaje de estudios inconcluyentes (generalmente debidos a artefactos de movimiento o de respiración) es bajo (2-10%) y similar al que ofrece la angiografía pulmonar<sup>22</sup>.

### ESTUDIOS DE COMPARACIÓN ENTRE GP Y ANGIO-TAC.

Los primeros estudios que compararon GP y angio-TAC incluyeron un escaso número de pacientes<sup>23,24</sup>, aunque sus resultados favorecían a esta última. Un meta-análisis publicado por van Beek<sup>25</sup> concluyó que la GP es diagnóstica en el 50% de los casos y que un resultado de alta probabilidad se asocia a TEP demostrado angiográficamente en el 88%. En el 25% de los pacientes con una GP no diagnóstica se demuestra un TEP por arteriografía.

Estos datos coinciden sustancialmente con los publicados por el PIOPED. La sensibilidad y especificidad de la angio-TAC se cifran en el 88% y 92% respectivamente. De esto se deduce que la GP es más sensible que la angio-TAC, mientras que ésta es más específica. Además, la angio-TAC tiene otra ventaja: resulta aplicable en todo tipo de pacientes, incluso en aquellos que sufren procesos pulmonares crónicos.

En un reciente estudio<sup>26</sup>, se comparó la eficacia diagnóstica de la GP y de la angio-TAC realizada con un equipo multi-detector en 94 pacientes con sospecha de TEP (que permite una colimación fina de las imágenes) y se observó que esta exploración era concluyente en un mayor número de casos y que, en las ocasiones en las que había discordancia entre GP y angio-TAC, la arteriografía coincidía con ésta última en el 91% de las veces. Además, la angio-TAC proporcionó un diagnóstico alternativo en el 29% de los pacientes que no tenían un TEP.

### LA APLICABILIDAD CLÍNICA DE LA ANGIO-TAC.

Una investigación muy reciente publicada por el grupo de van Strijen<sup>27</sup> se centró en responder a la

pregunta de si la angio-TAC, como prueba única, es suficiente para confirmar o descartar un TEP. Para ello llevó a cabo un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó a 627 pacientes con sospecha de la enfermedad. En aquellos en los que la GP de perfusión fue normal no se prosiguió con más exploraciones. En los casos en que la GP fue interpretada como de alta probabilidad y la angio-TAC como positiva, se asumió el diagnóstico de TEP. Al resto de los pacientes, se les practicó una GP, una angio-TAC (de un único corte) y una angiografía pulmonar. La prevalencia de la enfermedad en esta población fue del 32%, porcentaje que refleja la práctica clínica habitual. La sensibilidad de la angio-TAC fue 69% y la especificidad 84%. Esta sensibilidad aumentaba hasta el 86% si se consideraban sólo los émbolos que afectaban a vasos segmentarios o de mayor calibre.

Los autores concluyen que la angio-TAC no debe ser empleada como única prueba en el diagnóstico de TEP, ya que ello supone un riesgo importante de obviar embolismos periféricos. Sin embargo, esta exploración se utiliza normalmente dentro de alguna estrategia en la que la probabilidad clínica, la determinación del Dímero D y la ecografía doppler de las extremidades tienen su papel más o menos relevante. En estas situaciones se asume que un angio-TAC positivo debe ser interpretado como diagnóstico de embolia, pero interesa saber qué arriesgamos al no tratar pacientes con un resultado negativo de la exploración (aún reconociendo que muchos TEP subsegmentarios pasarán desapercibidos).

Varios estudios se centraron en la seguridad de no anticoagular a los pacientes con resultado negativo de la TC helicoidal y sospecha clínica de TEP<sup>28-37</sup>. La frecuencia de eventos embólicos durante el seguimiento varió del 0% al 4%. Sin embargo, estos estudios, o bien eran retrospectivos<sup>29,30,32,33</sup>, o bien presentaban sesgos de selección, ya que la prueba sólo se realizaba a pacientes determinados<sup>28,31,34,35</sup>. Además, no se prestaba atención a los posibles diagnósticos alternativos que pudieran explicar la clínica de los pacientes.

Recientemente, dos estudios prospectivos, multicéntricos, encontraron una incidencia a los 3 meses de 1.8%<sup>36</sup> y 0.4%<sup>37</sup> de episodios de TEP en pacientes no anticoagulados, con sospecha clínica de TEP y resultado negativo de la angio-TAC. Sin embargo, en ambos casos se utilizó la ecografía doppler de extremidades inferiores como parte del proceso diagnóstico. Un estudio realizado en nuestro hospital<sup>38</sup> que incluyó a 93 pacientes consecutivos, ingresados por sospecha de TEP, y a los que únicamente se les realizó ecografía si tenían síntomas o signos de trombosis venosa, mostró resultados similares a los artículos reseñados, observándose un 1.1% de episodios tromboembólicos a los 3 meses de seguimiento.

Resultados aún mejores (ningún evento durante el seguimiento) obtuvo el grupo del hospital de La Princesa<sup>39</sup>. Un meta-análisis reciente<sup>40</sup>, cifra el índice de eventos tromboembólicos durante los primeros 3 meses de seguimiento en 1.4% (95% CI, 1.1% a 1.8%) en este mismo contexto clínico.

### PRIMEROS RESULTADOS CON LA ANGIO-TAC MULTICORTE.

Mientras que las TAC de un único corte, de primera generación, son capaces de adquirir una imagen de 3 mm de grosor por segundo, las TAC multicorte pueden de escanear todo el tórax con secciones de 1 mm de espesor durante una única contención de la respiración.

Ello proporciona una mejor resolución espacial y una menor susceptibilidad a la aparición de artefactos, con lo que es posible la evaluación de arterias a nivel subsegmentario<sup>41</sup>. Un estudio reciente<sup>42</sup> empleó angio-TAC multicorte y angiografía pulmonar en 93 pacientes con sospecha de TEP, encontrando una sensibilidad del 100%, una especificidad del 89% y una concordancia (kappa) de 0.71 (para la angiografía lo fue de 0.83). Muchos de los émbolos detectados fueron subsegmentarios y, curiosamente, el problema que plantea esta técnica es la aparición de falsos positivos. Estos resultados son parecidos a los que presenta Revel<sup>43</sup>

(kappa = 0.88), estudio en el que la angio-TAC multicorte detectó TEP en 8 pacientes que únicamente tenían defectos subsegmentarios. En un seguimiento de 3 meses, se encontró una incidencia baja (1.8%) de TEP en los enfermos con resultado negativo y no anticoagulados.

Es posible que el estudio PIOPED II<sup>44</sup>, en marcha en estos momentos, contribuya a aclarar algunos aspectos relevantes acerca de la utilidad de la angio-TAC multicorte: si puede sustituir a la GP y a la angiografía; si es posible su empleo como un test definitivo en GP no diagnósticas; si puede utilizarse definitivamente para diagnosticar (pero no excluir TEP); si puede aplicarse definitivamente para excluir (pero no diagnosticar TEP); si es una prueba definitiva para el diagnóstico de embolias centrales pero necesita de pruebas adicionales para el territorio distal.

### EL FUTURO DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DEL TEP.

Como he comentado anteriormente, la mayor debilidad de la GP convencional reside en el alto número de estudios indeterminados que con ella se obtienen. Para intentar paliar esta dificultad, se han empleado anticuerpos marcados con un radioisótopo y dirigidos contra alguno de los componentes del trombo (por ejemplo el Dímero D) que, sin embargo, debido a la escasa señal que originan en los vasos sanguíneos, daban lugar a imágenes de pobre resolución con GP convencional.

Este inconveniente se intenta subsanar actualmente mediante el uso del SPECT (un método que usa radionúclidos que emiten un único fotón de energía determinada y que permite reconstrucciones transaxiales, coronales y sagitales a partir de la distribución del radionúclido en el organismo), que tiene el potencial de una mayor resolución espacial y de discriminar los defectos de perfusión de origen embólico de aquellos que no lo son (ej: vasoconstricción). Ya se han llevado a cabo estudios experimentales<sup>45</sup> y clínicos<sup>46,47</sup> con resultados alentadores. Como ejemplo representativo, cito el

estudio de Reinartz y cols<sup>47</sup>, que comparó los resultados obtenidos con la GP convencional, con el SPECT y con la angio-TAC multicorte, en un grupo de 83 pacientes con sospecha de TEP y una prevalencia de la enfermedad del 44%. Se hallaron una sensibilidad y especificidad de 0.76/0.85 para la GP, 0.97/0.91 para el SPECT y 0.86/0.98 para la angio-TAC. Estos resultados deberán ser corroborados por estudios multicéntricos y con mayor número de pacientes.

### CONCLUSIONES

En mi opinión, las ventajas e inconvenientes de la GP y de la angio-TAC en el diagnóstico del TEP podrían resumirse de la siguiente forma:

-La GP ve limitada su utilidad diagnóstica por un problema de especificidad (un resultado de “alta probabilidad” se corresponde “sólo” con un 88% de diagnósticos angiográficos) y porque aproximadamente el 50 % de las exploraciones (porcentaje aún mayor en personas con EPOC) no son definitivas. Podría ser útil la GP de perfusión para descartar TEP en pacientes con baja o intermedia probabilidad y valores altos de Dímero D en

plasma siempre que no sufran de algún proceso respiratorio concomitante. La GP de ventilación-perfusión puede ser útil en el diagnóstico de TEP en pacientes con alta probabilidad clínica y sin comorbilidad respiratoria. La GP seguirá siendo útil en pacientes (ej: embarazadas) que no puedan ser sometidos a otros estudios radiológicos.

-La angio-TAC no se debe utilizar como única prueba en el proceso diagnóstico del TEP. Su principal problema es la baja sensibilidad cuando se incluyen pacientes con embolismo periférico. Aún así, la evolución de los pacientes con sospecha de TEP y una angio-TAC negativa es buena (bajo porcentaje de eventos tromboembólicos a los tres meses) aunque no reciban un tratamiento anticoagulante. Hay que aclarar, sin embargo, que los estudios en los que se fundamenta esta afirmación utilizan (en mayor o menor medida) otras pruebas diagnósticas (probabilidad clínica, ecografía-doppler de extremidades inferiores...). Los nuevos TAC multicorte mejorarán sin duda la sensibilidad, pero está por definir todavía su riesgo de falsos positivos en embolismos periféricos, algo que podría dar lugar a anticoagulaciones no indicadas y a morbimortalidad indeseada.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Heran F, Brenot F, Musset D, et al. Diagnostic value of selective digital subtraction angiography in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 (suppl): 186.
2. The PIOPED Investigators. Value of the Ventilation/Perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263: 2753-59.
3. Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992 ; 102 : 17-22.
4. Hull RD, Raskob GE, Hirsch J. Low probability lung scans: a need for change. *Ann Intern Med* 1991; 114: 142-143.
5. 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: 1387-93.

6. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A non-invasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 289-97.
7. Stein PD, Hull RD, Pineo G. Strategy that includes serial non-invasive leg tests for the diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIOPED. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2101-04.
8. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the simple-breath-hold technique -comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-387.
9. Sinner WN. Computed tomographic patterns of pulmonary thromboembolism and infarction. *J Comput Assist Tomogr* 1978; 2: 395-99.
10. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, Merchandise X, Duhamel A. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699-706.
11. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, Kwong JS, Brown MJ. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
12. Kim KI, Müller NL, Mayo JR. The utility of spiral CT in clinically suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1999; 210: 693-697.
13. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Crain MR, Sagar KB, Collier BD. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR* 1995; 1369-1374.
14. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, Stanson AW, Johnson CM, Breen JF, and McKusik MA. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1995; 194: 313-319.
15. van Rossum AB, Pattynama PM, Ton ER, Treurniet FE, Arndt JW, van Eck B, Kieft GJ. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996; 201: 467-470.
16. Drucker EA, Rivitz SM, Shepard JAO, Boiselle PM, Trotman-Dickenson B, Welch TJ, Maus TP, Miller SW, Kaufman JA, Waltman AC, McLoud TC, Athanasoulis CA. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT diagnosis. *Radiology* 1998; 209: 235-241.
17. Garg K, Welsh CH, Feyerabend AJ, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning -correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201-208.
18. Rathbun SW, Raskow GE, Whitselt TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227-232.
19. de Monye W, van Strijen MJ, Huisman MV, Kieft GJ, Pattynama PM. Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Radiology* 2000; 215: 184-188.
20. Ginsberg MS, King V, Panicek DM. Comparison of interpretations of CT angiograms in the evaluation of suspected pulmonary embolism by on-call radiology fellows and subsequently by radiology faculty. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 61-6.
21. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Radiology* 1999; 210: 689-691.
22. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999; 212: 615-36.
23. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699-706.
24. Garg K, Welsh CH, Feyerabend AJ, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201-8.
25. van Beek EJ, Brouwers EM, Song B, et al. Lung scintigraphy and helical computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 87-92.
26. Coche E, Verschuren F, Keyeux A, et al. Diagnosis of acute pulmonary embolism in outpatients: comparison of thin-collimation multi-detector row spiral CT and planar ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 2003; 229: 757-65.
27. van Strijen MJ, De Monye 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 Jan;3(1):17-25.

- 28.-Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD, Ayamian D, Pison C, Blanc F, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1999; 205: 453-458.
29. Garg K, Sieler H, Welsh C, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: Implications for patient treatment. *AJR* 1999; 172: 1627-1631.
30. Lomis NN, Yoon HC, Moran AG, Miller FJ. Clinical outcomes of patients after a negative spiral CT pulmonary arteriogram in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 707-712.
31. Goodman LR, Lipchick RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical angiogram -prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000; 215: 535-542.
32. Swensen SJ, Sheedy PF, Ryu JH, Pickett DD, Schleck CD, Ilstrup DM, Heit JA. Outcomes after withholding anticoagulation from patients with suspected acute pulmonary embolism and negative computed tomographic findings: a cohort study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 130-138.
33. Gottsater A, Berg A, Centergard J, Frennby B, Nirhov N, Nyman M. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? *Eur Radiol* 2001; 11: 65-72.
34. Ost D, Rozenshtein A, Saffran L, Snider A. The negative predictive value of spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scans: *Am J Med* 2001; 110: 16-21.
35. Tillie-Leblond I, Mastora I, Radenne F, Paillard S, Tonnel AB, Remy J, Remy-Jardin M. Risk of pulmonary embolism after a negative spiral CT angiogram in patients with pulmonary disease: 1-year clinical follow-up study. *Radiology* 2002; 223: 461-467.
36. Musset D, Parent F, Meyer G, MaOtre S, Girard P, Leroyer Ch, Revel M-P, Carette M-F, Laurent M, Charbonier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicenter outcome study. *Lancet* 2002; 360:1914-20.
37. van Strijen MJL, de Monyé W, Schiereck J, Kieft GJ, Prins MH, Huisman MV, Pattynama PMT. 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: 307-14.
38. Pérez de Llano LA, Veres A, López M, et al. Safety of withholding anticoagulant therapy in patients who have clinically suspected pulmonary embolism and negative results on helical CT. *Eur Respir J* 2003; Suppl 45. 218s.
39. Frieria A, Olivera MJ, Suarez C, et al. Clinical validity of negative helical computed tomography for clinical suspicion of pulmonary embolism. *Respiration* 2004; 71: 30-36.
40. Moores LK, Jackson WL, Shorr AF, et al. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004; 141: 866-74.
41. Reid JH. Multislice CT pulmonary angiography and CT venography. *Br J radiol* 2004; 77: S39-45.
42. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004; 233: 806-15.
43. Revel MP, Petrover D, Hernigou A, et al. Diagnosing pulmonary embolism with four-detector row helical CT: prospective evaluation of 216 outpatients and inpatients. *Radiology* 2005; 234: 265-73.
44. Gottschalk A; Stein PD; Goodman LR, et al. Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 173-82.
45. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Single photon emission computed tomography of pulmonary emboli and venous thrombi using anti-D-dimer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 May 1;169(9):987-93.
46. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De Coster P, Vander Borgh T. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun*. 2002 Nov;23(11):1107-13.
47. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501-08.