

Valoración diagnóstica clínica y analítica de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores

Antonio-Javier Trujillo-Santos^a, M.^a Dolores García de Lucas^b,
Rafael Ríos-Tamayo^c, Alberto Jiménez-Puente^d
y Juan-Enrique García-Sánchez^b

^aUnidad de Medicina Interna. Área de Medicina. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

^bServicios de Medicina Interna y ^cHematología. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. Córdoba. ^dUnidad de Evaluación. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

FUNDAMENTO: El diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores ha variado en los últimos años. El objetivo del estudio fue analizar la capacidad diagnóstica de la combinación de datos clínicos y epidemiológicos y valores plasmáticos de dímero-D en dicha entidad.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se revisaron los datos epidemiológicos y clínicos (síntomas y signos), antecedentes personales y familiares y valores plasmáticos o positividad del dímero-D correspondientes al momento del ingreso, en las historias clínicas de 108 pacientes a los que se realizó una flebografía ante la sospecha de TVP de miembros inferiores.

RESULTADOS: La flebografía intravenosa fue positiva en 76 casos (70,37%). Mediante regresión logística se obtuvo un modelo predictivo del diagnóstico de TVP que combina datos clínicoepidemiológicos y el valor del dímero-D.

CONCLUSIONES: La combinación de la concentración plasmática del dímero-D y el dolor en el territorio del sistema venoso profundo es útil como aproximación diagnóstica inicial de la TVP de miembros inferiores.

Palabras clave: Trombosis venosa profunda; Dímero-D.

Clinical analytic diagnostic assessment of deep vein thrombosis of lower limbs

BACKGROUND: Diagnosis of deep-vein thrombosis (DVT) of lower limbs has changed in recent years. The objective of our study was to analyze the diagnostic accuracy of a combination of clinical and epidemiological data and the D-Dimer plasma levels in this entity.

PATIENTS AND METHODS: Clinical (symptoms and signs) and epidemiological data, personal and family history, and D-dimer plasma levels or positivity were reviewed, on the admittance, in 108 patients to whom a phlebography was performed due to a suspected DVT.

RESULTS: Phlebography was positive in 76 cases (70.37%). Logistic regression analysis determined a prediction model of the diagnostic of DVT including a combination of both D-dimer plasma levels or positivity and pain along the deep venous involved area.

CONCLUSION: Combination of D-dimer testing and pain along the distribution of the deep venous area is useful as an initial diagnostic approach to the DVT of the lower limbs.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 46-49

Correspondencia: Dr. A.J. Trujillo-Santos.
Unidad de Medicina Interna. Área de Medicina. Hospital Costa del Sol.
Ctra. Nacional 340, km 187. 29600 Marbella. Málaga.
Correo electrónico: trujillo@hcs.es

Recibido el 14-4-1999; aceptado para su publicación el 9-9-1999

La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores es una entidad frecuente, de difícil diagnóstico cuando se atiende exclusivamente a datos clínicos¹. Diferentes estudios^{2,3} han realizado una aproximación diagnóstica probabilística basada en una serie de datos de la historia clínica entre los que destacan los antecedentes personales y familiares del paciente, síntomas y signos clínicos, y presencia de un diagnóstico alternativo. Asimismo, en los últimos años se han desarrollado diversos métodos de diagnóstico biológico, entre los que destaca la determinación plasmática del dímero-D (DD), un indicador de fibrinólisis. Los tests disponibles actualmente pueden cuantificar su concentración plasmática (tests cuantitativos y semicuantitativos) o valorar de forma dicotómica dicha concentración mediante tests cualitativos (valor del DD positivo o negativo según una concentración plasmática que sirve de punto de corte). En general, suelen ser tests con alta sensibilidad y baja especificidad, lo que les permite excluir, más que confirmar, una TVP^{4,5}.

El objetivo del estudio fue valorar si la combinación de los parámetros clínico-epidemiológicos y la positividad y/o la concentración plasmática del DD pueden mejorar la validez diagnóstica de la TVP de miembros inferiores, estableciendo un modelo de predicción útil en el diagnóstico rápido de esta entidad.

Pacientes y métodos

Ámbito

El estudio se realizó en el Hospital Comarcal Valle de los Pedroches (Pozoblanco, Córdoba).

Población del estudio

Entre 1994 y 1997 fueron atendidos en el servicio de urgencias 120 pacientes con diagnóstico de sospecha clínica de TVP de miembros inferiores. Se excluyeron del estudio los pacientes con tratamiento anticoagulante (n = 2), con antecedentes de TVP del miembro afectado (n = 3) o de tromboembolismo pulmonar (n = 1), a los que no se pudo realizar la flebografía por imposibilidad de canalizar una vía veno-

TABLA 1

Características de los pacientes con diagnóstico de sospecha de trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores, de acuerdo al diagnóstico final mediante flebografía

| | Diagnóstico TVP confirmado (n = 76) | Diagnóstico TVP no confirmado (n = 32) | p (IC del 95%) |
|--|-------------------------------------|--|----------------|
| Edad, años (DE) | 66,04 (12,47) | 63,03 (14,20) | 0,28 |
| Sexo (% varones) | 51,3 | 59,4 | 0,44 |
| Características clínicas (% pacientes) | | | |
| Aumento de perímetro del miembro | 77,6 | 78,1 | 0,95 |
| Aumento de temperatura local | 83,3 | 76,7 | 0,45 |
| Cordón venoso | 90,2 | 96,7 | 0,27 |
| Dilatación venosa superficial | 97,4 | 93,8 | 0,36 |
| Dolor en gemelos | 80,7 | 60 | 0,04 |
| Dolor en territorio del sistema venoso profundo | 89,5 | 62,5 | (0,40-32,51) |
| Edema | 57,9 | 50 | 0,001 |
| Empastamiento cutáneo | 34,4 | 26,7 | (8,84-35,31) |
| Eritema | 50 | 53,1 | 0,45 |
| Signo de Homans positivo | 50,7 | 31,3 | 0,46 |
| Datos analíticos | | | |
| Dímero-D (mg/l: media [DE])* | 4,84 (4,58) | 1,91 (4,84) | 0,77 |
| Dímero-D positivo (> 5 mg/l) (% pacientes) | 95,83 | 66,67 | 0,07 |
| Dímero-D positivo (> 1 mg/l) (% pacientes) | 79,17 | 30,0 | (1,37-4,50) |
| Antecedentes (% pacientes) | | | |
| Antecedentes familiares de TVP | 5,6 | 0 | 0,002 |
| Cirugía mayor previa | 17,1 | 21,9 | (11,68-35,23) |
| Hospitalización previa | 32,9 | 35,5 | < 0,0001 |
| Inmovilización o paresia del miembro inferior afectado | 50 | 45,2 | (30,27-59,92) |
| Neoplasia | 9,2 | 9,4 | 0,81 |
| Encamamiento superior a 3 días | 32,9 | 28,1 | 0,56 |
| Traumatismo local | 14,7 | 3,3 | 0,80 |

Comparaciones mediante test de la t de Student, 2 colas y test de la χ^2 /test exacto de Fisher; se presentan intervalos de confianza de diferencias significativas, con $p < 0,05$; *dímero-D cuantificado mediante las marcas de clase de cada uno de los intervalos de estimación semicuantitativa colorimétrica del test NycoCard.

sa dorsal del pie (n = 1) y a los que se realizó ésta tras más de 48 h del ingreso (n = 5). Con ello, la muestra analizada ascendió a 108 pacientes, a todos los cuales se realizó una flebografía, considerada prueba diagnóstica de referencia de la TVP.

Diseño

Estudio observacional transversal sobre el valor de distintas variables en el diagnóstico de TVP en pacientes con sospecha clínica. El tamaño muestral se calculó para poder explorar modelos de regresión logística hasta con 11 variables predictivas.

TABLA 2

Modelo de regresión logística sobre variables predictivas del diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores confirmado mediante flebografía, en pacientes con sospecha clínica

| | Coefficiente B | Odds ratio (IC del 95%) | p |
|---|----------------|-------------------------|--------|
| Dímero-D | 2,68 | 14,54 (3,46-61,11) | 0,0003 |
| Dolor en territorio del sistema venoso profundo | 1,67 | 5,31 (1,69-16,57) | 0,004 |
| Constante | -2,71 | | 0,002 |

Método paso a paso, hacia adelante; $-2 \log likelihood = 100,58$; χ^2 del modelo = 22,99; grados de libertad = 2; $p < 0,0001$; χ^2 de Hosmer-Lemeshow = 0,005; grados de libertad = 1; $p = 0,94$; dímero-D medido como variable cualitativa con punto de corte en 0,5 mg/l.

Confirmación del diagnóstico

La variable dependiente estudiada fue el diagnóstico de TVP mediante flebografía del miembro inferior afectado según el método de Rabinov y Paulin⁶. Sólo se consideraron diagnósticas las flebografías con signo directo de TVP: defecto de repleción persistente en dos proyecciones radiográficas.

Variables predictivas estudiadas

Se recogieron diferentes datos clínicos y epidemiológicos relacionados en la bibliografía con el diagnóstico de TVP:

1. Edad y sexo.
2. Factores de riesgo de TVP: diagnóstico previo de neoplasia, antecedente de paresia o inmovilización del miembro afectado, encamamiento superior a 3 días de duración, historia familiar de TVP, antecedente de traumatismo en la zona afectada, cirugía mayor u hospitalización en los últimos 30 días.
3. Datos de la exploración física en las primeras 24 h del ingreso: aumento de perímetro del miembro, dolor en el territorio del sistema venoso profundo, edema, dilatación venosa superficial no varicosa, empastamiento cutáneo, cordón venoso palpable, eritema, aumento de la temperatura en la zona afectada, dolor causado por la compresión activa gemelar y signo de Homans (dolor en la región gemelar suscitado por la dorsiflexión forzada del pie).
4. Dímero-D. Se determinó su concentración plasmática dentro de las primeras 24 h de la valoración inicial del paciente y se cuantificó mediante el test de inmunofiltración NycoCard (Nycomed, Reino Unido) que establece como positivos los valores superiores a 0,5 mg/l, con una estimación semicuantitativa colorimétrica con rangos de < 0,5, 0,5-1, 1-2, 2-4, 4-8 y > 8 mg/l. En el análisis bivariado se analizó el DD como variable cualitativa, con dos puntos de corte, en 0,5 y 1 mg/l, y como variable cuantitativa, mediante las

marcas de clase de cada uno de los intervalos de estimación, a saber: 0,25, 0,75, 1,5, 3, 6 y 12 mg/l (este último correspondiente al intervalo mg/l, asignado en consonancia con la progresión de los intervalos anteriores). No se consideraron las determinaciones del DD realizadas tras más de 24 h del ingreso, pues el encamamiento prolongado puede provocar resultados falsos positivos. No se registró ningún caso de antecedentes de traumatismo, hiperbilirrubinemia y otras entidades que pudieran interferir con su determinación (tromboembolismo arterial, accidente cerebrovascular agudo, infarto agudo de miocardio, sepsis, coagulación intravascular diseminada, crisis falciforme y preeclampsia).

Análisis estadístico

Las comparaciones bivariadas se realizaron mediante el test de la t de Student para variables cuantitativas, y el de la χ^2 o test exacto de Fisher para variables cualitativas. El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística, método paso a paso hacia adelante, con p de entrada 0,05 y p de salida 0,10. Se exploraron diversos modelos de predicción diagnóstica mediante la combinación de datos clínicoepidemiológicos y resultado del DD expresado de forma cualitativa con dos umbrales de corte: 0,5 y 1 mg/l. A su vez, se exploraron diversas probabilidades como puntos de corte de valores predichos por el modelo. El diagnóstico del modelo se realizó eliminando los casos con distancia de Cook superior a 0,2. Los análisis estadísticos se realizaron mediante los programas SPSS y Epi Info.

Resultados

Se estudiaron un total de 108 pacientes, 58 varones (53,7%), con una media (desviación estándar [DE]) de 65,1 años (13,02). La flebografía intravenosa fue positiva en 76 casos (70,4%). En la **tabla 1** se reflejan los resultados de la anamnesis y la exploración física, en función del resultado de la flebografía. Los pacientes con diagnóstico de TVP confirmado tuvieron con más frecuencia dolor en gemelos, 80,7 frente a 60% de aquellos sin confirmación diagnóstica ($p = 0,04$; IC 95%, 0,4-32,5), y dolor en el territorio del sistema venoso profundo, 89,5 frente al 62,5%, respectivamente ($p = 0,001$; IC 95%, 8,8-35,3).

El DD medido como variable cuantitativa fue más alto en el grupo de diagnóstico confirmado: 4,84 frente a 1,91 mg/l ($p = 0,0001$; IC 95%, 1,37-4,5).

El DD medido como variable cualitativa fue positivo en el 95,8% de pacientes con diagnóstico definitivo de TVP y en el 66,7% de aquellos sin confirmación diagnóstica, para el punto de corte en 0,5 mg/l ($p = 0,0002$; IC 95%, 11,7-35,2), y en el 79,2 y 30%, respectivamente, para el punto de corte en 1 mg/l ($p = 0,0001$; IC 95%, 30,3-59,9). La sensibilidad del DD se sitúa en el 95,8 y 79,2% para los puntos de corte en 0,5 y 1 mg/l, y la especificidad en 33,3 y 70%, respectivamente.

La **tabla 2** presenta el modelo final construido mediante regresión logística, que incluye dos variables: el DD medido como variable cualitativa con el punto de corte en 0,5 mg/l (*odds ratio* [OR] = 14,54; $p = 0,0003$; IC 95%, 3,46-61,11) y el dolor en territorio del sistema venoso

profundo (OR = 5,31; $p = 0,004$; IC 95%, 1,69-16,57). El porcentaje de pares concordantes entre respuestas observadas y predichas por el modelo con punto de corte en la probabilidad de 0,5 alcanzó el 77,5%, con sensibilidad del 84,7%, especificidad del 60%, valor predictivo (VP) del test positivo 74,4% y VP del test negativo 60%. Se exploraron otras probabilidades como puntos de corte de valores predichos, sin que se consiguiera una mejora del modelo. La eliminación de valores influyentes no alteró las pendientes ni la significación del modelo.

Discusión

La TVP de miembros inferiores es una enfermedad frecuente, con una incidencia anual de 48 casos por 100.000 habitantes en los Estados Unidos y un aumento exponencial con la edad⁷. Su diagnóstico certero es importante por diferentes razones: los pacientes no diagnosticados, y por ende no tratados, pueden padecer un embolismo pulmonar (episodio que presenta un 5% de mortalidad)⁸, el tratamiento anticoagulante instaurado no está exento de complicaciones (hasta un 5% de hemorragias mayores)⁹ y, sobre todo, su diagnóstico exclusivamente clínico adolece de una baja capacidad predictiva. En un intento por mejorar ésta, diversos autores han combinado los síntomas y signos clínicos en busca de una regla de predicción clínica más útil. Así, Landefeld et al⁹ estudiaron de forma retrospectiva 354 pacientes ambulatorios y hospitalizados, y establecieron un modelo mediante regresión logística en el que la presencia de dos de cinco datos clínicos predecía el diagnóstico de TVP con una seguridad del 46%, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 20%. Estos resultados fueron similares a los comunicados por tres estudios previos realizados de forma prospectiva con pacientes ambulatorios¹⁰⁻¹². En la misma línea Wells et al^{2,3} desarrollaron un modelo clínico que clasificaba a los pacientes en grupos de probabilidad alta, moderada y baja de padecer TVP, y lo combinaron con los resultados de la ecografía y de la pletismografía por impedancia, respectivamente, lo que les permitió proponer una estrategia diagnóstica que evitaría realizar ecografías o pletismografías seriadas, así como flebografías, la prueba de referencia, una exploración compleja, cara y no exenta de riesgos a la que se aproxima en características diagnósticas la ecografía venosa. De entre todos los datos recogidos en la anamnesis y la exploración física de nuestro estudio, el único que mejoraba el modelo predictivo era la presencia de dolor en territorio del sistema venoso profundo de miembros inferiores.

En los últimos años se han propuesto diversas determinaciones analíticas que pretenden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa, entre las que destaca el DD, un producto de la fibrinólisis inducida por la plasmina, que puede ser determinado mediante diferentes técnicas y cuya positividad, en el sentido de presentar una concentración plasmática superior a un umbral propuesto *a priori*, apoyaría el diagnóstico de TVP. Su determinación mediante enzimo-inmunoanálisis (ELISA) destaca por tener un alto valor predictivo negativo (83-95%) y una alta sensibilidad (83-98%), con bajo valor predictivo positivo (54-60%) y baja especificidad (38-68%), además de ser más compleja, costosa y no disponible para la valoración urgente de los pacientes⁵. El test de inmunofiltración tipo NycoCard tiene similares características diagnósticas que el ELISA, pero es más barato, sencillo y rápido (tras la separación del plasma por centrifugación en 15 min, se completa el test en menos de 3 min), lo que le permite ser un test útil en la valoración urgente de los pacientes¹³⁻¹⁵. En nuestra serie, la capacidad diagnóstica de la determinación del DD presenta unos valores similares a los recogidos en la bibliografía¹³⁻¹⁵. Además, la concentración plasmática del DD, estimada a través de la escala semicuantitativa, es superior en los pacientes con diagnóstico de TVP confirmado, dato éste no referido anteriormente en la bibliografía.

En nuestro estudio, el DD con el punto de corte en 0,5 mg/l presentó una sensibilidad muy alta (95,8%) en el diagnóstico de TVP, pero su especificidad alcanzó sólo el 33,3%. El punto de corte en 1 mg/l presentó una sensibilidad menor (79,2%) y una especificidad muy superior (70%). Por último, el modelo que incluía el DD con el punto de corte en 0,5 mg/l y la presencia de dolor en el territorio del sistema venoso profundo fue el seleccionado al considerarse prioritaria la sensibilidad del test (84,7%), superior a la del DD con punto de corte en 1 mg/l de forma aislada, frente a la especificidad (60%).

En general, todas las características de la determinación de la concentración plasmática de DD indican que su utilidad diagnóstica estriba no solo en su capacidad de excluir sino también de apoyar el diagnóstico de TVP. Algunos autores¹⁶ han infravalorado la utilidad de la determinación del DD en este sentido, indicando que la falta de estandarización dificulta la extrapolación de los resultados entre los diferentes tests e incluso, dentro de la misma técnica, entre diferentes fabricantes. Asimismo, es conocido que el poder predictivo de un test diagnóstico depende no sólo de la exactitud del mis-

mo sino también de la probabilidad pre-test de padecer la enfermedad^{17,18}, hecho que resalta la importancia fundamental de la información clínicoepidemiológica en el procedimiento diagnóstico de la TVP.

Nuestro estudio aporta la novedad de combinar los datos recogidos mediante la anamnesis y la exploración física de los pacientes con sospecha de padecer una TVP con la determinación cualitativa y semicuantitativa de la concentración plasmática del DD, y su comparación con la prueba diagnóstica de referencia, la flebografía. Establece un modelo predictivo que permite una aproximación diagnóstica rápida, sencilla y barata. Además, este modelo podría ser generalizable a todos los pacientes con TVP, dado que toma como muestra a aquellos que acuden a un servicio de urgencias hospitalario con ese diagnóstico como motivo principal de consulta. La aplicación de este modelo aumentaría la capacidad diagnóstica clínica desde el momento en que es capaz de diagnosticar correctamente casi el 80% de las TVP. Como limitaciones del estudio, a diferencia de algunos estudios anteriores^{3,18}, su carácter retrospectivo podría limitar la calidad de la información clínica recogida. Aun así, y de acuerdo con Becker et al¹⁶, la realización de un estudio prospectivo permitiría situar correctamente la determinación de DD dentro del algoritmo diagnóstico de las TVP y, además, podría valorar las consecuencias de esa aproximación mediante un estudio de coste-efectividad¹⁹.

Agradecimiento

Agradecemos la labor logística y de secretariado realizada por nuestra administrativa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Valle de los Pedroches, Mercedes Mudarra Montemolín, y a Emilio Perea Milla, de la Unidad de Investigación del Hospital Costa del Sol, por sus sugerencias metodológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 1998; 279: 1094-1099.
2. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray I et al. Value of assessment of pre-test probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-1798.
3. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AWA, Foster G, Kearon C et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. J Intern Med 1998; 243: 15-23.
4. Bounameaux H, Cirafici P, De Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet 1991; 337: 196-200.

5. Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemostas* 1994; 71: 1-6.
6. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104: 134-144.
7. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RI, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
8. Hirsh J, Raschke R, Warkentin T. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1999; 108: S258-S275.
9. Landefeld CS, McGuire E, Cohen A. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basis for quantifying clinical judgement. *Am J Med* 1990; 88: 382-388.
10. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis, I: the interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20: 219-223.
11. O'Donnell T, Abbott W, Athanasoulis C, Millan V, Callow A. Diagnosis of deep venous thrombosis in the outpatient by venography. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 69-74.
12. Molloy W, English J, O'Dwyer R, O'Connell J. Clinical findings in the diagnosis of proximal deep venous thrombosis. *Ir Med J* 1982; 75: 119-120.
13. Dale S, Gogstad GO, Brosstad F, Godal HC, Holtun J, Mork E et al. Comparison of three D-dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, latex and anticoagulation immunofiltration assay (Nycocard D-Dimer). *Thromb Haemostas* 1994; 71: 270-274.
14. Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Fortunato G, Grauso F et al. Comparison of new rapid methods for D-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrin* 1997; 8: 296-302.
15. Elias A, Aptel I, Huc B, Chale JJ, Nguyen F, Cambus JP et al. D-Dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemostas* 1996; 76: 518-522.
16. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-Dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 1996; 156: 939-946.
17. Wheeler HB, Hirsh J, Wells P, Anderson FA. Diagnostic tests for deep vein thrombosis. Clinical usefulness depends on probability of disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1921-1928.
18. Wells P, Hirsh J, Anderson D, Lensing A, Foster G, Kearon C. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-1330.
19. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.