



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**“EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL DÍMERO D AJUSTADO POR
EDAD PARA EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JORGE MORALES HERNÁNDEZ

TUTORA:

DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA



CIUDAD DE MÉXICO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza

Profesor Titular de la Especialidad de Neumología

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza

Dra. Maria del Carmen Cano Salas

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña

Tutora de Tesis

ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS	4
II.	INTRODUCCIÓN	4
III.	JUSTIFICACION	17
IV.	OBJETIVO	18
V.	MATERIAL Y MÉTODOS	18
VI.	RESULTADOS	27
VII.	DISCUSIÓN	36
VIII.	CONCLUSIONES	38
IX.	BIBLIOGRAÍA	39

ABREVIATURAS

ABC	AREA BAJO LA CURVA
AOS	APENA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO
DE	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
ELISA	ENSAYO POR INMUNOADSORCIÓN
EPOC	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
ERP	ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA
EVC	ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL
FPI	FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA
IC	INSUFICIENCIA CARDIACA
IIC	INTERVALO INTERCUARTIL
PAI-1	INHIBIDOR DE PLASMINÓGENO
TCMD	TOMOGRFÍA DE MULTIDETECTORES
TEP	TROMBOEMBOLIA PULMONAR
EP	EMBOLIA PULMONAR
TEV	TROMBOEMBOLISMO VENOSO
TVP	TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA
USG	ULTRASONOGRAFÍA
VD	VENTRICULO DERECHO
V/Q	VENTILACIÓN / PERFUSIÓN
VPN	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
VPP	VALOR PREDICTIVO POSITIVO

INTRODUCCION

El TEV engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y la TEP. Es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia anual global de 100-200/100.000 habitantes.^{1,2} La TEV puede ser mortal en la fase aguda o conducir a enfermedad crónica y discapacidad³. Dado que los pacientes mayores de 40 años tienen mayor riesgo que los pacientes más jóvenes y que el riesgo se duplica aproximadamente con cada década posterior, se espera que en el futuro un número cada vez mayor

de pacientes sean diagnosticados de EP (y quizá mueran por esa causa)⁴.

La prueba de dímero D se usa para determinar la necesidad de imágenes avanzadas (por ejemplo, angiografía pulmonar por tomografía computarizada) en pacientes con probabilidad baja o intermedia de embolia pulmonar. Si bien la prueba de dímero D es altamente sensible para la PE, su especificidad se reduce con el avance de la edad (especialmente después de los 50 años), lo que resulta en un mayor número de imágenes avanzadas con riesgo (radiación, nefropatía por contraste) e inconvenientes para los pacientes. Recientemente, se han propuesto tres puntos de corte ajustados por edad para el ensayo del dímero D en pacientes mayores de 50 años: la edad en años multiplicada por 10,1 años en años multiplicada por 16,2 y los niveles específicos de la década con límites de 500 µg / L para la edad menor de 60 años, 600 µg / L para la edad de 61-70 años y 700 µg / L para la edad de 71-80 años.³ Para probar el rendimiento diagnóstico de estos, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo por registros médicos revisión de pacientes que tienen D-dímero y CTPA para la investigación de sospecha de EP. Este subestudio planeado tenía los criterios de elegibilidad adicionales de edad ≥ 50 años y la evaluación como de bajo riesgo por el puntaje de Wells simplificado⁴.

El rendimiento diagnóstico de cada uno de los límites propuestos se muestra. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad o el valor predictivo negativo entre los límites, en gran parte debido a la tasa de PE menor de lo esperado. Todos los puntos de corte específicos de la edad habrían evitado una parte clínicamente significativa de las exploraciones CTPA; sin embargo, también habrían omitido PE adicionales en comparación con el límite convencional, más aún para el límite de edad $\times 16$.

EPIDEMIOLOGÍA

La tromboembolia venosa es una carga mundial importante de enfermedades con una morbilidad y mortalidad sustancial asociadas.⁶

La verdadera incidencia de EP es desconocida, pero en los Estados Unidos, se estima que casi un tercio de los pacientes hospitalizados están en riesgo de desarrollar TEV y se diagnostican hasta 600,000 casos de TEV por año con 100,000 muertes relacionadas con estas enfermedades.^{7,8} A pesar de la mayor incidencia de EP, hubo una menor incidencia de EP masiva y mortalidad hospitalaria⁵.

Las comorbilidades asociadas con la EP también están aumentando (población envejecida y comorbilidades médicas), pero la mayor incidencia frente a la disminución de la mortalidad probablemente refleje un mayor uso de la angiografía por TCMD más sensible para el diagnóstico en lugar de un cambio real en la prevalencia.⁹

Entre el 5 y el 10% de las muertes intrahospitalarias son resultado directo de EP.¹⁰ En los Estados Unidos, la EP es responsable de 100.000 muertes por año, aunque las muertes por EP diagnosticada han disminuido.^{11,12}

FACTORES DE RIESGO

A mediados del siglo XIX, Rudolph Virchow identificó la tríada de factores de riesgo que contribuyen a la trombosis: la estasis del flujo sanguíneo, el daño endotelial vascular y la hipercoagulabilidad. Todos los factores de riesgo de TEV reflejan estos procesos fisiopatológicos subyacentes y, en general, los pacientes que experimentan TEV tienen al menos un factor de riesgo¹³.

Factores de riesgo heredados

Incluyen afecciones genéticas que se sabe que aumentan el riesgo de TEV, incluido el factor V Leiden, la mutación del gen de protrombina (G20210-A), la deficiencia de antitrombina, la deficiencia de proteína C y la deficiencia de proteína S. Las deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina son relativamente infrecuentes pero potentes, y pueden conferir un aumento de 5 a 10 veces en la trombosis venosa en los afectados.¹⁴⁻¹⁶ El factor V Leiden es una mutación más común que conduce a la hipercoagulabilidad, y se asocia con un riesgo 5 veces mayor de TEV con heterocigotos y un riesgo 10 veces mayor con homocigotos. Finalmente, la mutación del gen de protrombina puede detectarse en el 7% de los pacientes con TEV y aumenta el riesgo de trombosis en tres veces.¹⁷

Factores de riesgo adquiridos

Se sabe que la cirugía y el trauma aumentan el riesgo de TEV. La cirugía ortopédica en particular confiere un riesgo más alto con la mitad de los pacientes sometidos a reemplazo electivo de cadera o rodilla que sin profilaxis desarrollan un TEV.¹⁸

El aumento del riesgo está mediado por la inmovilidad durante y después de la cirugía, así como por la lesión venosa directa y la inflamación durante la cirugía. La trombopprofilaxis farmacológica es preferible a la mecánica y reduce la incidencia de TVP y EP en el postoperatorio.¹⁹

La neoplasia maligna activa, asociada con la producción de sustancias procoagulantes, aumenta siete veces el riesgo de TEV.²⁰ En un estudio poblacional de tumores malignos sólidos y hematológicos, casi el 2% de los pacientes fueron diagnosticados con TEV dentro de los 2 años de su diagnóstico de

cáncer, las tasas más altas de TEV se observan con enfermedad metastásica y particularmente con cáncer de páncreas y colon.²¹ Además, los pacientes con tumores de alto grado corren un mayor riesgo en comparación con aquellos con tumores de bajo grado.²³ El riesgo de TEV es más alto poco después del diagnóstico o después del inicio del tratamiento, y el riesgo disminuye cuando el cáncer está en remisión.^{21,22} Las malignidades hemáticas, el cáncer de pulmón, el cáncer gastrointestinal, el cáncer pancreático y el cáncer cerebral conllevan el riesgo más alto^{52,53}.

Se ha documentado un mayor riesgo de TEV mediado principalmente por estasis en pacientes con hospitalización, fijación articular y viajes prolongados. La hospitalización reciente se observa en más de la mitad de los pacientes con TEV con hasta dos tercios posterior a la hospitalización durante el primer mes después de la hospitalización y el resto en los siguientes 3 meses^{24,25}. La Inmovilidad de la articulación debido a una lesión ortopédica. en ausencia de tratamiento quirúrgico también aumenta el riesgo de TEV en dos veces en comparación con los controles durante un período de 72 horas.²⁶ El viaje es un factor causal de TEV relativamente frecuente pero poco común, con una incidencia estimada de 4.8 casos de EP por cada millón de viajeros sobrevolando 10,000 km.²⁷ Existe una relación directa entre la frecuencia de ocurrencia, la distancia y la duración del viaje.^{8,29} Un estado de hipercoagulabilidad natural existe en el embarazo para disminuir el riesgo de hemorragia durante el parto. Esto está mediado por un aumento en los factores VII, VIII, X, factor de von Willebrand y fibrinógeno, junto con una disminución en la proteína S con una resistencia adquirida a la proteína C activada.^{30,31} La tasa de TEV aumenta de 4 a 5 veces durante el embarazo con un aumento de 20 veces en 3 meses después del parto.³² La TVP es cuatro veces más común que la EP, y ocurre más a menudo después del parto.^{33,34}

El riesgo de TEV durante el uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos aumenta de tres a cuatro veces.³⁵ El riesgo es mayor en el primer año de uso (especialmente los primeros 3 meses), pero no aumenta posteriormente y se elimina con el cese de la terapia.³⁶ Se produce un aumento similar del riesgo con la terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica.³⁷

Los cambios relacionados con la edad al equilibrio entre anticoagulantes y procoagulantes median en una mayor propensión a TEV con la edad.³⁸ Hay un aumento en el TEV a partir de la cuarta y quinta décadas con un marcado aumento en los mayores de 60 años. Esto es confundido por la disminución

de la movilidad y las tasas más altas de malignidad, obesidad y otras comorbilidades con el aumento de la edad.³⁹ En mujeres fértiles, los anticonceptivos orales son el más frecuente factor que predispone a TEV⁵⁴. Cuando ocurre durante la gestación, la TEV es una causa importante de muerte materna⁵⁵. El riesgo es mayor en el tercer trimestre de la gestación y las primeras 6 semanas posparto, y 3 meses después del parto es hasta 60 veces mayor que el de las mujeres no gestantes⁵⁵.

Existe una relación lineal entre el índice de masa corporal (IMC) y el TEV, y los pacientes con obesidad severa (IMC > 35) tienen un riesgo seis veces mayor de TEV en comparación con aquellos de peso normal⁴⁰. Aunque la incidencia de EP es más alta en obesos en pacientes, la mortalidad es paradójicamente menor que en pacientes no obesos.⁴¹

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por trombosis venosa o arterial recurrente con TVP y EP siendo la manifestación más frecuente en un tercio de los pacientes.⁴² El riesgo de TEV es de 5 a 8% mayor en pacientes portadores de anticoagulante lúpico o anti-β2-glicoproteína I anticuerpos.⁴³

La aterosclerosis y la enfermedad arterial pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de TEV mediado por un aumento de la activación plaquetaria y la vía de la coagulación. Los pacientes con aterosclerosis tienen un mayor riesgo de TEV, pero esta relación se confunde con comorbilidades comunes como el tabaquismo, la obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia y la hipertensión.^{44,45}

La transfusión de sangre y los agentes estimuladores de la eritropoyesis también se asocian a mayor riesgo de TEV^{56,57}. El infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca aumentan el riesgo de EP.⁵⁸

Además de los factores de riesgo discutidos anteriormente, un evento de TEV previo aumenta el riesgo de un evento recurrente. Las tasas de recurrencia en un período de 5 años pueden ser del 25% o más en pacientes con eventos no provocados o idiopáticos.⁴⁶

Se considera que la TEV es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente —normalmente permanentes— y relacionados con el entorno —normalmente temporales—. Se considera que la TEV “se produce” en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como cirugía, traumatismo, inmovilización, gestación, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal) en los últimos 6 semanas a 3 meses antes del diagnóstico, y que “no se produce” en su ausencia.⁴⁷

Patogénesis

La mayoría de las EP se originan como trombos en las venas profundas de las extremidades inferiores. El sitio de la trombosis es con mayor frecuencia en las venas de la pantorrilla y luego en las venas femoropoplíteas, y con menor frecuencia en las venas ilíacas.⁵⁹ La trombosis comienza en áreas de flujo disminuido como cúspides y bifurcaciones de las válvulas y luego se propaga debido a hipercoagulabilidad local causada por hipoxia y la hemoconcentración.^{60, 61} Un menor porcentaje de émbolos nace de las venas de las extremidades superiores y, por lo general, se asocia con catéteres venosos centrales, dispositivos intracardíacos como marcapasos y desfibriladores, y malignidad o traumatismo venoso relacionado con la actividad.⁶² Las TVP de la vena pélvica también pueden causar embolia pulmonar, pero generalmente se asocian con un factor predisponente, como infección pélvica, cirugía pélvica o embarazo. Las TVP centrales de las extremidades inferiores son más propensas a embolizar y causar EP (15-32% del tiempo), mientras que las TVP de las extremidades superiores causan EP solo el 6% de las veces.^{63,64}

Las consecuencias fisiológicas y clínicas de la EP varían desde un estado asintomático hasta un colapso hemodinámico y la muerte. La EP contribuye a las anomalías e hipoxemia del intercambio gaseoso, pero son las consecuencias hemodinámicas predominantes de la EP las responsables de un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Aunque una presión arterial parcial normal de oxígeno (PaO₂) no excluye la EP, la hipoxemia es la consecuencia fisiológica más frecuente de la EP aguda.^{67,69} Los mecanismos más comunes de hipoxemia son las desigualdades de ventilación-perfusión y el shunt⁷⁰. Hay una redistribución del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo desde las regiones obstruidas del lecho vascular a las áreas no afectadas del lecho vascular pulmonar. Esto da como resultado áreas de bajas relaciones de ventilación a perfusión en algunas unidades de intercambio de gases pulmonares y áreas de altas relaciones de ventilación a perfusión en otras unidades. La derivación puede deberse a causas intrapulmonares o intracardíacas.⁷³ Las áreas que retienen el flujo sanguíneo pero no la ventilación, como la atelectasia debido a la pérdida de surfactante o áreas de hemorragia pulmonar o infarto, pueden contribuir a la derivación. Las presiones elevadas de la aurícula derecha en el contexto de una

EP aguda pueden abrir un foramen oval permeable y causar un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda. La baja saturación venosa mixta también puede contribuir a la hipoxemia. La EP masiva puede causar un gasto cardíaco reducido que conduce a una baja saturación de oxígeno venoso mixto (SVO₂). Un SVO₂ bajo junto con la falta de coincidencia de VQ de la PE puede exacerbar la hipoxemia. Un mecanismo se refiere a áreas de alto flujo (unidades de bajo V / Q) en áreas no obstruidas. La sangre venosa anormalmente desaturada no tendrá suficiente tiempo para oxigenarse cuando pasa a través de los capilares alveolares en estas unidades de bajo VQ.⁷¹

Los efectos cardíacos y hemodinámicos se relacionan con el tamaño y la ubicación de los émbolos y la presencia o ausencia de enfermedad cardiopulmonar subyacente. A diferencia de la carga de coágulos, los PE agudos se clasifican de acuerdo con el efecto hemodinámico, con un enfoque en los efectos de la fisiología del ventrículo derecho. Los pacientes con EP no masiva son aquellos normotensos con función VD normal. El PE masivo implica inestabilidad hemodinámica por falla del VD y los pacientes con PE submasiva pueden ser clínicamente normotensos pero tener evidencia de disfunción del VD por ecocardiografía o imagen por TCMD. Estas categorías tienen implicaciones de riesgo con respecto a la morbilidad y la mortalidad y las opciones de tratamiento.⁷⁴

Cuando el trombo se emboliza desde las extremidades y se aloja en la vasculatura arterial pulmonar, la resistencia vascular pulmonar (RVP) aumenta debido tanto a la obstrucción mecánica como a la liberación de sustancias vasoconstrictoras de plaquetas (serotonina y tromboxano-A₂), plasma (trombina) y tejido (histamina y endotelina).⁷⁵⁻⁷⁷ El VD de paredes delgadas está acostumbrado a la baja presión y no puede adaptarse fácilmente a este aumento de la poscarga, que tiene efectos sobre el VD y la función del ventrículo izquierdo.⁷⁸ Si la obstrucción es leve, RVP y pulmonar la presión arterial sigue siendo normal mediante el reclutamiento y la distensión de los vasos pulmonares. En niveles moderados de obstrucción, la presión de la arteria pulmonar y la presión auricular derecha aumentan. Inicialmente, el volumen sistólico del VD y el gasto cardíaco se mantienen mediante un aumento en la frecuencia cardíaca y la contractilidad. La presión arterial pulmonar media máxima que se puede generar incluso con > 50% de obstrucción es de > 40 mm Hg. Cuando el grado de obstrucción excede del 50 al 60%, el corazón derecho se dilata, aumenta la tensión de la pared del VD, se reduce la presión de perfusión coronaria, se produce una isquemia del VD y disfunción del VD y se produce un descenso del gasto cardíaco que produce hipotensión. Además, el VD dilatado incide sobre el

tabique intraventricular y a través de las dependencias interventriculares provoca un descenso del llenado diastólico del VI y una disminución del gasto cardíaco del VI.⁷⁹⁻⁸¹

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, se sospecha EP si hay disnea, dolor torácico, presíncope o síncope o hemoptisis.⁸²⁻⁸⁵ La hipotensión arterial y el *shock* son presentaciones clínicas raras, aunque importantes, ya que indican EP central o una reserva hemodinámica gravemente reducida. El síncope no es frecuente, pero puede producirse independientemente de la presencia de inestabilidad hemodinámica.⁸⁶

El dolor torácico es un síntoma frecuente de la EP y normalmente está causado por irritación pleural debida a émbolos distales que causan infarto pulmonar.⁸⁷ En la EP central, el dolor torácico puede tener un carácter típico de angina, que posiblemente refleja isquemia del VD y requiere un diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo (SCA) o la disección aórtica. La disnea puede ser aguda en la EP central; en la EP periférica, a menudo es leve y puede ser transitoria. En pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar pre-existente, el único síntoma indicativo de EP puede ser una disnea en proceso de empeoramiento.

Conocer los factores que predisponen a la TEV es importante a la hora de determinar la probabilidad de EP, que aumenta con el número de factores predisponentes presentes; sin embargo, en hasta un 30% de los pacientes con EP no se puede detectar factores de provocación.⁸⁸

hasta un 40% de los pacientes tienen una saturación arterial de oxígeno normal y un 20%, un gradiente de oxígeno alveolar-arterial normal.^{89,90}

La radiografía de tórax es frecuentemente anormal y, aunque sus hallazgos son normalmente inespecíficos en la EP, es útil para excluir otras causas de disnea o dolor torácico.⁹¹ Los cambios electrocardiográficos indicativos de sobrecarga del VD, tales como inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, patrón S1Q3T3 y bloqueo incompleto o completo de la rama derecha del haz, pueden ser de utilidad. Estos cambios electrocardiográficos se encuentran normalmente en casos más graves de EP⁹²; en casos más leves, la única anomalía puede ser

taquicardia sinusal, hallada en un 40% de los pacientes

Valoración de la probabilidad clínica

La combinación de hallazgos evaluados por juicio clínico o usando reglas de predicción permite clasificar a los pacientes con sospecha de EP en distintas categorías de probabilidad clínica o previa a las pruebas que corresponden a una pre- valencia real creciente de EP confirmada.¹³²

Como la probabilidad posterior a las pruebas (p. ej., tras tomografía computarizada) de la EP depende no solo de las características de la propia prueba diagnóstica, sino también de la probabilidad previa a las pruebas, esta se ha convertido en una etapa clave en todos los algoritmos diagnósticos para la EP.¹³²

La regla de predicción más frecuentemente utilizada es la ofrecida por Wells et al⁹¹ (cuadro 1). Esta regla se ha validado ampliamente usando tanto un esquema de tres categorías (probabilidad clínica de EP baja, moderada o alta) como un esquema de dos categorías (PE probable o improbable).⁹²⁻⁹⁶

La regla de Geneva revisada es también simple y está estandarizada. Ambas están validadas adecuadamente.⁹⁴⁻⁹⁶

Se han simplificado tanto la regla de Wells como la de Geneva revisada, en un intento de aumentar su uso en la práctica clínica^{97,98} y se han validado externamente las versiones simplificadas^{95,99}

se puede esperar que la proporción de pacientes con EP confirmada sea de alrededor del 10% en la categoría de baja probabilidad, el 30% en la categoría de probabilidad moderada y el 65% en la categoría de alta probabilidad clínica cuando se usa la clasificación de tres niveles⁹⁴

Cuando se usa la clasificación de dos niveles, la proporción de pacientes con EP confirmada en la categoría de EP improbable es de alrededor del 12%⁹⁴

Estudio de dímero D

La concentración de dímero D en plasma está elevada en presencia de trombosis aguda, a causa de la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. El valor predictivo negativo del estudio de dímero D es alto, y un valor normal de dímero D hace que sean improbables la EP o la TVP aguda.

Por otro lado, también se produce fibrina en una amplia variedad de afecciones, como cáncer, inflamación, hemorragia, traumatismo, cirugía y necrosis. En consecuencia, el valor predictivo positivo de altos valores de dímero D es bajo, y el estudio de este no es útil para la confirmación de EP.¹³²

Se dispone de una serie de pruebas para dímero D, el ELISA cuantitativo u otros análisis derivados de este tienen una sensibilidad diagnóstica del 95% o superior, por lo que pueden utilizarse para excluir la EP en pacientes con una probabilidad previa a la prueba baja o moderada.^{100,101} En urgencias, un dímero D negativo a ELISA, en combinación con la probabilidad clínica, puede excluir la enfermedad sin necesidad de realizar más pruebas en aproximadamente un 30% de los pacientes con sospecha de EP.^{90,102,103}

Los estudios de resultados han mostrado que el riesgo tromboembólico a 3 meses era < 1% para los pacientes a los que no se trató por el resultado negativo de la prueba.¹⁰⁴

Los análisis cuantitativos derivados de látex y uno de aglutinación de sangre entera tienen una sensibilidad diagnóstica < 95%; por lo tanto, con frecuencia se hace referencia a ellos como moderadamente sensibles.

Las pruebas para el dímero D han estado disponibles desde la década de 1980 para su uso en la exclusión de la enfermedad tromboembólica venosa (TEV)¹¹⁰. ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) y ELISA cuantitativo rápido: más sensible.

Una revisión sistemática de la literatura mostró que al clasificar los ensayos del dímero D de acuerdo con la sensibilidad de las pruebas y la probabilidad de aumentar la certeza para descartar PE, los valores de sensibilidad para el ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) y el ELISA cuantitativo rápido los ensayos fueron significativamente superiores a los de los ensayos semicuantitativos de látex y de aglutinación de sangre completa¹¹¹. El ensayo ELISA cuantitativo rápido es más conveniente que el ELISA convencional, y proporciona un alto nivel de certeza para un diagnóstico negativo de PE y TVP.¹¹¹

Once estudios compararon un ensayo ELISA o un ensayo ELISA rápido con al menos otro ensayo de dímero D, y estos se definieron como estudios de Nivel.¹¹²

La sensibilidad, la especificidad y las razones de verosimilitud variaron según el dímero D utilizado para excluir la PE. En pacientes con PE, la mayor sensibilidad se observó entre los ensayos ELISA utilizando un cuto nivel de 500 ng / ml.¹¹¹ Los ensayos no ELISA no deben usarse como pruebas independientes para PE.¹¹³

La combinación de un ELISA rápido negativo con una probabilidad clínica baja o moderada de PE descarta esencialmente la EP. Sin embargo, un dímero D negativo no excluye de forma fiable la EP si la probabilidad clínica es alta. Además, un dímero D negativo tiene los valores predictivos negativos más altos en poblaciones con una baja prevalencia de PE.¹¹³

La utilidad clínica de los ensayos del dímero D está limitada por la ciudad no específica de un resultado positivo debido a factores como la inflamación, el trauma y la cirugía, por nombrar algunos.

La proporción de pacientes hospitalizados en los que la PE puede ser excluida por un dímero-D normal es menor que en pacientes ambulatorios, porque los pacientes hospitalizados tienen trastornos no relacionados que causan una prueba positiva de dímero-D.¹¹⁴

Entre los pacientes hospitalizados en un pabellón de medicina interna, la concentración plasmática de dímero D mediante ELISA excedió el corte de 500 ng / ml en muchas enfermedades, incluyendo infección pulmonar, neoplasia y trastornos coronarios y cerebrovasculares.¹¹⁵ Los niveles de dímero D también pueden estar elevados en pacientes después de un traumatismo y después de la cirugía.¹¹⁶ En el embarazo los niveles de dímero D aumentan con el período gestacional¹¹⁷. Sin embargo, durante las primeras semanas del embarazo (<20 semanas), el dímero D sigue siendo una prueba útil.¹¹⁷

Nivel del dímero D, probabilidad y severidad

Los niveles fuertemente elevados de dímero D aumentan sustancialmente la probabilidad de EP. Los niveles fuertemente elevados de dímero D también reflejan la gravedad de la EP.¹²⁰ Las concentraciones de dímero D fueron casi tres veces más altas en pacientes con defectos de exploración de perfusión que afectan > 50% del pulmón que en pacientes con defectos de perfusión que afectan a <30% del pulmón.¹²⁰

Disminución de los niveles de dímero D con terapia anticoagulante El tratamiento con anticoagulación antes de la prueba con dímero D puede hacer que el dímero D disminuya en pacientes con TEV¹²¹. Los niveles medios de dímero D disminuyeron un 25% a las 24 horas después de comenzar el tratamiento con heparina en pacientes con TEV agudo.¹²¹ La sensibilidad disminuyó de 95.6 a 89.4%.¹²¹

Dímero D anormal en pacientes que no tienen EP en el servicio de urgencias

Evaluamos la prevalencia de un ensayo de aglutinación de látex cuantitativo anormal para afecciones distintas de la EP en pacientes en el servicio de urgencias¹¹⁸. El dímero D fue anormal en el 17%. El dolor torácico musculoesquelético o relacionado se asoció con un dímero D anormal en 12%. La pleuritis o dolor pleurítico en el pecho se asoció con un dímero D anormal en el 26% y la infección del tracto respiratorio superior se asoció con un anormal. Dímero D en 15%. Varias condiciones y la proporción con un D-dímero anormal se muestran en un pequeño número de pacientes, el 42% con neumonía tenía un D-dímero anormal. Los niveles plasmáticos de dímero D aumentan con la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad¹²².

La revisión sistemática mostró un ensayo de aglutinación de látex cuantitativo elevado, con un valor cuto similar de 250 ng / ml, en el 56% de los pacientes en los que se excluyó la PE¹¹¹. fue más alto de lo que observamos¹¹⁸. Sin embargo, los pacientes con afecciones que se sabe tienen pruebas de dímero D anormales, incluidos aquellos con neoplasmas¹¹⁶, trauma¹¹⁷, cirugía reciente y embarazo¹¹⁷, no se encontraban en la población de pacientes del servicio de emergencia que informaron¹¹⁸. La prevalencia de varias condiciones alternativas que observamos en el servicio de urgencias fue similar a las prevalencias observadas por otros¹²³.

Una alta proporción de pacientes con una prueba positiva de dímero D no tienen PE ¹²⁴. La implementación de un estudio de diagnóstico en todos los pacientes con una prueba de dímero D positiva no tiene un costo-efectividad¹²³. La evaluación de un dímero D en combinación con la evaluación de probabilidad clínica de PE eliminaría muchos exámenes innecesarios^{123,124}.

Dímero D y edad la proporción de pacientes con dímero D anormal aumenta con la edad¹¹⁶⁻¹¹⁸. Los niveles normales de dímero D son poco frecuentes en pacientes mayores de 80 años¹¹⁹.

La prueba ELISA D-dímero fue capaz de descartar PE en el 60% de los pacientes menores de 40 años, pero en solo el 5% de los pacientes mayores de 80 años¹²⁵.

La especificidad del dímero D en la posible EP disminuye de manera constante con la edad, hasta casi un 10% en pacientes mayores de 80 años¹⁰⁶.

La evidencia reciente indica el uso de puntos de corte ajustados por edad para mejorar el rendimiento del estudio de dímero D en ancianos¹⁰⁷

En un metanálisis reciente, unos valores de corte ajustados por edad (edad × 10 µg/l por encima de los 50 años) permitieron aumentar la especificidad del 34 al 46% conservando una sensibilidad superior al 97%¹⁰⁸

Según el dímero D, el uso del punto de corte ajustado por edad (en lugar del punto de corte «estándar» de 500 µg/l) aumentó el número de pacientes en los que se podía excluir la EP de 43 (6,4%; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 4,8-8,5%) a 200 (29,7%; IC95%, 26,4-33,3%), sin ningún hallazgo falso negativo adicional¹⁰⁹.

En un estudio prospectivo donde se ajustó el resultado de dímero por la edad, al realizar el análisis de validación retrospectivo, el límite del dímero D ajustado por edad habría aumentado en aproximadamente un 20% el número de pacientes en los que la prueba del dímero D se consideró negativa sin aumentar la tasa de falsos negativos en comparación con los 500 usuales µg / L de corte. Entre estos 2898 pacientes con una probabilidad clínica poco alta o poco probable, 1154 (39,8%) pacientes tuvieron un resultado de dímero D negativo según el punto de corte ajustado por la edad (IC 95%, 38,1% -41,6%): 817 (28,2%). Los pacientes tenían un nivel de dímero D inferior a 500 µg / L (IC 95%, 26.6% - 29.9%) y 337 pacientes (11.6%) tenían un dímero D entre 500 µg / L y su punto de corte ajustado por edad (IC 95%, 10.5% - 12.9%)¹⁰⁹.

Por lo tanto, el uso del límite ajustado por edad resultó en un aumento absoluto del 11,6% (IC del 95%, 10,5% -12,9%) o un aumento relativo del 41,2% (IC del 95%, 31,3% -52,0%) en la proporción de resultados negativos Dímero-D.¹⁰⁹

Los pacientes ancianos pueden tener el mayor beneficio potencial del uso del límite ajustado por edad. En pacientes de 75 años o más, la proporción de pacientes con un nivel de dímero D inferior a 500 µg

/ L fue 43 de 673 pacientes (6,4%), el número necesario para evaluar con una prueba de dímero D para descartar 1 PE es aproximadamente de 3.4, pero en pacientes de edad avanzada, esta cifra podría ser tan alta como 20 después de 80 años¹²⁵.

Esto es particularmente importante en la práctica clínica. De hecho, es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten insuficiencia renal y desarrollen nefropatía inducida por contraste¹²⁶.

El uso de la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión está limitado por el mayor número de resultados no concluyentes obtenidos en este grupo de edad¹²⁷.

Recientemente, se han propuesto tres puntos de corte ajustados por edad para el ensayo del dímero D en pacientes mayores de 50 años: la edad en años multiplicada por 10¹²⁸. La edad en años multiplicada por 16,¹²⁹ y los niveles específicos de la década con límites de 500 µg / L para la edad menor de 60 años, 600 µg / L para la edad de 61-70 años y 700 µg / L para la edad de 71-80 años.¹³⁰

La única EP que se perdió por los límites de la década y la edad × 10 fue en una mujer de 81 años que demostró tener una PE subsegmentaria y una neoplasia pulmonar no diagnosticada. La mitad de los PE perdidos por el corte de edad × 16 también fueron subsegmentarios¹³¹.

Todos los puntos de corte específicos de la edad habrían evitado una parte clínicamente significativa de las exploraciones CTPA; sin embargo, también habrían omitido PE adicionales en comparación con el límite convencional, más aún para el umbral de edad × 16¹³¹. Los métodos de una década y de edad × 10 parecen tener el mejor equilibrio de imágenes evitadas y PE perdida. En términos de viabilidad, la edad × 10 es probablemente el método más fácil de recordar y aplicar en la práctica¹³¹.

JUSTIFICACION

La tromboembolia pulmonar es una enfermedad frecuente y en ocasiones fatal. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias esta patología se encuentra dentro de las primeras diez causas de mortalidad hospitalaria.

Los lineamientos actuales sobre el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de TEP incluyen la evaluación de la probabilidad pre-prueba en base a la reglas de predicción clínica y dímero D, sin

embargo su validez deriva de estudios realizados en hospitales generales en donde el tipo y frecuencia de enfermedades es diferente a un hospital de referencia de enfermedades respiratorias, por lo que el desarrollo del presente estudio permitirá identificar el impacto de la medición del dímero D, con diferentes niveles de corte, en un escenario distinto al que fueron validados, así mismo, es posible que indique la necesidad de desarrollar y evaluar en el futuro otros instrumentos.

OBJETIVO

Medir la exactitud del dímero D ajustado y no ajustado por edad para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar en pacientes con sospecha clínica ésta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio, lugar y período del estudio

Diseño prospectivo, transversal de pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar de Octubre 2012 a la fecha, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Método de muestreo y tamaño de muestra

El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia y los pacientes se incluyeron de forma consecutiva.

En un estudio previo de tipo prospectivo realizado en el INER₍₄₃₎, la sensibilidad aproximada del dímero D fue de 93%, de tal manera al utilizar la fórmula para el cálculo del número de sujetos necesarios para una prueba diagnóstica.

$$N = \frac{Z \text{ alfa}^2 P(1-P)}{i^2} \quad \text{en donde:}$$

N= número de sujetos necesarios

Z alfa: valor de Z correspondiente al riesgo alfa fijado

P: valor de la sensibilidad que se supone existe en la población

i: precisión con que se desea estimar el parámetro.

Se obtienen tamaños de muestra a sensibilidades del 90, 80, 70 y 60% y, a puntos de precisión (i) entre 0.050 y 0.075 con un nivel de confianza del 95% (1- alfa = 0.05) y Z alfa de 1.96.

Sensibilidad	Precisión i	Número de sujetos

0.90	0.050	138
0.80	0.050	246
0.70	0.050	323
0.60	0.050	369

Se estudiaron en total 163 pacientes con diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar, por lo que se midió la precisión a los mismos niveles de sensibilidad.

Sensibilidad	Precisión i	Número de sujetos
0.90	0.050	138
0.80	0.060	163
0.70	0.070	163
0.60	0.075	163

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

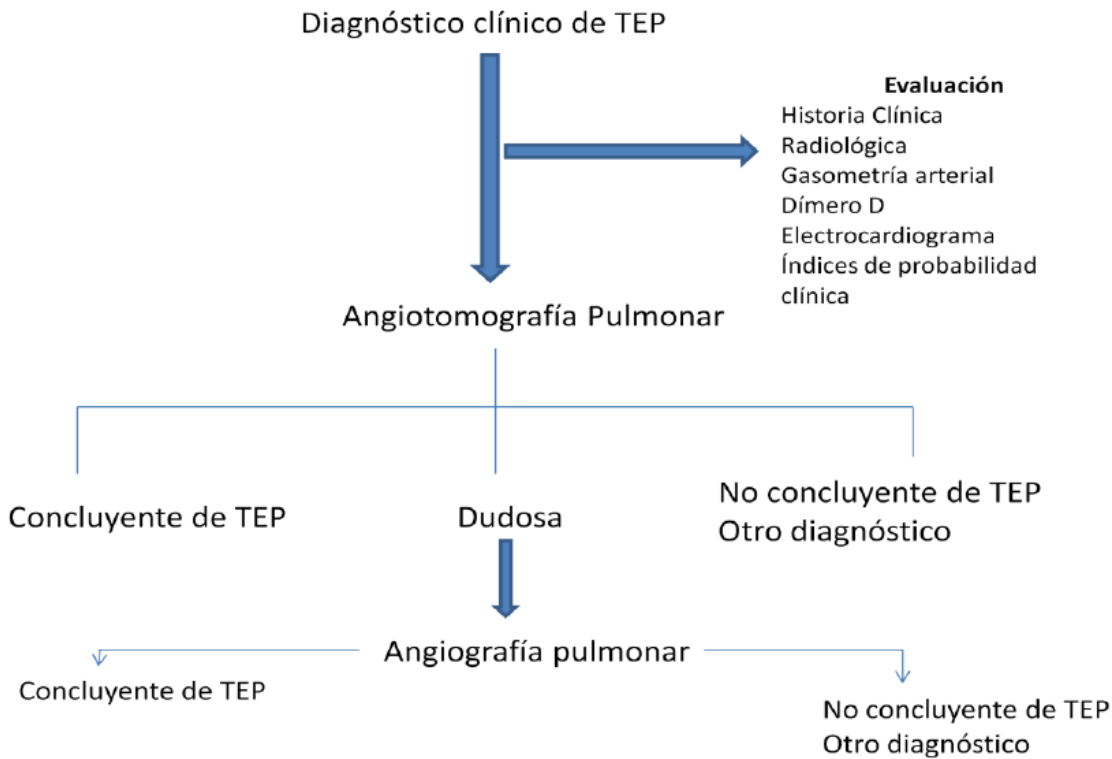
1. Pacientes con diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar que ingresen al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
2. Adultos mayores de 18 años de cualquier sexo.

Criterios de exclusión

1. Embarazadas

Criterios de eliminación

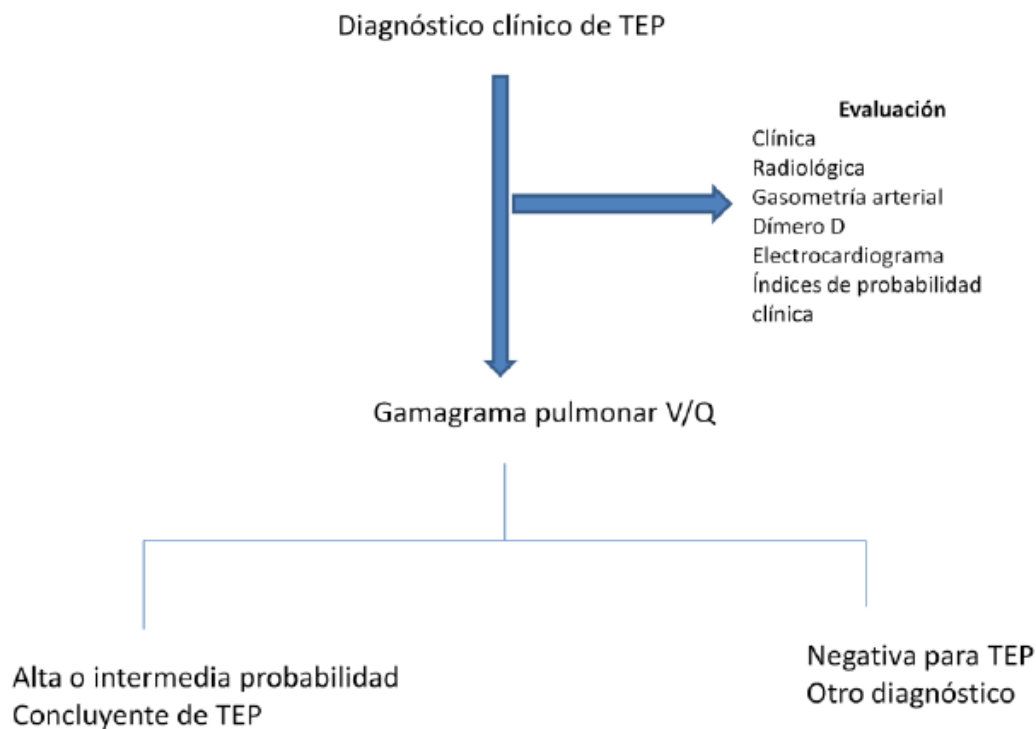
1. Pacientes en cuyo abordaje de estudio existió falta de apego al algoritmo diagnóstico (Figura 1 y 2)



Se realizó angiografía pulmonar en los casos de probabilidad clínica alta para tromboembolia pulmonar y angiotomografía pulmonar o gama-grama pulmonar ventilatorio/perfusorio no diagnósticos. (Figura 1). Este estudio lo realizaron médicos hemodinamistas, mediante un equipo marca Siemens, modelo Artys izee.

En caso de contraindicación para la angiotomografía se realizó gammagrama pulmonar.

Figura 2



PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN, INSTRUMENTOS A UTILIZAR Y MÉTODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Los pacientes que se reclutaron fueron todos aquellos que tuvieron cualquier grado de probabilidad clínica de tromboembolia pulmonar. Todos los pacientes fueron estudiados de la misma manera conforme al siguiente protocolo estandarizado que se describe a continuación:

Evaluación Clínica: se realizó junto con la tutora de la tesis, quién tiene experiencia en los procedimientos de diagnóstico de tromboembolia pulmonar. La evaluación incluyó una historia clínica detallada para identificar enfermedad/es concomitante/es, factores de riesgo para trombosis venosa profunda, síntomas, signos con especial atención en disnea, si fue gradual, súbita y si fue asociada a otros síntomas como ortopnea.

La radiografía antero-posterior y pósterio anterior de tórax, fue evaluada en todos los pacientes al ingreso al instituto, por médico radiólogo participante y por el alumno de especialidad, para la presencia o ausencia de las siguientes alteraciones del parénquima pulmonar (consolidación, atelectasias, oligohemia, imagen sugestiva de infarto pulmonar), presencia o ausencia de derrame

pleural, amputación súbita de la vasculatura pulmonar, prominencia de la arteria pulmonar, cardiomegalia

Se realizaron mediciones de gases arteriales e interpretación.

Todos los datos clínicos, resultados de laboratorio clínico y estudios paraclínicos se registraron en una hoja de datos estandarizada y desarrollada para el protocolo.

En los pacientes se realizó angiotomografía pulmonar, mediante la técnica estandarizada. Se utilizó un tomógrafo helicoidal multicorte de 64 detectores (Figura 1).

En los pacientes se realizó angiotomografía mediante la técnica estandarizada, gammagrama pulmonar, ECOTT o arteriografía pulmonar.

VARIABLES:

DEFINICIONES

Caso de Tromboembolia pulmonar: Todo aquel caso que cumpla con al menos uno de los siguientes criterios

- Angiotomografía pulmonar (multicorte) con al menos un defecto de perfusión.
- Angiografía pulmonar con defecto de perfusión
- Gammagrama Pulmonar Ventilatorio-Perfusorio de alta e intermedia probabilidad para tromboembolia pulmonar

Caso en el que se excluye el diagnóstico de TEP: Todo aquel que cumpla con uno de los siguientes criterios

- Angiotomografía pulmonar (multicorte) negativa para TEP.
- Angiotomografía pulmonar (multicorte) dudosa y angiografía pulmonar normal.
- Angiografía pulmonar normal
- Gamagrama Pulmonar Ventilatorio-Perfusorio de baja probabilidad y angiografía pulmonar normal.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: presencia de disnea, tos crónica o esputo y/o historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad, con espirometría con FEV1/FVC post broncodilatador <0.7, sin respuesta a broncodilatador.

Asma: episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y/o tos, particularmente durante la noche o por la mañana, con espirometría simple con FEV1/FVC < 0.7 e incremento $\geq 12\%$ y $\geq 200\text{ml}$ en FEV1 o en FVC postbroncodilatador.⁵⁵

Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño: aumento de los episodios repetitivos de obstrucción total (apnea) o parcial (hipoapnea) de la vía aérea superior durante el dormir, que a menudo ocasionan disminución de la saturación sanguínea de oxígeno y normalmente terminan en un breve despertar (alertamiento), con índice de apnea-hipopnea > 5 mediante polisomnografía o score clínico de apnea del sueño (SACS) > 47, asociado a síntomas, evaluado por un médico especialista en trastornos del dormir documentado en el expediente clínico.^{56,57}

Neumopatía intersticial: conjunto de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas, funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a las estructuras alveolo intersticiales. Diagnóstico por consenso documentado en expediente clínico.

OTRAS VARIABLES A ESTUDIAR

Sociodemográficas

Características clínicas comorbilidades

Descripción de las alteraciones radiológicas en la proyección postero-anterior

Obesidad (IMC >30 Kg/m²)

Desnutrición (IMC < 18.5 Kg/m² para mujeres y para hombres < 20 Kg/m²)

Pruebas de laboratorio clínico rutinario para estos pacientes

Necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva

Mortalidad intrahospitalaria.

Estudios de laboratorio clínico: biometría hemática, perfil hepático, electrolitos séricos.

Diagnósticos de egreso en los pacientes en los que se descartó tromboembolia pulmonar.

Estudios de diagnóstico específicos para TEP

En todos los pacientes se hizo medición de los niveles séricos de Dímero D mediante un análisis inmunoenzimático cuantitativo (VIDAS CMV IgG), técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Ultrasonido Doppler: realizado por un Médico Radiólogo adscrito, mediante un Ultrasonido Marca Aloka, modelo 5000.

Ecocardiograma: realizado por un Médico Cardiólogo con especialización en Ecocardiografía y Hemodinamia mediante un Ecocardiógrafo marca Phillips, modelo IE 33 con transductor S51 para adultos.

Angiotomografía: se realizó en el servicio de Imagenología por médicos Imagenólogos con especialidad en Imagenología torácica mediante un Tomógrafo Multicorte de 64 detectores, marca Siemens, Modelo Somatom Volum 200m.

Gamagrama Pulmonar: se realizó mediante un equipo marca Siemens, de tipo Híbrido (SPECT CT), modelo Symbia True point.

El Ecocardiograma y ultrasonido doppler se indicaron de forma individualizada según lo requirieron los casos en estudio.

Medición de los índices de probabilidad pre-prueba para TEP:

Esta se realizó mediante el uso de los índices de Wells, Ginebra y Ginebra revisado (**Cuadro 1,2 y 3**).

ESCALA DE WELLS	PUNTOS
Primera Posibilidad diagnostica de TEP	3
Signos de Trombosis Venosa Profunda	3
TEP o TVP Previas	1.5
FC >100	1.5
Inmovilización al menos tres días o cirugía en los 4 semanas previas	1.5
Cáncer tratado en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1
PROBABILIDAD CLINICA	
Baja	0-1
Intermedia	0-6
Alta	>7
Improbable	<4
Probable	>4

ESCALA DE GINEBRA	PUNTOS
Cirugía reciente	3
TEP o TVP	2
PaO ₂ (mm Hg)	
<48.7	4

48.7 -59.9	3
60-71.2	2
71.3-82.4	1
PaCO ₂ (mm Hg)	
< 36	2
36-39	1
Edad (años)	
>80 años	2
60-79	1
FC> 100 lat/ min	1
Atelectasias	1
Elevación del Hemidiafragma	1
PROBABILIDAD CLINICA	
Baja	0-4
Intermedia	5-8
Alta	>9

ESCALA DE GINEBRA REVISADA	PUNTOS
Edad > 65 años	1
TVP o TEP previos	3
Cirugía o fractura en el mes previo	2
Malignidad Activa	2
Dolor en miembro pélvico inferior	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardiaca	
75a 94 lpm	3
>95	5
Dolor en el miembro pélvico inferior a la palpación o edema unilateral	4
PROBABILIDAD CLINICA	
Baja	0-3
Intermedia	4-10
Alta	>11

En el presente proyecto participaron médico radiólogo, cada uno del turno vespertino, quienes supervisaron la realización correcta e interpretación de la radiografía de tórax, angiotomografía y ultrasonido Doppler de miembros inferiores.

Validez de Mediciones

Medición y evaluación: La evaluación de los métodos diagnósticos para tromboembolia pulmonar así como los índices de probabilidad pre-prueba para tromboembolia pulmonar se midieron de forma independiente y éstos últimos se midieron a ciegas con respecto al estándar de referencia (oro) para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

Representatividad

Los índices de probabilidad pre-prueba para tromboembolia pulmonar fueron evaluados en pacientes con diferentes niveles de expresión de gravedad del cuadro clínico y fueron representativos de los pacientes a los que se otorga atención médica en el Instituto.

ANALISIS DE RESULTADOS.

Las variables de estudio, tanto clínicas como paraclínicas se resumieron con estadística descriptiva, para variables continuas se utilizó la mediana e intervalo intercuartil, para variables categóricas frecuencia y porcentajes.

Las variables se compararon entre el grupo en el que se documentó TEP y el que se descartó dicho diagnóstico. Las comparaciones entre grupos para variables numéricas se realizaron mediante estadística no paramétrica con la prueba U-Mann Whitney y para variables categóricas con la prueba de Ji2.

Se construyeron curvas ROC para identificar el mejor punto de corte para los niveles de dímero D y dímero D ajustado por edad a 10 y a 16. Mediante tablas de contingencia 2x2 se midió la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como razones de verosimilitud para el dímero D como variable dicotómica a puntos de corte de >500 UI, >1200 UI, >2000 UI, > 3000 UI y > 4000 UI,

tomando como estándar de oro para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar de acuerdo a la definición mencionada en la parte de material y métodos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue evaluado por el comité de Investigación el comité de ciencia y bioética de investigación del INER, aprobándose con el código C08 – 13.

En el estudio solo se realizaron observaciones y recolección de resultados, no se realizó ningún procedimiento adicional a la atención rutinaria, la cual se basó en los lineamientos internacionales de diagnóstico y tratamiento para pacientes con tromboembolia pulmonar, por lo que solo fue necesario el consentimiento informado institucional.

Todos los resultados fueron manejados para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad. Los registros fueron guardados en un lugar seguro. Debido a la naturaleza de los datos, el mantener la confidencialidad de la información clínica es una alta prioridad. Los cuestionarios fueron colocados en sitios accesibles solo a personal seleccionado. Los archivos computarizados tienen únicamente códigos de identificación, las claves solo son accesibles para los investigadores. Todos los reportes y publicaciones hacen referencia únicamente a datos agrupados.

Resultados

De Octubre del 2012 al 30 de Junio del 2018, se registró un total de 164 pacientes elegibles para el análisis. En el cuadro 1, se observa las características generales de la población y respecto al estatus de diagnóstico de tromboembolia pulmonar. De los 163 pacientes para el análisis del desempeño diagnóstico de Dímero D, en 96 (58.9)% se confirmó y en 67 (41.1)% se descartó en diagnóstico de TEP. El 44.8% fueron hombres y el 55.21% fueron mujeres, con una mediana de edad de 57 años. De esta población 21.5% tenían tabaquismo positivo, de los cuales 22.9% de los sujetos con TEP y 19.4% de los sujetos sin TEP. La mediana del índice tabáquico fue de 7 paquetes año para los sujetos con TEP y 8.2 paquetes año para los sujetos sin TEP, no siendo estadísticamente significativo. En cuanto a la exposición a humo de leña el 18.8% de los sujetos con TEP y el 35.8% de los sujetos sin TEP, encontrándose diferencia estadísticamente significativa. La mediana del índice de exposición a humo de leña fue de 84 horas año para los sujetos con TEP y 80 horas año para los sujetos sin TEP, no

siendo estadísticamente significativa. En cuanto al nivel de dímero D la mediana para sujetos con TEP fue de 4172 ng/ml y 1337 ng/ml para sujetos sin TEP, siendo estadísticamente significativo. EL 1% tanto de sujetos con TEP y sin TEP fallecieron.

Cuadro 1.

Características generales de la población total y respecto al estatus de tromboembolia pulmonar.*

	Población total n = 163	Con TEP n (%) 96 (58.9)	Sin TEP n (%) 67 (41.1)	Valor de p
Edad**	57 (41-69)	55 (41-68)	57 (43-70)	0.6868
Sexo				
Masculino	73 (44.8%)	42 (43.8%)	31 (46.3%)	0.750
Femenino	90 (55.21%)	54 (56.25%)	36 (53.7%)	
Tabaquismo				
	35 (21.5%)	22 (22.9%)	13 (19.4%)	0.591
Índice tabáquico (paquetes año)**	7 (1-20)	7 (1-17)	8.2 (1.5-39)	0.2057
Exposición a humo de leña				
	42 (25.8%)	18 (18.8%)	24 (35.8%)	0.014
Índice de exposición a humo de leña (horas año)**	82 (32- 168)	84 (32-190)	80 (30-168)	0.9194
Dímero D ng/ml Total**	3020 (1244 - 5373)	4172 (2171- 7060)	1337 (633 - 3286)	0.0000
Muerte	2 (1.60 %)	1 (1.25)	1 (2.22%)	0.678

*Los resultados están en frecuencias y porcentajes

**Mediana (Intervalo intercuartil IIC), (valor mínimo máximo)

En 96 (58.9%) sujetos se encontró alguna comorbilidad, 96 (58.9%) de los pacientes con TEP y 48 (71.6%) de los pacientes sin TEP; las más frecuentes fueron la cardiopatía con 58 (58.9%), hipertensión arterial sistémica 55 (33.7%) en el grupo sin TEP 29 (43.3%) versus con TEP 26 (27.1%), obesidad 55 (33.7%) y la Diabetes con 35 (15.3%). Las enfermedades respiratorias como comorbilidad

la más frecuente fue SAOS 20 (12.3%), siendo mas frecuente en el grupo sin TEP 11 (16.4%) versus con TEP 9 (9.4%) y enfermedad intersticial 18 (11%), en el grupo sin TEP 14 (20.9%) versus con TEP 4 (4.2%), EPOC 12 (7.4%), en el grupo sin TEP 6 (9%) versus con TEP 6 (6.3%), cáncer 10 (6.1%), en el grupo sin TEP 5 (7.46%) versus con TEP 5 (5.21%). **(CUADRO 2)**

Cuadro 2

Principales comorbilidades asociadas de la población total y respecto al estatus de tromboembolia pulmonar

	Población total n = 163	Con TEP n (%) 96 (58.9)	Sin TEP n (%) 67 (41.1)	Valor de p
Comorbilidad	96 (58.9%)	48 (50%)	48 (71.6%)	0.006
Cardiopatía	58 (35.6%)	31 (32.3%)	27 (40.3%)	0.293
Hipertensión arterial sistémica	55 (33.7%)	26 (27.1%)	29 (43.3%)	0.031
Diabetes	25 (15.3%)	16 (16.7%)	9 (13.4%)	0.573
Obesidad	55 (33.7%)	33 (34.4%)	22 (32.8%)	0.838
Intersticial	18 (11%)	4 (4.2%)	14 (20.9%)	0.001
EPOC	12 (7.4%)	6 (6.3%)	6 (9%)	0.515
SAOS	20 (12.3%)	9 (9.4%)	11 (16.4%)	0.178
Asma	6 (3.7%)	2 (2.08%)	4 (5.97%)	0.195
Cáncer	10 (6.1%)	5 (5.21%)	5 (7.46%)	0.555

Los signos y síntomas de los pacientes con tromboembolia pulmonar que con mayor frecuencia presentaron fue: Disnea 134 (82.2%), siendo mayor la frecuencia en pacientes sin TEP 57 (85%), con TEP 77 (80.2%), Dolor torácico 74 (45.4%) sin TEP 17 (25.4%) con TEP 57 (59.4%), hemoptisis 7 (4.3%) sin TEP 7 (15.56%) con TEP 7 (7.4%), hemopticos 32 (19.6%) sin TEP 8 (11.9%) con TEP 24 (25%), disnea súbita 45 (27.6%) sin TEP 17 (25.4%) con TEP 28 (29.2%); el signo con mayor frecuencia fue la presencia de desaturación 117 (71.8%) sin TEP 51 (76.1%) con TEP 66 (68.8%), tos 98 (60.1%) sin TEP 43 (64.2%), con TEP 55 (57.3%), expectoración 62 (38%) sin TEP 28 (41.8%) con TEP 34 (35.4%). Taquicardia 47 (29%) sin TEP 20 (29.8%) con TEP 27 (28.4%), Trombosis venosa profunda 34 (20.9%) sin TEP 7 (10.5%) con TEP 27 (28.1%), febrícula 28 (17.2%) sin TEP 12 (17.9%) con TEP 16 (16.7%), taquipnea 15 (9.2%) sin TEP 8 (11.9%) con TEP 7 (7.3%), sibilancias 13 (8%) sin TEP 7 (10.6%) con TEP 6 (6.25%), palpitaciones 10 (6.13%) sin TEP 2 (2.29%) con TEP 8 (8.3%). La media ICC de la evolución para el padecimiento actual es de 12 días, sujetos sin TEP 7 días y 14 días con TEP.

Cuadro 3

Signos y síntomas en la población total y respecto al estatus de tromboembolia pulmonar.

	Población total n = 163	Con TEP n (%) 96 (58.9)	Sin TEP n (%) 67 (41.1)	Valor de p
Evolución del padecimiento actual (días)** n = 115	12 (4-30)	14 (4-30)	7 (3-20)	0.0634
Disnea	134 (82.2%)	77 (80.2%)	57 (85%)	0.424
Disnea súbita	45 (27.6%)	28 (29.2%)	17 (25.4%)	0.594
Dolor torácico	74 (45.4%)	57 (59.4%)	17 (25.4%)	0.002
Hemoptoicos	32 (19.6%)	24 (25%)	8 (11.9%)	0.039
Hemoptisis	7 (4.3%)	7 (7.4%)	7 (15.56%)	0.023
Sibilancias	13 (8%)	6 (6.25%)	7 (10.6%)	0.316
Tos	98 (60.1%)	55 (57.3%)	43 (64.2%)	0.377
Expectoración	62 (38%)	34 (35.4%)	28 (41.8%)	0.409
Taquipnea (FR > 30 lpm)	15 (9.2%)	7 (7.3%)	8 (11.9%)	0.312
Taquicardia (FC > 110 lpm)	47 (29%)	27 (28.4%)	20 (29.8%)	0.843
Febrícula o Fiebre T > 38.5°C	28 (17.2%)	16 (16.7%)	12 (17.9%)	0.836
Oximetría de pulso <88%	117 (71.8%)	66 (68.8%)	51 (76.1%)	0.304
Palpitaciones	10 (6.13%)	8 (8.3 %)	2 (2.9%)	0.162
Trombosis venosa profunda	34 (20.9%)	27 (28.1%)	7 (10.5%)	0.006

*Los resultados están frecuencias y porcentajes

**Mediana (Intervalo intercuartil IIC), (valor mínimo máximo)

*** Información no disponible en un caso

Al aplicar las reglas de predicción clínica de Wells los puntos de criterios para la probabilidad de esta escala en la población total fue en promedio de 4.5 y en el grupo con TEP fue de 5.3 y sin TEP 3.35. Al establecer tres categorías de probabilidad para TEP se observó que en el grupo con alta probabilidad tenía 80.6%, probabilidad intermedia 58.6% y baja probabilidad 32% tenían el diagnóstico de TEP (P 0.025); al realizar una categoría dicotómica el 78.1% tuvo probabilidad de TEP en el grupo

en que se confirmó el diagnóstico, mientras que en el grupo sin TEP el 68.7% había sido categorizado como improbable y 21% como probable (p 0.000). **Cuadro 4**

Respecto a los criterios de probabilidad de Ginebra los puntos en promedio en el grupo con TEP fue de 5.9 y al grupo sin TEP de 5.2. En el grupo de TEP el 7.5% tuvo probabilidad alta, el 72.5% tuvo probabilidad intermedias y el 20% tuvo probabilidad baja. En el grupo sin TEP el 70.1% tuvo probabilidad intermedia, 29.9% tuvo probabilidad baja y ningún sujeto tuvo probabilidad alta (p 0.002). Finalmente, al aplicar los criterios de probabilidad de Ginebra revisado, los puntos en promedio 7.6 en grupo con TEP y en el grupo sin TEP fue 5.9 (p 0.0003). Al aplicar la probabilidad para TEP en el grupo con diagnóstico confirmado, el 36.44% tenía baja probabilidad, el 56.8% probabilidad intermedia 56.8% y 83.3% tenían alta probabilidad, en el grupo sin TEP el 63.6% baja probabilidad, 43.2% probabilidad intermedia y 16.7% alta probabilidad. (p 0.002) **Cuadro 4**

Cuadro 4.

Probabilidad de Embolismo Pulmonar de acuerdo a los criterios de Wells, Ginebra y Ginebra revisado

	Población total n = 163	Con TEP n (%) 96 (58.9%)	Sin TEP n (%) 67 (41.1%)	Valor de p
Puntos criterios de Probabilidad de Wells*	4.5 (2.4)	5.3 (2.18)	3.35 (2.16)	0.0000
Criterios de Probabilidad de Wells				
Baja	28 (17.2%)	9 (32%)	19 (67.9%)	0.025
Intermedia	99 (60.7%)	58 (58.6%)	41 (41.4%)	
Alta	36 (22.1%)	29 (80.6%)	7 (19.4%)	
Criterios de Probabilidad de Wells dicotómica				
Improbable	67 (41.1%)	21 (31.3%)	46 (68.7%)	0.000
Probable	96 (58.9%)	75 (78.1%)	21 (21.9%)	
Criterios de Probabilidad de Ginebra				
Puntos Ginebra*	5.6 (2)	5.9 (2.1)	5.2 (1.9)	0.0430
Probabilidad				
Baja	37 (22.7%)	16 (20%)	20 (29.9%)	0.012
Intermedia	117 (71.8%)	58 (72.5%)	47 (70.1%)	
Alta	9 (5.52%)	6 (7.5%)	-----	
Criterios de Probabilidad de Ginebra Revisado				
Puntos*	6.9 (3.1)	7.6 (3.2)	5.9 (2.8)	0.0003
Probabilidad				

Baja	22 (13.5%)	8 (36.4%)	14 (63.6%)	0.002
Intermedia	111 (68.1%)	63 (56.8%)	48 (43.2%)	
Alta	30 (18.4%)	25 (83.3%)	5 (16.7%)	

*Promedio (DE)

Se confirmó TEP en 96 casos, mediante angiotomografía pulmonar en 76 sujetos (79.2%), arteriografía pulmonar en 14 (14.6%), gammagrama V/Q 2 (2%), Ecocardiograma transtorácico en 1 (1%) probabilidad clínica alta en 3 (3.1%); se excluyó este diagnóstico en 67 sujetos, 48 (71.6%) por angiotomografía pulmonar, arteriografía pulmonar 1 (1.5%), gamagrama pulmonar V/Q 3 (4.5%), dímero D bajo (< 500ng/ml) 15 (22.4%). **Cuadro 5**

Cuadro 5

Estudios confirmatorios o para descartar el diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

Estudio confirmatorio de TEP	Con TEP n (%)	Sin TEP n (%)
	96 (58.9%)	67 (41.1%)
Angiotomografía pulmonar	76 (79.2)	48 (71.6)
Arteriografía pulmonar	14 (14.6)	1 (1.5)
Gamagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio	2 (2)	3 (4.5)
Ecocardiograma transtorácico	1 (1)	-----
Probabilidad clínica alta	3 (3.1)	-----
Dímero D < 500ng/ml		15 (22.4)

Las curvas ROC que se realizaron con resultados de dímero D (ng/ml) sin ajustar (Figura 1), resultado de área bajo la curva de 0.778; ajustado por 10 (Figura 2), resultado de área bajo la curva de 0.777; y ajustado por 16 (Figura 3), resultado de área bajo la curva de 0.774;

Al no encontrar diferencia entre los diferentes niveles de corte de dímero D, se decidió evaluar el desempeño del dímero D sin ajustar por edad, utilizando diferentes puntos de corte.

De acuerdo a los indicadores del dímero D a un punto de corte > 500 ng/ml, se obtiene un área bajo la curva de 0.78 (95% IC, 0.7 – 0.85) con 98% de sensibilidad (95% IC, 96% – 100%), 17% de especificidad (95% IC, 12% - 24%), VPP de 63% (95% IC, 56% - 71%), VPN de 86% (95% IC, 80% -

91%) con 65% de los pacientes correctamente clasificados y razón de verosimilitud positiva de 1.19.

Cuadro 6, Figura 1

De acuerdo a los indicadores del dímero D a un punto de corte > 1200, con 93% de sensibilidad (95% IC, 89% – 97%), 49% de especificidad (95% IC, 42% - 57%), VPP de 72% (95% IC, 65% - 79%), VPN de 83% (95% IC, 77% - 88%) con 75% de los pacientes correctamente clasificados y razón de verosimilitud positiva de 1.85. **Cuadro 6, Figura 1**

De acuerdo a los indicadores del dímero D a un punto de corte > 2000 mg/ml, con 76% de sensibilidad (95% IC, 69% – 83%), 61% de especificidad (95% IC, 54% - 69%), VPP de 74% (95% IC, 67% - 80%), VPN de 64% (95% IC, 57% - 71%) con 70% de los pacientes correctamente clasificados y razón de verosimilitud positiva de 1.96. **Cuadro 6, Figura 1**

De acuerdo a los indicadores del dímero D a un punto de corte > 3000 mg/ml, con 67% de sensibilidad (95% IC, 59% – 74%), 73% de especificidad (95% IC, 66% - 80%), VPP de 78% (95% IC, 72% - 84%), VPN de 60% (95% IC, 53% - 68%) con 69% de los pacientes correctamente clasificados y razón de verosimilitud positiva de 2.48. **Cuadro 6, Figura 1**

De acuerdo a los indicadores del dímero D a un punto de corte > 4000 mg/ml, con 52% de sensibilidad (95% IC, 44% – 60%), 84% de especificidad (95% IC, 78% - 89%), VPP de 82% (95% IC, 76% - 88%), VPN de 55% (95% IC, 47% - 63%) con 55% de los pacientes correctamente clasificados y razón de verosimilitud positiva de 3.24. **Cuadro 6, Figura 1**

Cuadro 6.

Indicadores de diagnóstico para los niveles séricos de Dímero D sin ajustar a diferentes puntos de corte para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

Dímero D					
Punto de corte	> 500 UI	> 1200 UI	> 2000 UI	> 3000	> 4000
Sensibilidad (IC 95%)	98% (96% - 100%)	93% (89% - 97%)	76% (69% - 83%)	67% (59% - 74%)	52% (44% - 60%)
Especificidad (IC 95%)	17% (12% - 24%)	49% (42% - 57%)	61% (54% - 69%)	73% (66% - 80%)	84% (78% - 89%)
Valor predictivo positivo (IC 95%)	63% (56% - 71%)	72% (65% - 79%)	74% (67% - 80%)	78% (72% - 84%)	82% (76% - 88%)

Valor predictivo negativo (IC 95%)	86% (80% - 91%)	83% (77% - 88%)	64% (57% - 71%)	60% (53% - 68%)	55% (47% - 63%)
Razón de verosimilitud positiva	1.19	1.85	1.96	2.48	3.24
Razón de verosimilitud negativa	0.12	0.13	0.39	0.46	0.56
Correctamente clasificados	65%	75%	70%	69%	66%
Prevalencia	59% (51% - 66%)				
Área bajo la curva (ROC) (IC 95%)	0.78 (0.70 - 0.85)				

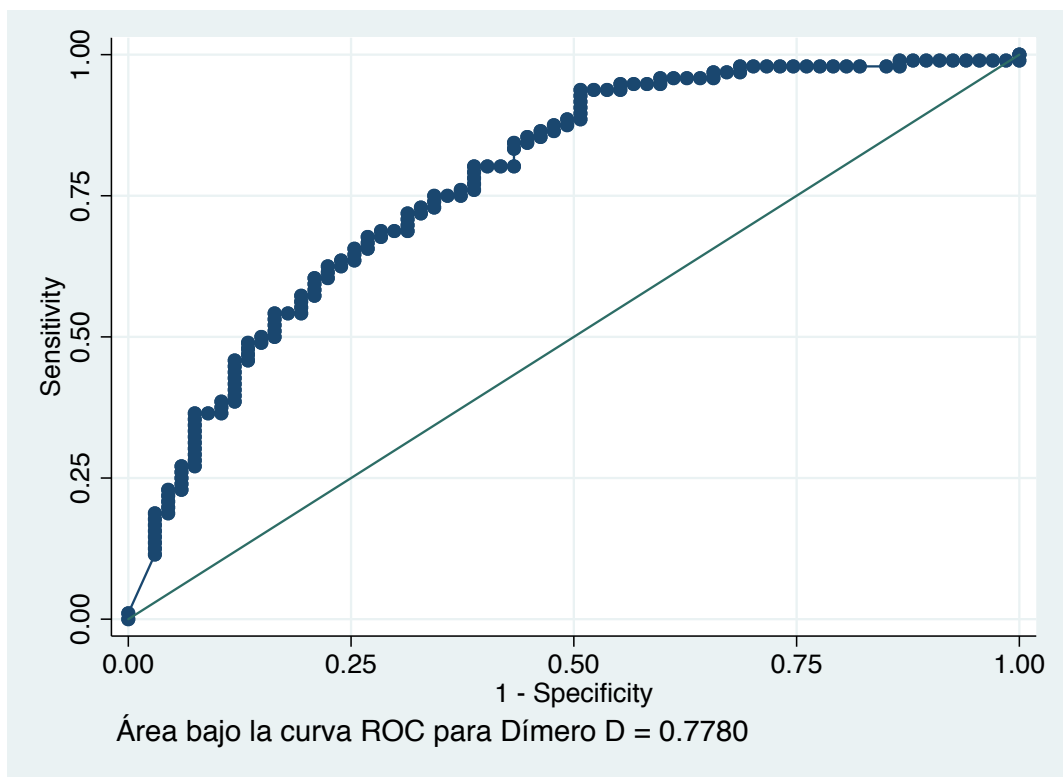


Figura 1. Área bajo la curva para Dímero D, sin ajustar.

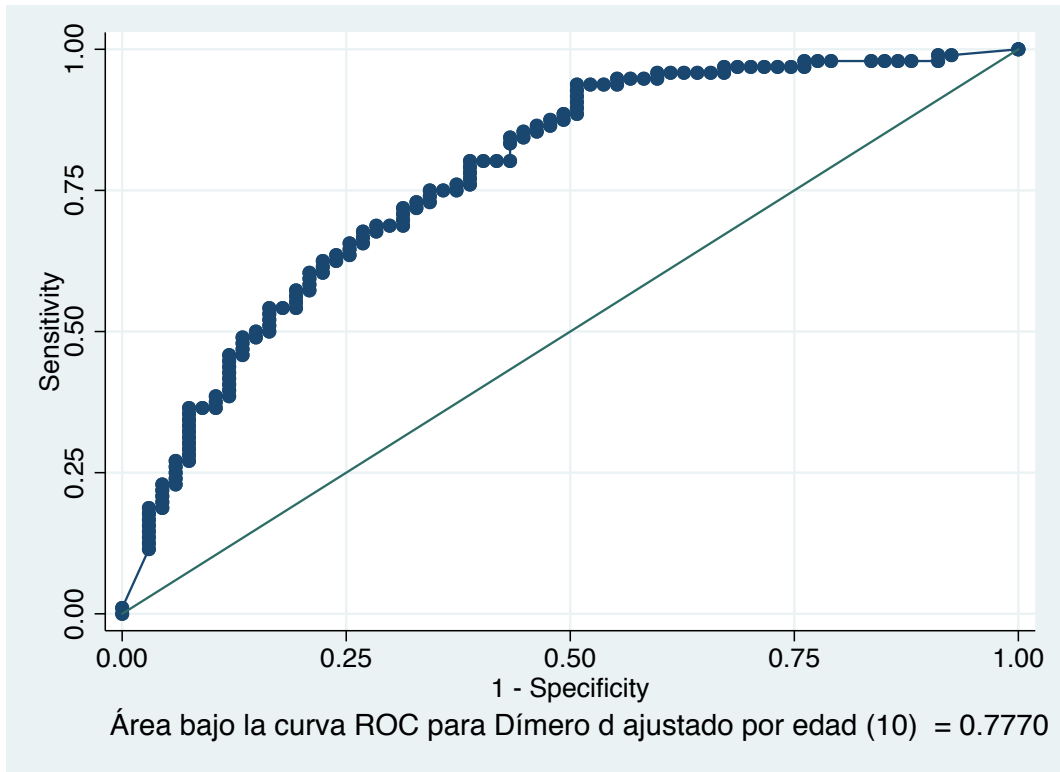


Figura 2. Área bajo la curva para Dímero D, ajustado por edad a 10.

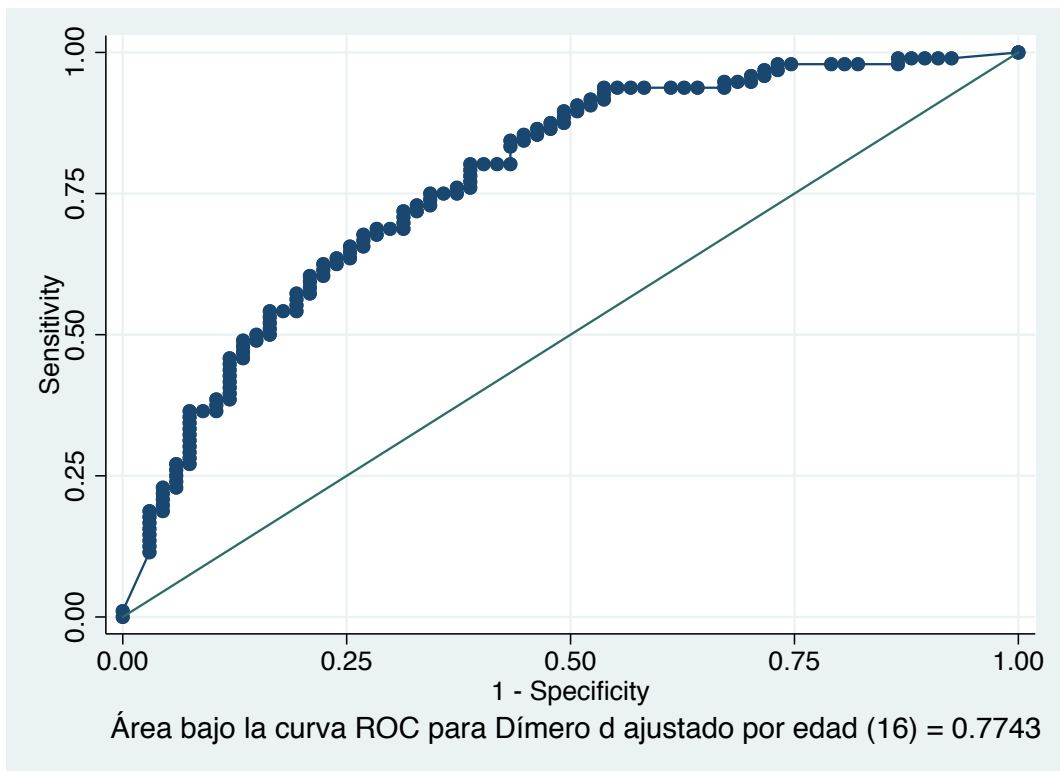


Figura 3. Área bajo la curva para Dímero D, ajustado por edad a 16.

DISCUSIÓN

Durante el periodo Octubre 2012 a Julio 2015 se incluyeron de forma consecutiva a 163 pacientes que acudieron al INER con sospecha diagnóstica de TEP.

Los pacientes incluidos en este estudio son representativos de aquellos a quienes se les otorga atención médica en el INER e incluyeron diferentes grados de gravedad de enfermedad; se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de TEP, éste diagnóstico se confirmó en el 58.9%,s de los casos en total, 79.2% con angiotomografía, 14.6% por arteriografía, 2% con gammagrama V/Q, 1% por Ecocardiograma transtorácico. El diagnóstico se descartó en 41.1%, 71.6% por angiotomografía, 22.4% por dímero D<500ng/ml, 4.5% por gamagrama pulmonar, 1.5% por arteriografía.

Respecto a las características generales de la muestra la mediana de la edad fue de 57 años. El género femenino fue el que más predominó tanto en grupo con TEP 56.25% y sin TEP 53.7%, similar a lo reportado en el estudio ADJUST-PE donde 56.8% eran mujeres y tenían una mediana de edad de 63 (53 - 74).

El factor de riesgo mas frecuente encontrado fue tabaquismo con 22.9%, con mediana de índice tabáquico de 7 paquetes año, la exposición a humo de leña se encontró en 18.8% de los pacientes con una mediana de índice de exposición a humo de leña de 84 horas año; siendo la exposición a humo de leña la única que resultó estadísticamente significativa.

En este estudio la presencia de comorbilidades en la población total estudiada fue de 58.9%. En 50% de los pacientes con TEP y en el grupo sin TEP 71.6% tenían alguna comorbilidad, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.006$); frecuencia mayor a lo reportado en base a los resultados del estudio PIOPED II en donde el 69%de los pacientes con TEP y el 58% sin TEP no tenían historia previa de enfermedades.

Dentro de las comorbilidades en la población total, las más frecuentes fueron la cardiopatía 35.6%, hipertensión arterial 33.7%, obesidad 33.7%, diabetes 15.3%; se encontró diferencia estadística significativa en cuanto a hipertensión arterial ($p < 0.031$). Las enfermedades respiratorias con mayor frecuencia fueron SAOS con 12.3%, Intersticial con 11%, EPOC con 7.4%; sin encontrar diferencia

significativa entre los pacientes con y sin TEP, se encontró diferencia estadística significativa en cuanto a enfermedad intersticial ($p < 0.001$) siendo mas frecuente en el grupo sin TEP.

El Dímero D es un producto de la degradación de fibrina y un marcador de la formación de trombos. Sin embargo el Dímero D puede ser elevado en varias condiciones distintas de tromboembolismo venoso incluyendo insuficiencia renal, cáncer, cardiopatía isquémica, procesos inflamatorios y el embarazo.

En consecuencia, la especificidad y el valor predictivo positivo para la detección de la enfermedad tromboembolica venosa es baja, utilizando el umbral positivo para el dímero D es 500ng/ml, que se correlaciona con una especificidad de aproximadamente el 40% (aunque el límite recomendado puede variar de acuerdo al tipo de prueba utilizado).

Recientemente se ha examinado si la variación del dímero D, el corte puede mejorar su especificidad sin comprometer su alta sensibilidad. Algunos investigadores han buscado en si los algoritmos de probabilidad pre test podrían hacerse mas sofisticado utilizando diferentes valores de corte para la probabilidad de embolismo pulmonar.

El estudio Adjust-PE, informó recientemente los resultados de una prospectiva investigación de > 3000 servicios de urgencias, con tasa de prevalencia de TEP de 19%. En este estudio, una corte de dímero D ajustada por edad, se encontró que la tasa de fallos de diagnóstico adicional de esta intervención era sólo el 0.3%, sin embargo al mismo tiempo que se produjo un 23% reducción de la necesidad de nuevas imágenes.

Este estudio se ajustó el valor de dímero D por edad > 50, por 10 y por 16. Encontrando que el nivel de dímero D que se cuantifico en nuestra población total tuvo una mediana de 3020 ng/ml, siendo mayores en el grupo con TEP de 4172 ng/ml en promedio con máximo de 7060 ng/ml, y el menor de este grupo 2171 ng/ml. En cambio en el grupo sin TEP el promedio de los niveles séricos de dímero D fue 1337 ng/ml, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.0000$).

En este trabajo, se observó que el dímero D en el punto de corte >500ng/ml, clasificó correctamente al 65%, con ABC 0.78, sensibilidad 98%, especificidad 17%, valor predictivo positivo 63%, valor predictivo negativo 86%, razón de verosimilitud positiva de 1.19 y razón de verosimilitud negativa de 0.12.

En este trabajo, se observó que el dímero D en el punto de corte >1200ng/ml, clasificó correctamente al 75%, con ABC 0.77, sensibilidad 93%, especificidad 49%, valor predictivo positivo 72%, valor predictivo negativo 83%, razón de verosimilitud positiva de 1.85 y razón de verosimilitud negativa de 0.13. Comparado con el estudio de Berreando y colaboradores donde se encontró una sensibilidad de 100%, especificidad 33%, valor predictivo positivo 5.3%, valor predictivo negativo 100%, razón de verosimilitud positiva de 1.49 y razón de verosimilitud negativa de 0.0; con la diferencia que la mediana de edad en su población fue de 72 años, con 49% de mujeres, resultados similares a los encontrados por Ackerly y colaboradores. Siendo este punto de corte el que representa un mejor balance entre los parámetros estudiados.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

Una de las limitantes de este estudio es que se cuenta con n pequeña, además se tuvo que excluir a pacientes por incumplimiento del algoritmo durante su abordaje diagnóstico; finalmente, la categorización del riesgo mediante las reglas de predicción clínica fueron realizadas por un solo clínico, de forma que la variabilidad inter observador no fue evaluada.

CONCLUSIONES

En este estudio, la exactitud del nivel de Dímero D, cuando hay sospecha de TEP, fue en términos generales variable y modesta, con un área bajo de curva de 0.78 clasificándola como un buen test, con un valor predictivo alto 86% para el nivel de corte >500 ng/ml y 83% para el nivel > 1200 ng/ml. El desempeño mejoró al clasificar correctamente al 75% de los pacientes con TEP al ajustar el nivel de corte a >1200 ng/ml.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370–2.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756–64.
3. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest.* 2010;138:1432–40.
4. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
5. Turetz, M., Sideris, A., Friedman, O., Tripathi, N., et al. (2018). Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Seminary Interventional Radiology*, 35:92–98. DOI 10.1055/s-0038-1642036. ISSN 0739-9529.
6. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Semin Thromb Hemost* 2014;40(07):724–735
7. Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007;82(09):777–782
8. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143(10):697–706
9. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med* 2014;127(09):829–39.e5
10. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1254–1257

11. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003;163(14): 1711–1717
12. Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. *Int J Epidemiol* 2000;29(03): 465–469
13. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992;16(05):707–714
14. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341 (8838):134–138
15. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116 (09):754–761
16. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323 (22):1512–1516
17. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10): 3698–3703
18. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(02):194–201
19. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2, Suppl): e419S–e496S
20. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(06):715–722
21. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(04): 458–464

22. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119(01):60–68
23. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2012; 30(31):3870–3875
24. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245–1248
25. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med* 2008;168(04):425–430
26. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med* 2009;54(02):147–152
27. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345(11):779–783
28. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988;2 (8609):497–498
29. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151 (03):180–190
30. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114(5-6):409–414
31. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73(01):31–36
32. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(03):326–331
33. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period.

Am J Obstet Gynecol 2005;193 (01):216–219

34. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006;194 (05):1311–1315

35. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med 2003;349(15):1443–1450

36. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890

37. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;136(09):680–690

38. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. Br J Haematol 1997;97(04):775–784

39. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. Blood 2007;110(09):3097–3101

40. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997; 277(08):642–645

41. Stein PD, Matta F, Goldman J. Obesity and pulmonary embolism: the mounting evidence of risk and the mortality paradox. Thromb Res 2011;128(06):518–523

42. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002;46(04):1019–1027

43. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quéré I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. Haemostasis 1994;24(03):175–182

44. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous

thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348 (15):1435–1441

45. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(01):93–102

46. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 2005;162(10):975–982

47. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123:1794–801

48. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.

49. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125:2092–99.

50. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009;113:3911–7.

51. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458–64.

52. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715–22.

53. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712–23.

54. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, Monreal M. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009;101:478–82.

55. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6:632–7.

56. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125:2092–99.

57. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–7.
58. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*. 2011;124:1435–41.
59. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000;31 (05):895–900
60. McLachlin AD, McLachlin JA, Jory TA, Rawling EG. Venous stasis in the lower extremities. *Ann Surg* 1960;152(04):678–685
61. Sevitt S. Organization of valve pocket thrombi and the anomalies of double thrombi and valve cusp involvement. *Br J Surg* 1974;61 (08):641–649
62. Sajid MS, Ahmed N, Desai M, Baker D, Hamilton G. Upper limb deep vein thrombosis: a literature review to streamline the protocol for management. *Acta Haematol* 2007;118(01):10–18
63. Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; DVT FREE Steering Committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* 2005;93(03):494–498
64. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* 2010;123(05):426–431
65. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* 2008;133(01):143–148
66. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW. Utility of impedance plethysmography in the diagnosis of recurrent deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1988;148(03):681–683
67. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012;55(02):550–561
68. Overton DT, Bocka JJ. The alveolar-arterial oxygen gradient in patients with documented pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1988;148(07):1617–1619
69. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(01):139–143

70. Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(01):336–347
71. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 1985;88(06):829–836
72. Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(02):332–338
73. D'Angelo E. Lung mechanics and gas exchange in pulmonary embolism. *Haematologica* 1997;82(03):371–374
74. D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, Dantzker DR. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(01):170–172
75. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(16):1788–1830
76. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992;101(4, Suppl):163S–171S
77. Tsang JY, Lamm WJ. Estimation of endothelin-mediated vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Pulm Circ* 2012; 2(01):67–74
78. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48(01):23–33
79. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev* 2008;4(01):49–59
80. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* 1974;65(05):534–543
81. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden

- hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(03):877–905
82. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997–1005.
83. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA.* 1977;238:2509–11.
84. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997;112:974–9.
85. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):14–18.
86. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2105–8.
- 87.88. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996;109:78–81.
88. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000;118:33–8.
89. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005;25:843–8.
90. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165–71.
91. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416–20.

92. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg. Med* 2005;29:399–404.
93. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98–107.
94. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:957–70.
95. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:709–18.
96. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:448–60.
97. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;99:229–34
98. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008;168:2131–6.
99. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2009;101:197–200.

100. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296–304.
101. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:589–602.
102. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004;116:291–9.
103. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352: 1760–8
104. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886–92.
105. 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;109:357–61.
106. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. 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.
107. Penaloza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1291–6.

108. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. 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:f2492
109. Righini M, Van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117–24.
110. 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.
111. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589–602.
112. Monye W, Sanson BJ, Buller HR, et al. Performance of two rapid quantitative D-dimer assays in 287 patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2002; 107: 283–286.
113. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. For the Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. III: How to use an article about a diagnostic test. B: What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703–707.
114. Schrecengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003; 49: 1483–1490.
115. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, et al. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993; 69: 125–130.
116. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo Jr CA, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 589–597.
117. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal

- pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115: 150–152.
118. Stein PD, Matta F, Sabra MJ, et al. Specificity of quantitative latex agglutination assay for D-dimer in exclusion of pulmonary embolism on the emergency service. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2014; 20: 807–812
 119. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000; 109: 357–361.
 120. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, et al. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1156–1160.
 121. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, et al. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 412–416.
 122. Güneysel O, Pirmit S, Karakurt S. Plasma D-dimer levels increase with the severity of community acquired pneumonia. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 341–347.
 123. Bagattini SB, Bounameaux H, Perneger T, et al. Suspicion of pulmonary embolism in outpatients: nonspecific chest pain is the most frequent alternative diagnosis. *J Intern Med* 2004; 256: 153–160.
 124. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1244–1246.
 125. 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(9):1869- 1877.
 126. Salaun PY, Couturaud F, Lacut K, et al. Management of suspected venous thromboembolism: the impact of a multifaceted intervention. *Int J Qual Health Care.* 2005;17(5):433-438.
 127. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(6):1039-1045.
 128. Flores J, García de Tena J, Galipienzo J et al. Clinical usefulness and safety of an age-adjusted D-dimer cutoff levels to exclude pulmonary embolism: a retrospective analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2016; 11: 69–75.
 129. Verma N, Willeke P, Bicsan P, Lebiedz P, Pavenstaedt H, Kuempers P. Age-adjusted D-dimer

- cut-offs to diagnose thromboembolic events: validation in an emergency department. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2014; 109: 121–8.
130. Gupta A, Raja AS, Ip IK, Khorasani R. Assessing 2 D-dimer age-adjustment strategies to optimize computed tomographic use in ED evaluation of pulmonary embolism.
131. Ackerly, I., Klim, S., McFarlane, J., & Kelly, A. (2017). Which age-adjusted D-dimer cut-off performs best?. *Emergency Medicine Australasia*, 29(5), 601-602. doi: 10.1111/1742-6723.12835
132. Konstantinides, S., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., & Galiè, N. et al. (2015). Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Revista Española De Cardiología*, 68(1), 64.e1-64.e45. doi: 10.1016/j.recesp.2014.12.002