

# D-Dímeros no Diagnóstico de Tromboembolismo Venoso num Serviço de Urgência

## *D-Dimer in Venous Thromboembolism Diagnosis in The Emergency Department*

Bárbara Soeiro<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2733-1585>), Helena Greenfield<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1876-3164>), Sílvia Sousa<sup>2</sup>, Carolina Guedes<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7192-9912>)

### Resumo:

**Introdução:** O tromboembolismo venoso (TEV) engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). O doseamento de D-dímeros tem uma sensibilidade superior a 95% e um elevado valor preditivo negativo para TEV. Propusemo-nos a analisar episódios de urgência em que foram doseados D-dímeros. As variáveis pesquisadas foram: sintomas ou sinais presentes, a adequabilidade do pedido de D-dímeros de acordo com a probabilidade pré-teste, a realização de tomografia computadorizada com angiografia (angio-TC) e a confirmação/exclusão de TEV.

**Métodos:** Análise retrospectiva dos episódios de urgência de 1 de julho a 31 de dezembro de 2017, referentes a doentes com mais de 18 anos, com doseamento de D-dímeros.

**Resultados:** Foram incluídos 589 episódios. O género feminino representou 61,3% (n = 361) da amostra e a idade média foi de 62 ± 19 anos. Observamos doseamento de D-dímeros em doentes sem clínica sugestiva de TEV, em 110 episódios (19%). Em quatro doentes com alta-probabilidade pré-teste foi efetuado doseamento de D-dímeros; os D-dímeros estavam elevados em 55,5% de todos os episódios (327/589), mas apenas 28,1% (n = 92) destes fizeram angio-TC. O número total de casos de TEV confirmados foi de 27 (4,6%).

**Discussão e Conclusão:** Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura. Reportam-se 3 erros na abordagem diagnóstica: doseamento de D-dímeros em doentes sem clínica sugestiva de TEV; doentes com alta-probabilidade submetidos a doseamento de D-dímeros; doentes com elevação de D-dímeros sem realização de angio-TC. Realçamos o interesse desta análise do ponto de vista económico e de não-maleficência no que respeita ao uso excessivo de exames no diagnóstico de TEV.

**Palavras-chave:** Produtos de Degradação da Fibrina e do Fibrinogénio; Serviço de Urgência; Tromboembolismo Venoso.

### Abstract:

**Introduction:** Venous thromboembolism (VTE) refers to deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). D-dimer dosing has sensitivity of over 95% and high negative predictive value for the diagnosis of VTE. Our goal was to analyse every Emergency Department episode in which d-dimer dosing was performed. The variables analysed were: presence or absence of clinical symptoms suggestive of VTE, the suitability of D-dimer request according to pre-test probability scores, performance of computed tomography angiography (angio-CT) if D-dimer elevation and number of confirmed VTE.

**Methods:** We performed a retrospectively analysis of all cases of patients over 18 years of age in whom D-Dimer dosing was performed in our Emergency Department from the 1st of July to the 31st of December of 2017.

**Results:** 589 episodes were included in our analysis. Female gender represented 61% (n = 361) and median age was 62 ± 19 years-old. We documented 110 episodes with D-dimer dosing without any suggestive symptoms of VTE. In four patients with high pre-test probability D-dimer was inadequately performed. D-dimer elevation was observed in 55,5% (327/589) of all episodes, but only 28,1% were submitted to angio-CT. Total VTE confirmed was 27 (4,6%).

**Discussion and Conclusion:** Our results are according to the literature. We report 3 main diagnostic errors: D-dimer dosing in patients without symptoms of VTE; D-dimer dosing in high probability patients; and patients with elevated D-dimer who do not do angio-CT. This study enlightens the prejudice of excessive and inadequate exams in the diagnosis of VTE.

**Keywords:** Emergency Service, Hospital; Fibrin and Fibrinogen Degradation Products; Venous Thromboembolism.

### Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV), engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). É a terceira síndrome cardiovascular aguda mais frequente, a seguir ao enfarte agudo do miocárdio e do acidente vascular cerebral.<sup>1</sup> É um problema de saúde pública, tanto pela sua morbimortalidade como pelo consumo de recursos.<sup>2</sup> As taxas anuais de incidência estimadas na população europeia

<sup>1</sup>Serviço de Medicina, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Imunohemoterapia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

<sup>3</sup>Unidade de Cuidados Intermediários Polivalente, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

variam entre 104-183 / 100 000 pessoas / ano.<sup>3</sup> Recorre em aproximadamente 30% dos casos aos 10 anos.<sup>3</sup> A incidência do TEV e suas complicações são frequentemente subestimados.<sup>2</sup> A mortalidade estimada de EP não tratada é de 13 a 17%, constituindo a principal causa de morte intra-hospitalar evitável.

Os D-dímeros resultam da degradação das ligações cruzadas da fibrina pela plasmina. Encontram-se aumentados na fase aguda da trombose pela ativação simultânea da via da coagulação e fibrinólise.<sup>4</sup> Os D-dímeros têm uma sensibilidade de aproximadamente 95% e um elevado valor preditivo negativo para TEV. A especificidade está reportada entre 35,2% e 62,3% no doseamento ajustado à idade e os falsos positivos podem ser observados em casos de infeção, neoplasia, gravidez e puerpério.<sup>1,5-7</sup> O doseamento de D-dímeros é útil no diagnóstico de apenas mais duas situações clínicas:

na coagulação intravascular disseminada e na hiperfibrinólise primária; e como fator prognóstico na infeção por SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Um doente com suspeita de TEV deve ser estratificado de acordo com a sua probabilidade pré-teste. Os scores de cálculo da probabilidade mais frequentemente utilizados para a EP são o score de Geneva modificado e o score de Wells, ambos validados externamente.<sup>9-11</sup> O score mais utilizado para TVP é o score de Wells de dois níveis. Um doente com alta probabilidade pré-teste de EP deve realizar uma angiografia tomográfica computadorizada torácica (angio-TC tórax), no entanto, num doente com baixa probabilidade pré-teste, um teste D-dímeros negativo pode excluir EP sem necessidade de mais exames em ~ 30% dos casos (Fig.s 1 e 2).<sup>1</sup> O objetivo deste estudo foi analisar todos os doseamentos de D-dímeros realizados no nosso serviço de urgência

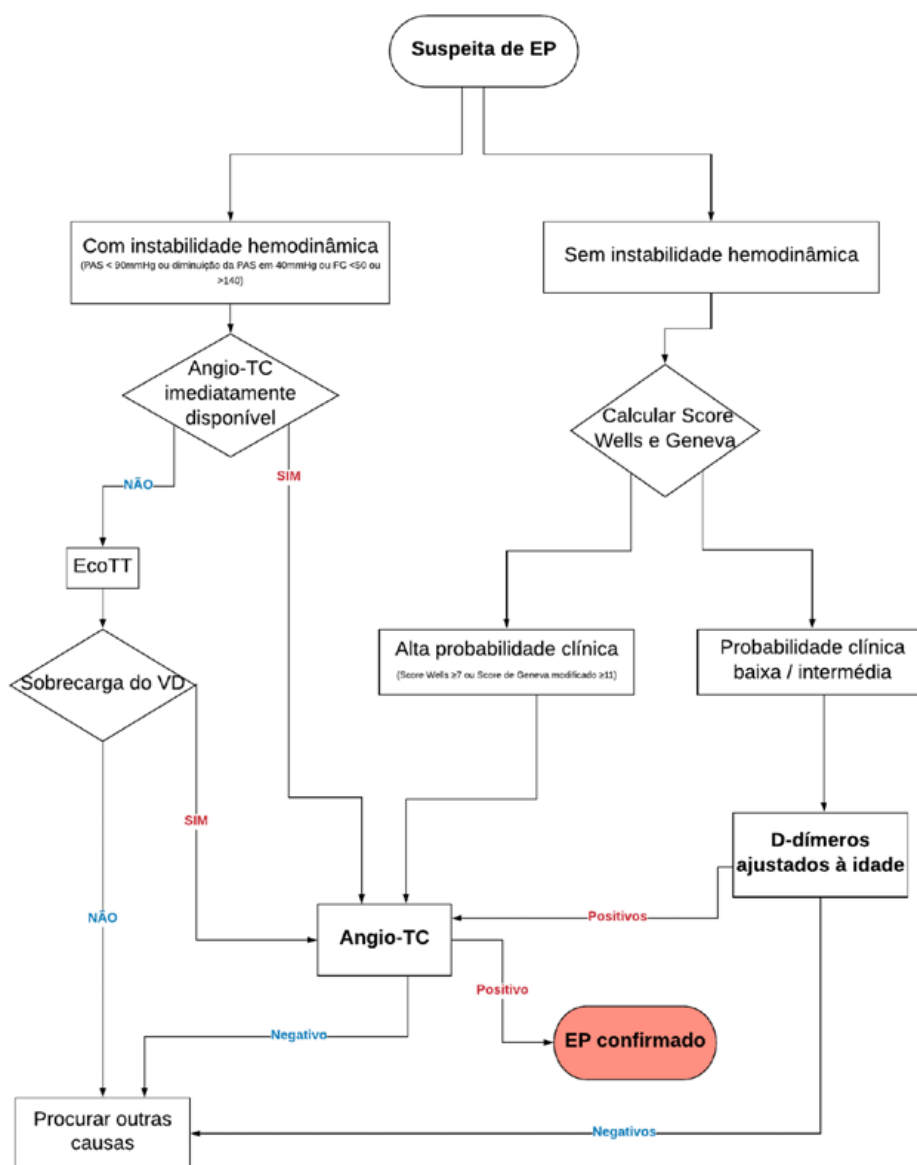


Figura 1: Fluxograma diagnóstico de EP



Figura 2: Fluxograma diagnóstico de TVP.

(SU) durante um período de 6 meses e determinar a adequação desse exame no diagnóstico de TEV.

## Materiais e Métodos

### SELEÇÃO DA AMOSTRA

Realizamos um estudo retrospectivo observacional de todos os episódios de urgência no nosso SU entre 1 de julho e 31 de dezembro de 2017. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, pelo menos um doseamento de d-dímeros no decorrer do episódio de urgência, registo clínico disponível com descrição de sinais e sintomas.

### COLEÇÃO DE DADOS

Perante a leitura da ficha de urgência e registo médico de todos os episódios selecionados, foi efetuada uma pesquisa ativa de uma lista pré-definida de sinais e sintomas sugestivos de TEV. Esta lista foi estabelecida de acordo com literatura especializada.<sup>1,2</sup> Calculamos a probabilidade pré-teste de acordo com o *score* de wells, o *score* de geneva modificado e o *score* de wells de 2 níveis para cada doente. Registamos o valor de D-dímeros obtido e se se encontrava elevado de acordo com a regra ajustada à idade (idade (anos) x 10ug/L, se idade <50 anos). No período correspondente à análise o teste realizado no nosso laboratório era o VIDAS® D-Dimer Exclusion II da Biomerieux. Documentamos a realização de angio-TC (ou ecocardiografia transtorácica quando este estava contraindicado) e ecografia com doppler dos membros inferiores, bem como a confirmação ou exclusão de TEV.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística é descritiva e foi realizada com o Microsoft Excel®. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas as estatísticas média, desvio-padrão, máximo, mínimo. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas as estatísticas contagem e percentagem.

## Resultados

### 1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Entre 1 de julho e 31 de dezembro de 2017 foram identificados 7 212 479 episódios de urgência no nosso hospital. Em 764 casos foi efetuado doseamento de D-dímeros. Após análise do registo de urgência e exames efetuados durante o episódio, foram excluídos da análise 175 casos, 6 por apresentarem idade inferior a 18 anos, 52 por serem registos repetidos, 117 por não terem informação suficiente no registo da urgência (Fig. 3). Incluímos na análise um total de 589 episódios, englobando 565 doentes. A análise foi efetuada por episódio.

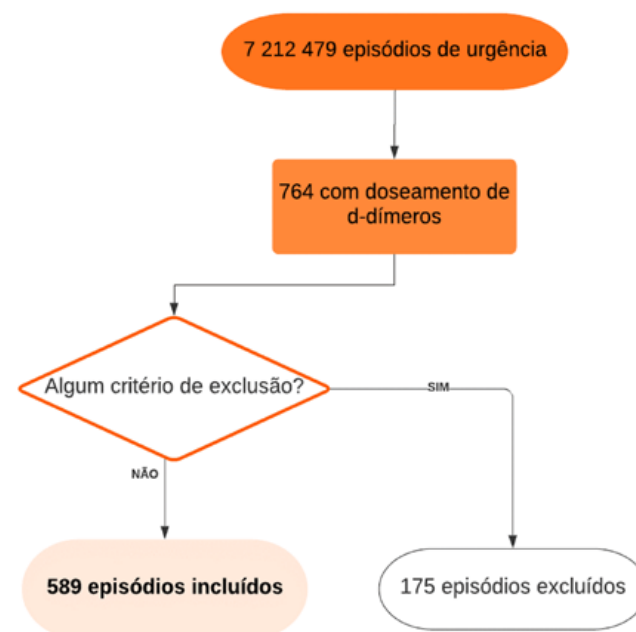


Figura 3: Fluxograma de seleção de casos.

A amostra tinha predominância do género feminino, representando 61,3% (n = 361) dos casos. A idade média foi de 62 ± 19 anos, com um mínimo de 19 e um máximo de 98.

### 2. VARIÁVEIS ANALISADAS

#### 2.1. Sinais e sintomas

Os sintomas mais frequentes foram a dispneia (28,5%, n = 168), a dor torácica (27,5%, n = 162), dor assimétrica da perna (14,1%, n = 83) e síncope (13,2%, n = 78) e menos frequentes a tosse (7,5%; n = 44) e as hemoptises (1,0%; n = 6) (Fig. 4). Os sinais mais frequentemente documentados foram

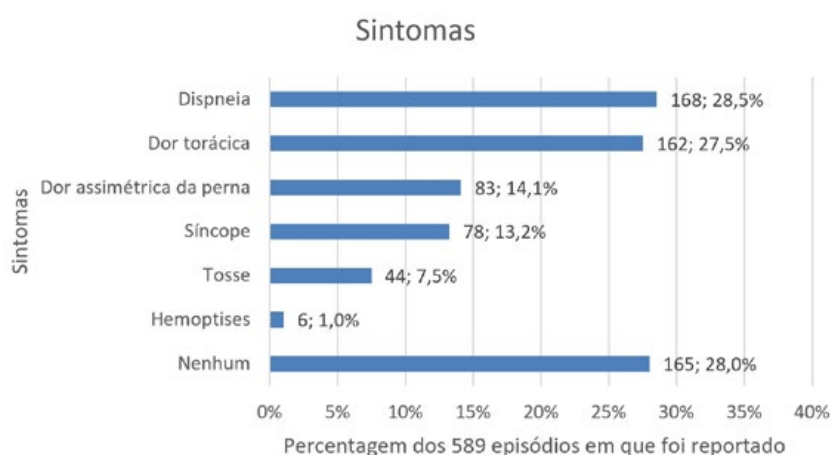


Figura 4: Sintomas.

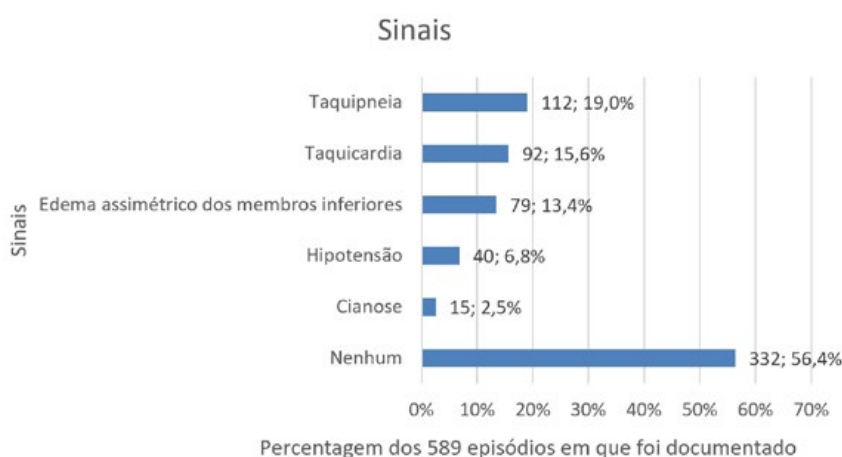


Figura 5: Sinais.

a taquipneia (19,0%; n = 112), a taquicardia (15,6%; n = 92) e o edema assimétrico dos membros inferiores (13,4%; n = 79). Menos frequentemente observou-se hipotensão, definida como PAS <90 mmHg ou uma descida face ao valor habitual do doente de  $\geq 40$  mmHg, por mais de 15 minutos, em 6,8% dos casos (n = 40) e cianose (2,5%; n = 15) (Fig. 5). Em 165 episódios (28,0%) não foi identificado nenhum sintoma sugestivo de TEV. Em 332 episódios (56,4%) nenhum sinal sugestivo de TEV foi identificado. Em 110 episódios (18,6%) não foi documentada clínica (sinal ou sintoma) sugestiva de TEV.

## 2.2. Probabilidade pré-teste

Em cada episódio foi calculada a probabilidade pré-teste para EP e TVP (Tabela 1). De acordo com o Score de Wells, 74,9% dos casos (n = 441) tinham baixa probabilidade para TEV, 24,4% (n = 144) probabilidade intermédia e em quatro casos (0,7%) alta probabilidade. Do grupo com baixa probabilidade foram confirmados três casos de EP, dois casos de TVP e um episódio com ocorrência concomitante de EP e TVP (EP+TVP), do grupo de intermédia probabilidade oito casos de EP, 11 casos de TVP e um caso de EP+TVP e no grupo de alta probabilidade 1 caso de EP+TVP. Dos 585

Tabela 1: Probabilidade pré-teste.

Score de Wells	Baixa: 0 - 1,5	Intermédia: 2 - 6	Alta: $\geq 7$	N
	441 (74,9%)	144 (24,4%)	4 (0,7%)	
Elevação de d-dímeros	212 (48,1%)	111 (77,1%)	4 (100%)	
TEV presente	6 (1,4%)	20 (13,8%)	1 (25,0%)	27 (4,6%)

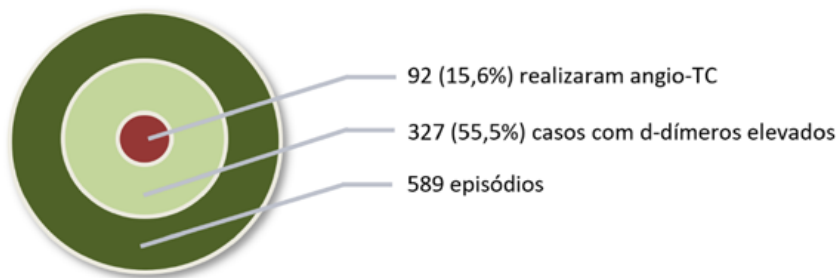
**Tabela 2:** Doseamento de d-dímeros ajustados à idade.

D-dímeros ajustados à idade	Elevados	Normais	N
n (%)	327 (55,5)	262 (44,5)	589

casos com baixa e intermédia probabilidade de TEV, 313 (53,5%) apresentaram elevação de D-dímeros e destes, 55 (17,5%) não tinham clínica sugestiva de TEV. Dos 313 casos com elevação de D-dímeros apenas 90 (28,8%) fizeram angio-TC na sua sequência.

### 2.3. D-dímeros

Foi encontrada elevação em 55,5% (n = 327) de todos os episódios (Tabela 2). Em apenas 28,1% (n = 92) destes foi realizado angio-TC (Fig. 6). Em 10 casos sem elevação de d-dímeros foi efetuado angio-TC, não tendo sido confirmado TEV em nenhum caso. Todos os casos confirmados de TEV tinham d-dímeros elevados. Dos 327 doentes com D-dímeros elevados, em apenas 8,2% (n = 27) foi confirmado existir TEV.

**Figura 6:** Esquema dos doentes que realizaram angio-TC do total de doentes com elevação de D-dímeros.

### 2.4. TEV confirmados

Os casos de TEV constituíram 4,6% do total de 589 episódios analisados (n = 27), 2% (n = 12) de EP e 2% (n = 12) de TVP e 3 casos de EP+TVP. A ecocardiografia transtorácica foi efetuada em 60 episódios (9,2%), tendo sido encontrados sinais de sobrecarga do ventrículo direito em 7 (1,2%) (Tabela 3). Em um caso o diagnóstico de EP foi baseado em sinais de sobrecarga do ventrículo direito no ecocardiograma e elevação de biomarcadores – a doente tinha contraindicação para a administração de contraste iodado.

## Discussão

Os resultados obtidos estão de acordo com estudos observacionais de outros Serviços de urgência.

Bayes *et al* descrevem uma diminuição significativa da realização de angio-TC de 90% (72/80) para 40% (44/110)

**Tabela 3:** Ecocardiografias transtorácicas realizadas.

Ecocardiografia transtorácica	Sinais de sobrecarga do ventrículo direito	Sem sinais de sobrecarga do ventrículo direito	Não efetuado
n (%)	7 (1,2%)	53 (8,9)	529 (89,8)

após introdução do teste de D-dímeros no Serviço de Urgência, sem alterações da incidência de EP, com valor global de 8,4% (n = 16). Descrevem 3 casos de probabilidade alta segundo o *score* de Geneva modificado em que foi realizado teste de D-dímeros ao invés de angio-TC imediato.<sup>12</sup>

Fraile JB *et al* analisaram o doseamento de D-dímeros num SU e em apenas 33,5% da amostra (616/1833) foram encontrados algum sintoma ou sinal de TEV. Este valor é francamente inferior ao obtido na nossa amostra de 81,4% com clínica sugestiva de TEV. Em termos de probabilidade pré-teste, de acordo com o *score* de Wells, 29,4% da amostra tinha baixa probabilidade, 64,7% tinha probabilidade intermédia e 5,9% alta probabilidade. Estes valores são diferentes da nossa amostra, em que o predomínio é de baixa

probabilidade. A incidência de TEV foi semelhante com 3,6% de EP (66/1833).<sup>13</sup>

Yin F *et al* documentaram D-dímeros positivos em 44% (465/1056) de uma amostra com suspeita de TEV, 36% destes com baixa probabilidade pré-teste e 53% com probabilidade intermédia. No entanto, apenas 29% realizaram exame de imagem. Nove doentes com alta probabilidade pré-teste fizeram doseamento de D-dímeros, e apenas 5 destes prosseguiram com angio-TC. 19% (111/591) dos doentes com doseamento negativo realizaram angio-TC. A incidência de EP foi inferior à nossa com 1,8% (27/1529).<sup>14</sup>

Kamolratanaipiboon *et al* descreve uma amostra com suspeita de TVP, em que 53,6% (158/295) dos casos fizeram doseamento de D-dímeros em doentes com *score* de Wells de 2 níveis com classificação provável que deveriam ter realizado ad initium exame de imagem. Dos doentes com classificação

improvável com D-dímeros positivos, 18,5% (21/113), não realizaram teste de imagem e 33,3% (8/24) com D-dímeros negativos realizaramo mesmo.<sup>15</sup>

Os estudos citados corroboram um valor preditivo negativo próximo de 100% no doseamento de D-dímeros para o diagnóstico de TEV, assegurando assim a possibilidade de exclusão diagnóstica sem realização de imagem.

Algumas das razões apontadas para o incumprimento do protocolo nestes mesmos estudos e na nossa amostra são a não compreensão do algoritmo, a desvalorização do valor dos *scores* de probabilidade pré-teste e o entendimento de que os D-dímeros nada acrescentam ao diagnóstico de doentes com alta probabilidade pré-teste. Quanto à realização de angio-TC após D-dímeros positivos, compreendemos que em algumas situações a clínica e restantes exames de diagnóstico doente podem ser tão sugestivos de diagnóstico alternativo que os clínicos acabam por considerar muito pouco provável a existência de TEV e não realizam imagem. No entanto, nestas situações os D-dímeros nunca deveriam ter sido pedidos inicialmente. Um estudo com participação de 6 países Europeus apresentou 2 casos clínicos tipo, um de EP e outro de TVP e pediu a vários clínicos do SU que procedessem ao diagnóstico e orientação.<sup>16</sup> Vários erros no seguimento do protocolo foram documentados, corroborando as razões que apontamos acima.

Aponta-se como uma limitação do nosso estudo, o uso de registos médicos como fonte de dados. São uma ferramenta de trabalho e não de colheita rigorosa de informação para estudos. Configura um possível viés a ausência de registo de alguns sinais e sintomas ou cálculo de *score* de probabilidade pré-teste, apesar de realizados. Trata-se de uma limitação inerente à tipologia de um estudo observacional retrospectivo.

## Conclusão

Esta análise demonstrou 3 erros principais no diagnóstico de TEV. Primeiro, observamos doseamento de D-dímeros em doentes sem sinais ou sintomas sugestivos de TEV, em 110 episódios (19%). Em pacientes sem sinais ou sintomas sugestivos de TEV o doseamento de D-dímeros não está indicado aumentando o número de falsos positivos.

Segundo, em doentes com alta-probabilidade pré-teste foi efetuado doseamento de D-dímeros e não angio-TC imediato. Segundo a literatura especializada à data de realização deste trabalho e a sua atualização em 2019,<sup>1</sup> os doentes com alta probabilidade pré-teste não têm benefício em doseamento de D-dímeros inicial e devem ser submetidos a angio-TC como 1º exame diagnóstico. Terceiro, em doentes em que é documentada elevação de D-dímeros deve ser realizado angio-TC ou ecodoppler venoso. Na nossa análise, em apenas 28,1% (n = 92) dos 327 doentes com D-dímeros elevados foi efetuado angio-TC.

Realçamos o interesse desta análise do ponto de vista económico e de não-maleficência no que respeita ao uso

excessivo de exames não indicados no diagnóstico de TEV que o nosso estudo e a literatura citada demonstram.

Com base neste estudo as autoras propuseram-se a realizar uma formação de atualização do diagnóstico de TEV no Serviço de Urgência e reanalisar estes dados. ■

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

## Correspondence / Correspondência:

Barbara Soeiro – barbarasoeiro@hotmail.com

Serviço de Medicina, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513, Senhora da Hora, Portugal

Received / Recebido: 02/11/2020

Accepted / Aceite: 17/12/2020

Publicado / Published: 15 de março de 2021

## REFERÊNCIAS

1. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41: 543-603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405

2. Reis A, Rocha N, Santos M, Gonçalves F, Soares A, Marques I et al. 2010 Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2010; 17 Suppl 1: S37-58.
3. Heit J. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:464-74. doi:10.1038/nrcardio.2015.83
4. Linkins L, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39:98-103. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83
5. Douma RA, Le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475. doi: 10.1136/bmj.c1475
6. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Gal GL, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04769
7. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuihoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2492. doi: 10.1136/bmj.f2492.
8. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi ML, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2020; 6: 00260-2020. doi:10.1183/23120541.00260-2020
9. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D. et al. 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. doi: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010
10. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiér AL, et al. 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. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.041
11. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-9. doi:10.1001/jama.295.2.172.
12. HK Bayes, CA O'Á'Dowd, NJ Glassford, A McKay, et al. D-dimer assays - A help or hindrance in suspected pulmonary thromboembolism assessment? *J Postgrad Med*. 2011;57:109-14. doi: 10.4103/0022-3859.81863
13. Fraile JB, Samper GJ, Fernández-Fabrellas E, Konishi I, et al. Análisis de la utilización del dímero D en urgencias: ajuste por edad, uso inapropiado y predicción de extensión y gravedad de la embolia pulmonar. *Emergencias* 2016;28:223-228. *Emergencias*. 2016;28:223-8.
14. Yin F, Wilson T, Della Fave A, Larsen M, Yoon J, Nugusie B, et al. Inappropriate use of D-dimer assay and pulmonary CT angiography in the evaluation of suspected acute pulmonary embolism. *Am J Med Qual*. 2012;27:74-9. doi: 10.1177/1062860611407907. 10.1177/1062860611407907. E
15. Kamolratanapiboon K, Tantanate C. Inappropriate use of D-dimer and impact on the test characteristics for deep vein thrombosis exclusion. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019 Oct;79(6):431-436. doi: 10.1080/00365513.2019.1658214.
16. Kristoffersen AH, Ajzner E, Rogic D, Sozmen EY, Carraro P, Faria AP, et al; joint Working Group on Postanalytical Phase (WG-POST) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and European Organisation for External Quality Assurance Providers in Laboratory Medicine (EQALM). Is D-dimer used according to clinical algorithms in the diagnostic work-up of patients with suspicion of venous thromboembolism? A study in six European countries. *Thromb Res*. 2016;142:1-7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.04.001.