

ORIGINAL

Análisis de la utilización del dímero D en urgencias: ajuste por edad, uso inapropiado y predicción de extensión y gravedad de la embolia pulmonar

Javier Berraondo Fraile¹, Gustavo Juan Samper², Estrella Fernández-Fabrellas¹, Izumi Konishi², Ana López Vazquez¹, Ana Bediaga Collado³, Mercedes Ramón Capilla¹

Objetivos. Valorar la mejora de la precisión diagnóstica del dímero D (DD) al ajustar por la edad aplicando la fórmula publicada por Douma *et al.*, así como evaluar la adecuación de la solicitud del DD a la sospecha clínica y relacionar sus valores con la extensión y gravedad de la embolia pulmonar.

Método. Estudio observacional, retrospectivo que incluye 1.833 pacientes atendidos en el servicio de urgencias de nuestro hospital a lo largo de 1 año, a los que se solicitó determinación del DD. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de su valor utilizando el punto de corte de nuestro centro (250 µg/mL) y ajustado por edad (fórmula de Douma *et al.* modificada) y se correlacionó con la extensión y gravedad de la embolia pulmonar cuando la hubo.

Resultados. El ajuste por edad del valor de DD supone aumentar la proporción de casos verdaderos negativos, la especificidad y el valor predictivo positivo de esta determinación. Se encuentra una correlación significativa entre el valor del DD con la extensión de la embolia pulmonar ($r = 0,41$, $p < 0,05$) pero no con la gravedad clínica del episodio.

Conclusiones. El ajuste del DD por la edad mejora la precisión diagnóstica de la embolia pulmonar, aunque, en nuestro entorno, su sospecha no se establece siguiendo las guías recomendadas. El valor del DD se relaciona con la extensión pero no con la gravedad de la embolia pulmonar.

Palabras clave: Dímero D. Embolia pulmonar. Urgencias.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Neumología, Consorcio Hospital General de Valencia, España.

²Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España.

³Servicio de Análisis Clínicos, Consorcio Hospital General de Valencia, España.

Autor para correspondencia:

Javier Berraondo Fraile
Servicio de Neumología
Hospital General de Valencia
Avda Tres Cruces, 2
46014 Valencia, España

Correo electrónico:

berraondo_@hotmail.com

Información del artículo:

Recibido: 12-11-2015

Aceptado: 17-2-2015

Online: 18-5-2016

D-dimer testing in the emergency department: age adjustment, inappropriate use, and ability to predict the extension and severity of pulmonary embolism

Objectives. To evaluate whether using D-dimer test results adjusted for age according to the formula proposed by Douma *et al.* improves diagnostic accuracy; to assess the appropriateness of ordering D-dimer tests on clinical suspicion of pulmonary embolism; and to explore the association of test results with the extension and severity of the embolism.

Methods. Retrospective observational study of 1833 cases in which D-dimer testing was ordered for patients in our hospital's emergency department in the course of a year. We calculated sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values using our hospital's D-dimer cutoff of 250 µg/mL adjusted for age with a modification of Douma *et al.*'s formula. When information about pulmonary embolism extension and severity was on record, we assessed the correlation with test results.

Results. Adjusting D-dimer level for age increased the number of true negatives and the specificity and positive predictive value of the test. D-dimer level correlated significantly with the extension of pulmonary embolism ($r=0.41$, $P<.05$) but not with clinical severity.

Conclusions. Adjusting the D-dimer test result by age improves accuracy in the diagnosis of pulmonary embolism, even though clinical suspicion in Spain does not follow guideline recommendations. Our findings suggest that D-dimer level correlates with the extension but not the severity of pulmonary embolism.

Keywords: D-dimer. Pulmonary embolism. Emergency department.

Introducción

El dímero D (DD) es el producto final de la degradación de la fibrina y su determinación en plasma se ha establecido como una prueba simple que forma parte de los algoritmos diagnósticos para excluir el embolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda

(TVP)¹. Su valor predictivo negativo (VPN) es alto y un valor normal en plasma hace poco probable el diagnóstico de EP o TVP¹. Por otra parte, también se produce fibrina y con ello concentraciones elevadas de DD en el cáncer, en situaciones de inflamación, sangrado, traumatismos, cirugía y necrosis. Por ello, un DD elevado no sirve para confirmar el diagnóstico de la enfermedad

tromboembólica. A pesar de tener un claro papel en los algoritmos diagnósticos, su utilización en urgencias y en pacientes ingresados no es uniforme²⁻⁴. Además, las concentraciones normales de DD aumentan con la edad^{5,6}, lo que lleva a un aumento de los falsos positivos, principalmente en los pacientes ancianos con sospecha de EP o TVP. De hecho, en la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁷ se hace referencia a distintas publicaciones recientes al respecto, como es el caso de la fórmula propuesta por Douma *et al.*⁵, para ajustar el valor de normalidad del DD en función de la edad [en mayores de 50 años (edad en años x 10 µg/L), cuando la determinación del DD se realiza mediante método ELISA], lo que supone aumentar la especificidad de forma significativa sin perder sensibilidad⁷.

Monyé *et al.*⁸, relacionan las cifras plasmáticas de DD con la localización y extensión del EP, y su sensibilidad como prueba varía según la localización y extensión del trombo, siendo del 93% para los embolismos segmentarios o mayores, pero solo del 50% para los subsegmentarios, aunque no está totalmente establecido cuál sería su significado clínico⁹. En cuanto a la capacidad predictora de gravedad, los valores elevados de DD se han asociado a un aumento de mortalidad a corto plazo^{9,10}, mientras que cifras por debajo de 1.500 ng/mL tienen un alto valor predictivo negativo de mortalidad a los 3 meses¹¹.

Los objetivos de este estudio son evaluar la propuesta de Douma *et al.* de ajustar los valores normales de DD a la edad en pacientes mayores de 50 años, utilizando el método de determinación de DD del Servicio de Análisis Clínicos del Consorcio Hospital General de Valencia. También se analiza la utilización de la determinación de los valores de DD en el servicio de urgencias (SU) y, por último, relacionar estas cifras de DD con la extensión y gravedad del EP.

Método

Se ha realizado un estudio observacional y retrospectivo con el análisis de las determinaciones de DD realizadas durante el año 2011 en el SU de nuestro centro. Se trata del SU de adultos de un hospital universitario de tercer nivel con una media de 257 urgencias diarias atendidas en el área de medicina general. Se revisó la historia clínica electrónica (HCE) de la asistencia a urgencias, recogiendo datos sociodemográficos, clínicos y analíticos del episodio asistencial que motivó el análisis. El DD se determinó a través de un inmunoensayo turbidimétrico (ACL-TOP 500® CTS WERFEN; kit HemosLTm D-Dimer), el cual, al mezclar el plasma del paciente con el reactivo de látex y el tampón reactivo, produce una aglutinación de partículas de forma directamente proporcional a la concentración de DD contenido en el plasma. Estos agregados son atravesados por un haz de luz a una determinada longitud de onda, que es atenuada por los agregados, pudiendo así cuantificarse el valor de DD. Esta técnica tiene una sensibilidad

(S) del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100% tanto para una probabilidad pre-test alta como intermedia-baja, según se recoge en la ficha técnica. Con este método, el límite superior de normalidad es de 250 ng/mL unidades de DD (UD-D) que equivalen a 500 ng/mL de unidades equivalentes de fibrinógeno (UEF), que son las unidades utilizadas por el ELISA del método VIDAS (1 UD-D ~ 2 UEF) utilizado para establecer la fórmula de Douma *et al.*⁵.

Cada paciente se estratificó retrospectivamente según la probabilidad clínica de EP, utilizando la escala de Wells¹² y la puntuación modificada de Ginebra¹³, en probabilidad baja, intermedia y alta con los datos obtenidos de la HCE. El valor de DD utilizado para considerar la prueba como positiva o negativa fue de 250 ng/mL en menores de 50 años. En mayores de 50 años se estudió la S, especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y VPN del valor estándar de normalidad y el corregido según la propuesta de Douma *et al.*⁵. Debido a la diferencia de unidades utilizadas para determinar el DD en nuestro centro (UD-D) y las utilizadas por Douma (UEF), ha sido preciso ajustar su fórmula, quedando por tanto: [edad x 5 µg/L].

Se estableció *a priori* que se catalogarían como pacientes con sospecha clínica de EP a aquellos que al revisar la HCE se describiera en la anamnesis al menos uno de los siguientes síntomas: disnea no explicada por otra causa, dolor torácico o pleurítico de causa no filiada, hemoptisis, síncope de causa desconocida o sintomatología compatible con TVP¹.

El diagnóstico de EP se estableció por: a) angiografía computarizada (angioTC) helicoidal, o b) gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión. El diagnóstico de EP se excluyó si: a) el valor de DD era inferior a 250 ng/mL y probabilidad baja; b) gammagrafía de ventilación/perfusión normal, o c) angioTC de tórax normal.

Los pacientes con EP se estratificaron retrospectivamente por la extensión basada en la angioTC en función de la arteria pulmonar en la que se sitúe el trombo más proximal (valorada por dos radiólogos expertos) en: central (tronco de la arteria pulmonar, arteria pulmonar principal derecha o izquierda), lobar (afectación de arterias lobares) o segmentario (arterias segmentarias). Los pacientes en los que no se pudo realizar una angioTC y se diagnosticaron por gammagrafía pulmonar no entraron en esta fase del estudio.

La gravedad se estableció, también retrospectivamente, en relación a la mortalidad a corto plazo y en base a la forma clínica de presentación del EP, en 3 grupos: alto riesgo de mortalidad (*shock* o hipotensión mantenida); riesgo intermedio de mortalidad (disfunción ventricular derecha o marcadores de daño miocárdico); y de riesgo bajo (ausencia de los signos previos)¹.

Aquellos pacientes con sospecha clínica de EP, DD elevado y sin EP ni TVP en el momento de la valoración en urgencias, se revisó de forma sistemática la HCE hasta transcurrido un año desde la asistencia en urgencias por si presentaban EP o TVP posteriormente.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba ji al cuadrado, el test T para muestras independientes y el test ANOVA en función de las variables a analizar. Se estudió la correlación entre el DD y la edad mediante el test de correlación de Pearson. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN aplicando el punto de corte predeterminado por el laboratorio del hospital y el ajustado por edad en los mayores de 50 años. La correlación entre concentración de DD y localización/extensión y gravedad se analizó en los pacientes con EP usando un test no paramétrico de Kruskal-Wallis para variables continuas. El valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia a fecha 30 de mayo de 2013.

Resultados

A lo largo del año 2011 se realizaron 1.833 determinaciones de DD solicitadas desde el SU. Se detectaron 361 casos con DD negativo (Tabla 1). Estos datos permiten estimar la S, E, VPP, VPN y la razón de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-) de la técnica: $S=100\%$; $E = 20,4\%$; $VPP = 4,5\%$; $VPN = 100\%$; $RV+ = 1,26$; $RV- = 0,00$. Cuando se aplicó la corrección del valor de normalidad según la edad, el número de pacientes con DD normal ascendió a 583 (Tabla 2), por lo que los valores de S, E, VPP y VPN y las RV variaron: $S = 100\%$; $E = 33,0\%$; $VPP = 5,3\%$; $VPN = 100\%$; $RV+ = 1,49$; $RV- = 0,00$ (Tabla 3). Por lo tanto, el ajuste del rango normal del DD en función de la edad supone un aumento en 222 el número de casos con determinación negativa de DD, lo que significa un aumento de la proporción de verdaderos negativos del 12,1% (IC95%: 10,6%-13,6%).

Tanto en el grupo de pacientes con DD normal, según rango de laboratorio (361), como en el de norma-

Tabla 1. Distribución de los pacientes utilizando el rango de normalidad habitual de dímero D

	Tromboembolia pulmonar		Total
	No	Sí	
Dímero D elevado			
No	361 (100%)	0 (0%)	361 (100%)
Sí	1.406 (95,5%)	66 (4,5%)	1.472 (100%)
Total	1.767	66	1.833

Tabla 2. Distribución de los pacientes utilizando el valor ajustado por edad

	Tromboembolia pulmonar		Total
	No	Sí	
Dímero D elevado			
No	583 (100%)	0 (0%)	583 (100%)
Sí	1.184 (94,7%)	66 (5,3%)	1.250 (100%)
Total	1.767	66	1.833

lidad ajustada por edad utilizando la equivalencia de la fórmula de Douma *et al.* (583), no se pudo demostrar ningún caso de EP con pruebas de imagen, y en los que estas no se realizaron por considerarlas innecesarias, constatamos, tras 1 año de seguimiento, que no se había producido ningún episodio de EP o de TVP.

De entre las 1.833 determinaciones de DD, al revisar la HCE, únicamente 616 pacientes (33,5%) presentaban algún dato clínico sospechoso de EP según se había definido *a priori*. Solo en 66 casos (3,6%) se pudo establecer fidedignamente el diagnóstico de EP (Tabla 4).

El valor medio de DD fue más alto en los pacientes que tuvieron EP 2.831 (1.814 mg/mL) que en el resto 838 (1.077 mg/mL) ($p < 0,001$). Entre los pacientes con sospecha clínica de EP, la distribución de la probabilidad

Tabla 3. Comparativa de los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa utilizando el rango de normalidad habitual de dímero D y el valor de corte de dímero D ajustado por edad

	Valor habitual dímero D	Valor ajustado por edad
Sensibilidad	100%	100%
Especificidad	20,4%	33,0%
Valor predictivo positivo	4,5%	5,3%
Valor predictivo negativo	100%	100%
Razón de verosimilitud positiva	1,26	1,49
Razón de verosimilitud negativa	0,00	0,00

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes con determinación de dímero D en plasma

	n (%)
Número total de pacientes	1.833
Edad [media (DE)] (en años)	72 (16)
Sexo:	
Hombres	933 (50,9)
Mujeres	900 (49,1)
Sospecha clínica EP	
No	1.217 (66,5)
Sí	616 (33,5)
Escala de Wells*	
Baja	181 (29,4)
Intermedia	398 (64,7)
Alta	37 (5,9)
Escala de Ginebra*	
Baja	181 (29,4)
Intermedia	435 (70,6)
Alta	0 (0)
Diagnóstico de EP [§]	
Sí	66 (3,6)
No	550 (30)
Escala de Wells de EP [†]	
Baja	10 (15,2)
Intermedia	36 (54,5)
Alta	20 (30,3)
Escala de Ginebra de EP [†]	
Baja	16 (24,2)
Intermedia	50 (75,8)
Alta	0 (0)

EP: Embolia pulmonar. *Las escalas de Wells y Ginebra modificada se aplicaron de forma retrospectiva a los pacientes con sospecha clínica de EP. [§]En todos los casos el diagnóstico fue realizado por angiotomografía computarizada. Los porcentajes son referidos al total de determinaciones. [†]Puntuación obtenida por los 66 pacientes con diagnóstico confirmado de EP en las escalas de Wells y Ginebra modificada.

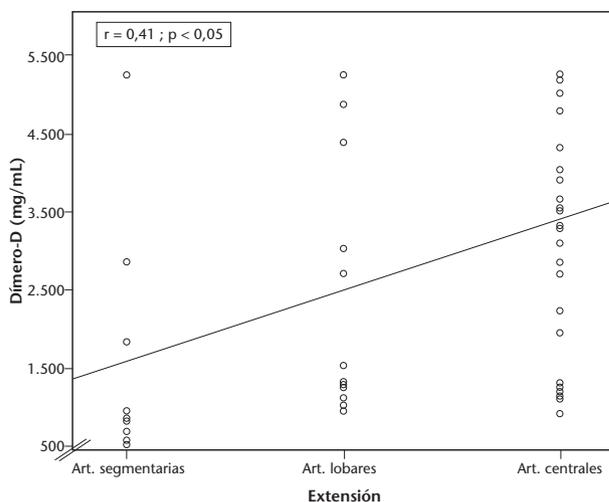


Figura 1. Representación gráfica de la relación entre el valor del dímero D y la extensión de la embolia pulmonar. Art.: arterias.

de EP medida retrospectivamente por la escala de Wells fue 29,4% con baja probabilidad; 64,7% con probabilidad intermedia y 5,9% con alta probabilidad de EP. Al realizar esta valoración utilizando la escala de Ginebra modificada, la distribución fue 29,4% con baja probabilidad, 70,6% con probabilidad intermedia y ningún caso con alta probabilidad (Tabla 4).

Para esta parte del estudio se seleccionaron los 66 pacientes con EP, todos ellos diagnosticados por angioTC. Con dicha técnica se pudo demostrar una afectación central en 38 pacientes (57,6%), lobar en 15 casos (22,7%), y afectación segmentaria en 13 (19,7%).

Los valores medios del DD en relación con la localización/extensión fueron: 3.475 (DE: 1.681 mg/dL) en el caso de localización central; 2.155 (DE: 1.518 mg/dL) en lobar, y 1.727 (DE: 1.796 mg/dL) en afectación segmentaria, encontrándose una correlación estadísticamente significativa entre el valor del DD y la extensión ($r = 0,41$; $p < 0,05$) (Figura 1).

En cuanto a la correlación entre el valor del DD y la gravedad clínica del episodio de EP, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,39$) (Figura 2).

Discusión

Sin duda la aportación más relevante de nuestro estudio es la confirmación de la mejora en la capacidad predictiva del DD ajustado por la edad según la fórmula de Douma *et al.* en nuestro centro. No hay referencias en nuestra área geográfica acerca de la importancia de este hecho, que permite mejorar la E de la prueba de forma significativa (de 20,4% a 33%) sin perder S, que se mantiene en el 100%. En el estudio pionero de Douma *et al.* se obtuvieron resultados similares, analizando de forma retrospectiva 5.132 pacientes procedentes de un estudio multicéntrico con sospecha de EP. En 1.331 pacientes con probabilidad baja de EP, este diagnóstico

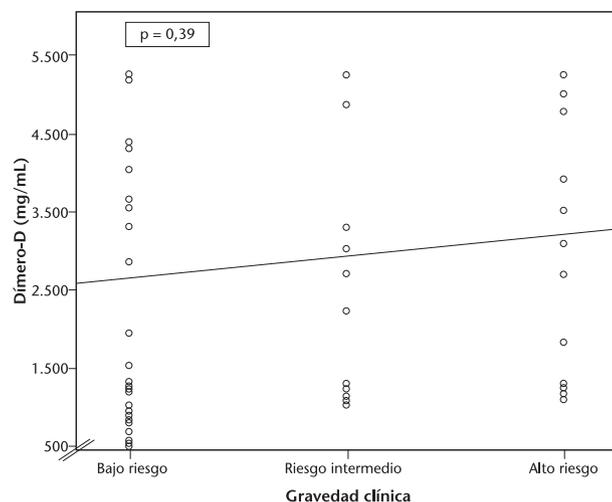


Figura 2. Representación gráfica de la relación entre el valor del dímero D y la gravedad clínica de la embolia pulmonar.

pudo excluirse definitivamente en el 42% utilizando el valor de corte de DD ajustado a la edad [edad de paciente $\times 10$] y solo en el 36% utilizando el valor dado por el laboratorio ($< 500 \mu\text{g/l}$). El porcentaje diferencial de incremento de la capacidad de excluir EP aumentaba con la edad y llegaba al 16% en mayores de 70 años. Dado que la edad de la población enferma de nuestro entorno, también de los pacientes que atendemos con clínica sospechosa de EP, es cada vez mayor, la importancia de este ajuste adquiere una gran relevancia clínica. De todas formas, somos consciente que nuestros resultados se basan en una alteración de la fórmula original propuesta por Douma *et al.*, debido al método utilizado en nuestro centro para la determinación del DD (HemosILT M D-Dimer).

Nuestro trabajo viene a apoyar al resto de estudios que se mencionan en la guía 2014 de la ESC respecto a ajustar el rango de normalidad de DD a la edad en pacientes mayores de 50 años para excluir EP. Por otra parte, y a pesar de las limitaciones que conlleva todo estudio retrospectivo, el presente confirma el uso excesivo de esta técnica en nuestro centro (1.833 solicitudes de DD en un año), no siempre justificada por una clara sospecha clínica (únicamente en 616 casos). En relación al uso de la técnica en el SU, es difícil conocer qué motivó a los facultativos solicitar el DD en los casos en que no se detectó una clara sospecha clínica en la revisión de la HCE, ya que no se justifica expresamente su solicitud, lo cual es una limitación para el estudio. Como resultado, se obtienen un gran número de falsos positivos, ya que además de la EP muchas otras enfermedades pueden elevar el valor del DD.

Sorprende que solo en el 33,5% de los casos se solicitó con algún dato clínico sospechoso de EP (Tabla 4) y entre estos pacientes, se solicitó la técnica en algunos casos con alta probabilidad clínica valorada con las escalas de Wells y Ginebra modificada. Es decir, el seguimiento de las guías de diagnóstico fue muy escaso. Aunque el porcentaje de mal uso es sin duda excesivo,

el seguimiento inadecuado de las guías es probablemente la norma. Así se describe en un reciente estudio multicéntrico francés que solo en 1 de cada 4 casos con sospecha de EP se siguieron las indicaciones de las guías¹⁴.

Los valores de DD se han utilizado para el diagnóstico de otras patologías, además de la EP, planteándose la utilidad de esta técnica en pacientes con enfermedades concomitantes. Las cifras de DD están aumentadas en muchas enfermedades como son las infecciones, en la cirugía, neoplasias, traumatismos, inflamación, embarazo, enfermedades cardiovasculares y otras¹⁵. Existe una percepción general que la determinación de dímero-D es de elección para el diagnóstico de la EP y la TVP en cualquier paciente, sin embargo, hay otros procesos patológicos en los que se genera trombina. Esto se traduce en un aumento en los valores de DD y por ello su determinación para descartar EP y TVP pierde E, ya que aumentan los casos de falsos positivos^{2,16}.

El análisis de coste-eficacia del proceso diagnóstico del EP realizado por Righini *et al.*¹⁷ muestra que la determinación del DD dejaba de ser coste-eficaz en pacientes mayores de 80 años. Este análisis estaba hecho con el valor de DD propuesto por el laboratorio. Utilizando la fórmula de Douma *et al.* o sus modificaciones ajustando equivalencias por las diferentes técnicas de laboratorio utilizadas, y basándonos en nuestros resultados, sería esperable que al ajustar el valor negativo del DD según la edad del paciente mayor de 50 años se consiga que la determinación de DD siga siendo coste-eficaz en el diagnóstico de la EP de pacientes mayores. En el estudio de Douma *et al.* calculan que en los pacientes mayores de 80 años con probabilidad baja/intermedia de EP, si se aplica el ajuste por edad, las pruebas de imagen se indican en la mitad de los pacientes. Además del ahorro en coste por las técnicas de imagen, hay que tener en cuenta el relativo a horas o días de estancia hasta confirmar o descartar el diagnóstico de ETV, así como el valor añadido de evitar riesgos innecesarios de iatrogenia por los contrastes yodados.

Los resultados obtenidos en cuanto a la correlación entre la localización del embolismo y los valores de DD parecen razonables y coinciden con los de distintas publicaciones¹⁸. Por su parte, Qanadli *et al.*¹⁹, utilizando métodos más precisos para cuantificar el número de segmentos afectados (índice de obstrucción arterial pulmonar) y también la repercusión sobre el ventrículo derecho (relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo), obtienen resultados similares. Llama la atención, sin embargo, que no hayamos obtenido un resultado positivo en cuanto a la correlación de los valores de DD y la estratificación de la EP en función de la gravedad clínica del episodio. Nuestra hipótesis es que tales resultados son atribuibles al número de casos reales de EP encontrados, inferior al de otras series, y a que la extensión del embolismo influye en la gravedad clínica de forma parcial, ya que la situación de la vascularización pulmonar previa al EP es en gran parte determinante^{18,20}. Nuestros resultados contrastan con otras series en las que se determinó que los valores de DD mayores de

3.000 µg/L eran capaces de identificar pacientes con EP no masivo, pero con disfunción del VD. Dichas series corroboran que un valor más elevado de DD ayudaría a establecer mejor el perfil de riesgo clínico de los pacientes con EP²⁰.

Las limitaciones de este trabajo se basan en el carácter retrospectivo y unicéntrico del mismo y en las dificultades de obtención de datos clínicos basados en historias clínicas recogidas en el entorno del SU. En cualquier caso, esta metodología ha servido para el objetivo de evaluar la correcta indicación de la determinación del análisis del DD en nuestro centro, que no podría haberse establecido de otro modo. Sin duda, un diseño prospectivo con los mismos objetivos daría más robustez a nuestros resultados referidos a la mayor precisión que tiene utilizar el valor obtenido del DD ajustado por edad, tanto en la sospecha clínica como en la evaluación de la extensión y gravedad de la EP.

En conclusión, este trabajo refuerza la necesidad de seguir las guías establecidas en el diagnóstico del EP^{21,22}, apoya el consejo de ajustar por la edad el rango de normalidad de los valores de DD, y se observa la relación existente, al menos, entre las cifras de dímero-D determinadas y la extensión de la afectación arterial de la EP.

Financiación

Este proyecto ha sido becado por la Fundación de Neumología de la Comunidad Valenciana como "Beca Investigador Joven" en 2013.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Bibliografía

- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69.
- Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH. Appropriate Use of D-dimer in Hospital Patients. *Am J Med*. 2010;123:17-9.
- Smith C, Mensah A, Mal S, Worster A. Is pretest probability assessment on emergency department patients with suspected venous thromboembolism documented before SimpliRED D-dimer testing? *CJEM*. 2008;10:519-23.
- Vinson DR, Patel JP, Irving CS. Pretest probability estimation in the evaluation of patients with possible deep vein thrombosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29:594-600.
- Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ*. 2010;340:c1475.
- Penalzo A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1291-6.
- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuihoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:2492.
- Monyé W, Sanson B, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, et al. On behalf of the ANTELOPE-Study. Location Affects the Sensitivity of a Rapid Quantitative D-di-

- mer Assay in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:345-8.
- 9 Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1716-22.
 - 10 Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1795-801.
 - 11 Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2006;96:478-82.
 - 12 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *J Thromb Haemost.* 2000;83:416-20.
 - 13 Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165-71.
 - 14 Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, Legall C, Armand-Perroux A, Martino L, et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:677-86.
 - 15 Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1059-71.
 - 16 Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2009;119:141-50.
 - 17 Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:1869-77.
 - 18 Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielsen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2007;120:281-8.
 - 19 Qanadli SD, El HM, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *Am J Roentgenol.* 2001;17:1415-20.
 - 20 Rydman R, Söderberg M, Larsen F, Alam M, Caidahl K. D-Dimer and simplified pulmonary embolism severity index in relation to right ventricular function. *Am J Emerg Med.* 2013;31:482-6.
 - 21 Heath R, Horton S, Martlew V, Thachil J. A very elevated D-dimer level may potentially be useful. *Eur J Intern Med.* 2013;24:19-20.
 - 22 Sanjuán P, Rodríguez-Núñez N, Rábade C, Lama A, Ferreiro L, González-Barcala FJ, et al. Probability scores and diagnostic algorithms in pulmonary embolism: are they followed in clinical practice? *Arch Bronconeumol.* 2014;50:172-8.