

PROTOS
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENO.09.09.06/Septiembre 09

12. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2001;135:88-97.
13. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160:293-8.
14. Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, et al. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:39-44.
15. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227:455-60.
16. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, 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.
17. Stein P, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPEd II investigators. *Radiology.* 2007;242:15-21.
18. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary branch. *Radiology.* 1999;210:689-91.
19. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136:691-700.
20. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777-81.
21. Kurzina M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90:507-11.
22. Fink C, Ley S, Schoenberg SO, et al. Magnetic resonance imaging of acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2007;17:2546-53.
23. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358:1037-52.

CAPÍTULO IV

Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa

MARÍA JOSÉ SOTO CÁRDENAS

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) requiere pruebas objetivas para establecer su diagnóstico: ecografía Foppler en la trombosis venosa profunda (TVP) y tomografía computarizada (TC) helicoidal en la tromboembolia pulmonar (TEP)^{1,2}. Dado que la ETV es una entidad prevalente, su sospecha clínica se establece de forma habitual en la práctica clínica diaria. Por tanto, disponer de una herramienta que permita descartar la enfermedad sin necesidad de pruebas de imagen es de capital interés en el diagnóstico de la ETV. Con este propósito, en los últimos años, la determinación plasmática del dímero-D (DD) se ha incorporado al algoritmo diagnóstico de ETV y en la actualidad es ampliamente utilizada en la práctica clínica habitual.

El DD es un péptido producido por la acción de la plasmina sobre la fibrina durante el fenómeno de fibrinólisis. La ausencia de valores elevados de DD en plasma teóricamente indica que la trombosis no se ha producido. De este concepto deriva la aplicación del DD como método de cribado en la ETV.

Como prueba de cribado, el DD presenta una elevada sensibilidad, pero acompañada de una baja especificidad. Su utilidad radica, por tanto, en su alto valor predictivo negativo (VPN), es decir, en su capacidad para excluir la enfermedad, pero no como instrumento para apoyar el diagnóstico de ETV. De hecho, las concentraciones de DD pueden incrementarse en una serie de situaciones clínicas, algunas de ellas de presentación similar a la ETV³, indicadas en la **tabla 1**.

Tabla 1. Situaciones en las que la concentración plasmática de dímeros-D puede estar elevada

Embolia pulmonar	Cirrosis hepática
Trombosis venosa profunda	Insuficiencia renal
Sepsis	Gestación
Neoplasia	Ictus cerebral isquémico
Cirugía reciente	Isquemia arterial periférica
Politraumatismo	Diseción de aorta
Insuficiencia cardíaca	Edad avanzada
Síndrome coronario agudo	Crisis depreanóticas

En este capítulo desarrollaremos los aspectos más relevantes en la determinación del DD en el contexto de la ETV: el tipo de técnica para su determinación, la aplicación clínica en el diagnóstico de ETV, su utilidad en diferentes condiciones clínicas y, finalmente, su papel como predictor pronóstico.

Métodos de determinación de dímero-D en el plasma

Una amplia variedad de técnicas, tanto cualitativas como cuantitativas, están comercializadas para determinar los valores plasmáticos de DD y ello ha conducido a dificultades a la hora de

comparar los datos clínicos, ya que cada método empleado tiene características propias en función a la técnica utilizada.

Los métodos para la determinación del DD se pueden agrupar en 5 grupos: ELISA, aglutinación de látex, aglutinación de hemáties, inmunofiltración e inmunoturbidimétricas (llamadas látex de segunda generación)^{3,4}.

Entre las técnicas clásicas, inicialmente empleadas en la determinación de DD, se encuentran la ELISA estándar y técnicas de aglutinación de látex. La primera es considerada como la técnica de referencia, pero su aplicación clínica se encuentra limitada por la imposibilidad para realizarla de forma rápida. Las técnicas de látex, a pesar de que el resultado se obtiene en minutos, son criticadas por su sensibilidad insuficiente para su aplicación como método de cribado.

En los últimos años han surgido nuevas técnicas que intentan superar las limitaciones de las clásicas. Entre éstas, el método de aglutinación de hemáties (SimpliRED) y el ELISA rápido (VIDAS) han sido las más ampliamente valoradas en diversos estudios clínicos. Con posterioridad, también se han comercializado técnicas de inmunofiltración (Instant IA, Nycocard D-dimer) y técnicas turbidimétricas (STA Liatest D-Di, IL test D-Dimer, MDA D-dimer, etc.), denominadas técnicas látex de segunda generación^{4,5}. Las propiedades de cada tipo de técnica se describen en la **tabla 2**.

Cada técnica de determinación de DD tiene su propio punto de corte para excluir la ETV; por tanto, no es posible la extrapolación de los estudios publicados. Además, se debe subrayar el hecho de que no todas las técnicas han sido validadas por estudios prospectivos. Los clínicos deben conocer las características de test aplicado, es decir, su sensibilidad y el punto de corte para la exclusión de la enfermedad.

Tabla 2. Principales tipos de técnicas de determinación de dímero-D plasmático

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Características
ELISA			
- Clásico Asserachom Ddi	Alta	Baja	Considerada prueba de referencia. Utilidad clínica limitada por ser laboriosa y determinación muestras múltiples
- Rápido (ELFA) Vidas	Alta	Baja	Similar sensibilidad a los ELISA clásico. Determinación rápida y en muestras individuales
Inmunofiltración Nycocard	Alta-intermedia	Baja-intermedia	Sensibilidad reducida comparado con técnica de referencia. Rápida, cuantitativa y independiente del observador
Aglutinación de partículas de látex Dimertest Látex Ddi látex	Intermedia	Intermedia	Sensibilidad insuficiente para su aplicación clínica y dependiente del observador. Técnica rápida
Aglutinación de hematófagos SimpliRED	Alta-intermedia	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad alta en pacientes con baja probabilidad clínica. Dependiente del observador
Inmunoturbidimétrica (técnicas látex de segunda generación) TinaQuant Liatest Automated Dimertest MDA D-dimer Turbiquant Miniquant	Alta	Intermedia	Técnica rápida, cuantitativa e independiente del observador. Sensibilidad similar al ELISA convencional

Aplicación clínica en el diagnóstico de la ETV

Actualmente, se acepta ampliamente la utilidad del DD dentro del algoritmo diagnóstico de la ETV, basado en la estratificación

clínica y en pruebas de imagen no cuantitativas. Su aplicación pretende simplificar la estrategia diagnóstica y reducir la necesidad de pruebas complementarias. En pacientes atendidos en urgencias, la determinación del DD permite excluir la enfermedad en apro-

ximadamente el 30% de los casos, sin requerir ulteriores pruebas de imagen¹.

Otro aspecto relevante es la utilidad de la determinación del DD en algunos subgrupos de pacientes o contextos clínicos, como comentaremos más adelante. Los clínicos deben conocer que los valores de DD están incrementados en muchas situaciones como infecciones, inflamación, cáncer, traumatismos, cirugía, enfermedad cardiovascular, embarazo, además de la ETV³. Asimismo, la aplicación del DD en ETV ha sido ampliamente evaluada en pacientes procedentes de los servicios de urgencias, pero su utilidad ha sido motivo de controversias en pacientes hospitalizados, debido a que en estos casos confluye una serie de condiciones clínicas en las que cabe esperar una elevación de DD^{6,7}.

Por todo ello, y debido a su baja especificidad, los DD deben ser una parte de la estrategia diagnóstica, que ha sido validada por estudios prospectivos en los que se excluye la enfermedad de forma segura sin pruebas diagnósticas. Como hemos comentado con anterioridad, cada método empleado tiene sus propias características inherentes a la técnica y no todos los métodos han sido validados en estudios prospectivos. En una reciente revisión sistemática, Di Nisio et al⁴ evaluaron diferentes técnicas empleadas en el diagnóstico de ETV a partir de 113 estudios publicados. En la **tabla 3** se resumen los datos más destacables de sus resultados. En general, comparado con otras técnicas, ELISA clásico, ELISA rápido (VIDAS) y las técnicas inmunoturbidimétricas tienen una mayor sensibilidad. Las técnicas de aglutinación de hematíes muestra menor sensibilidad (el 85 frente al 95% de los comentados) y su utilidad parece mayor en pacientes con baja prevalencia de enfermedad. Stein et al⁵ publicaron resultados similares en una detallada revisión sistemática.

Tabla 3. Sensibilidad estimada en los diferentes métodos de determinación de dímero-D (DD) en TVP y TEP

Técnicas de determinación de DD	Sensibilidad (IC del 95%) en TVP	Sensibilidad (IC del 95%) en TEP
ELISA clásico	94 (86-97)	95 (84-99)
ELISA rápido (ELFA)	96 (89-98)	97 (88-99)
Inmunofiltración	89 (76-95)	91 (73-98)
Látex clásico		
Cualitativo	69 (27-93)	75 (25-96)
Semicuantitativo	85 (68-93)	88 (66-97)
Inmunoturbidimétricas	93 (89-95)	95 (88-98)
Agglutinación de hematíes	83 (67-93)	87 (64-96)

TC: intervalo de confianza; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Sin embargo, a pesar de que la determinación mediante ELISA ha demostrado su utilidad para excluir la ETV, con independencia de su probabilidad clínica, el hecho del que el VPN desciende en pacientes con alta probabilidad clínica y de que la incidencia de la enfermedad sea elevada explican por qué en las diferentes guías clínicas se indica que su aplicación se restrinja a pacientes con probabilidad clínica baja-moderada. Algunos autores consideran que la aplicación de otras técnicas menos sensibles podrían utilizarse en pacientes con baja probabilidad clínica, siempre que la incidencia en dicha categoría no exceda el 5%¹.

Utilidad en determinados subgrupos y/o condiciones clínicas

Son diversas las circunstancias que influyen en la sensibilidad del test y que se describen en la **tabla 4**. Como hemos comentado previamente, los estudios que han evaluado la aplicación del DD

Tabla 4. Factores que influyen en la sensibilidad de la técnica

Factores relacionados con la técnica
Características intrínsecas de la técnica
Anticuerpos monoclonales empleado
Punto de corte para exclusión de trombosis
Características clínicas
Edad
Duración de la clínica
Localización y extensión de la enfermedad
Tratamiento anticoagulante
Población aplicada
Prevalencia de la enfermedad
Condiciones clínicas asociadas (hospitalización, cáncer, ETV previa, embarazo, etc.)

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

se han realizado a partir de pacientes seleccionados en los servicios de urgencias. Sin embargo, la aplicación del DD en algunas condiciones clínicas (pacientes hospitalizados, oncológicos, posquirúrgicos, embarazo o ancianos) ha sido motivo de controversias, ya que en estos casos cabe esperar encontrar unos valores elevados de DD sin que esté presente un episodio de ETV. En estas circunstancias, aunque la sensibilidad del DD y el VPN se mantiene elevada, el número de pacientes en los que se puede excluir la enfermedad en base al DD es menor, y es necesaria la realización de un mayor número de test para excluir un episodio³ (tabla 5). Por otro lado, también hay factores que disminuyen la sensibilidad del test. En este apartado detallamos las circunstancias más relevantes que influyen en la variabilidad de la prueba.

Cáncer

En trabajos realizados a partir de sujetos con TVP, en pacientes que tenían cáncer se ha observado una sensibilidad similar a la de

Tabla 5. Número de determinaciones de dímero D (DD) a realizar para excluir un episodio de tromboembolia pulmonar en diferentes condiciones clínicas

Condición clínica	N. necesario de test (NNT)
Pacientes no hospitalizados con sospecha de TEP	3,3
Alta probabilidad clínica	9,1
No alta probabilidad clínica	2,2
Presencia de cáncer	9,1
No presencia de cáncer	3,1
ETV previa	6,3
No ETV previa	3,1
Embarazo antes de la 30 semana	2,6
Embarazo entre la semana 30 y la 42	4
Pacientes no hospitalizados mayores de 80 años	20
Hospitalizados (no quirúrgicos)	30
Hospitalizados (quirúrgicos)	Ningún paciente con DD –

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.
Tomada de Righini et al¹.

los pacientes sin cáncer; sin embargo, se ha observado un menor VPN atribuido a una mayor prevalencia de TVP en pacientes oncológicos, aunque estos estudios han sido realizados con tests de baja sensibilidad que no se recomiendan en subgrupos de alta prevalencia de enfermedad⁸. En estudios basados en pacientes con TEP donde la determinación de DD se realizó mediante ELISA se observó una sensibilidad y un VPN similares a los de los pacientes sin cáncer; sin embargo, en pacientes con cáncer y sospecha de ETV, sólo en uno de cada 10 pacientes se observa DD negativo⁹.

Episodios previos de enfermedad tromboembólica venosa

En un estudio reciente se valora la utilidad y la seguridad del empleo del DD en pacientes con episodios de previos y sospecha de ETV. La proporción de pacientes con DD negativo fue menor en el grupo de pacientes con episodios previos de ETV en relación con los pacientes que presentaron su primer episodio (el 15,9 frente al 32,7%)¹⁰. Estos datos indican que en pacientes con sospecha de ETV y episodios previos, un resultado negativo permite excluir el diagnóstico, aunque la proporción de pacientes en los que se podrá excluir sobre la base de un DD negativo será menor que en los pacientes sin antecedentes de ETV.

Embarazo

Es un hecho conocido que la concentración de DD se incrementa en el embarazo y esto podría limitar la utilidad del DD en esta situación, debido a la menor probabilidad de hallar una prueba negativa y, por tanto, el número de exploraciones adicionales necesarias será, a priori, mayor. Se han descrito valores de DD negativos tan sólo en el 39 y el 25% de mujeres gestantes antes de la semana 30 y 42, respectivamente^{11,12}. A pesar de ello y de que no hay estudios que evalúen la utilidad del DD para excluir la ETV en el embarazo, probablemente, un resultado negativo puede asimismo ser útil para excluir la enfermedad en este supuesto.

Ancianos

Se ha observado un aumento fisiológico del DD en la edad avanzada y se ha indicado que, por encima de los 80 años, hay una baja relación coste/efectividad que no recomienda hacer de forma indiscriminada la determinación del DD, debido a la baja proporción de pacientes que van a tener un DD negativo o, dicho

de otro modo, será excepcional el número de pacientes en los que vamos a poder excluir la enfermedad a partir de un DD negativo, aunque puede ser útil en los casos donde las pruebas de imagen no están disponibles o están contraindicadas³.

Localización y extensión de la enfermedad

Se ha observado una sensibilidad menor de la determinación de DD en TVP distal y en la embolia pulmonar subsegmentaria^{13,14}. A pesar de ello, y dado que la relevancia clínica de la ETV en estas localizaciones es menor, la seguridad del empleo del DD para excluir la ETV ha sido observada en estudios realizados con ELISA, donde un DD negativo en pacientes con sospecha de TVP ha demostrado ser seguro tras 3 meses de seguimiento sin tratamiento². Esto podría indicar que una TVP distal con un DD negativo y sin tratamiento no tendrá consecuencias desfavorables durante su seguimiento.

Duración de los síntomas y tratamiento anticoagulante

Tanto en pacientes con una duración del cuadro clínico prolongado (varios días) como en pacientes en los que se ha iniciado tratamiento anticoagulante (tras las primeras 24 h) se ha observado una menor sensibilidad del test, por tanto, una determinación de DD negativo se debe valorar con precaución en estos supuestos, ante un mayor riesgo de falsos negativos en estos casos³.

Dímero-D como predictor pronóstico en la ETV

En los últimos años se ha señalado que la determinación plasmática del DD podría ser útil como predictor pronóstico, tanto en el episodio agudo como durante el seguimiento. Como hemos

comentado previamente, los valores de DD se relacionan con la extensión de la enfermedad y, por tanto, también con la gravedad de ésta. En este sentido, se ha observado una relación entre la mortalidad y las concentraciones elevadas de DD en pacientes con ETV. En un estudio del grupo RIETE se observó un incremento de mortalidad en pacientes con valores de DD superiores a 5.000 ng/ml, determinado mediante técnicas inmunoturbidimétricas (IL-test)¹⁵. Otros autores han publicado hallazgos similares y se ha indicado que el DD podría tener utilidad como biomarcador, junto a otros predictores pronósticos, para identificar a los pacientes con bajo riesgo y que pudieran tratarse de forma ambulatoria³. No obstante, se requieren estudios prospectivos que definan el punto de corte para aplicar la determinación de DD como predictor pronóstico en el episodio agudo.

Por otro lado, también se ha indicado que el DD podría aplicarse como predictor de recidiva. En una reciente revisión sistemática, Verhovsek et al¹⁶ analizan este aspecto en 7 estudios que evalúan el papel del DD como predictor de recidiva en pacientes con ETV idiopática. Dicho estudio engloba a un total de 1.880 pacientes en los que se determina el DD tras la suspensión de anticoagulación. Tras 2 años de seguimiento se observa un riesgo anual de recurrencia de 3,5 en los pacientes con DD negativo frente a un riesgo anual de 8,9 en aquellos con DD positivo. Sin embargo, los estudios incluidos en dicho análisis presentan diferencias relevantes (duración de la anticoagulación, el momento de realización de DD, técnica empleada) que limitan la consistencia de los resultados. Los autores consideran que el DD puede ayudar a tomar decisiones aunque, con los datos disponibles en la actualidad, la actitud terapéutica no debe basarse únicamente en la determinación del DD. Se necesitan estudios prospectivos que definan el papel del DD en el seguimiento de la ETV y su aplicación como predictor de recidiva.

Conclusiones y recomendaciones

El alto VPN ha conducido a la incorporación de las concentraciones plasmáticas de DD en el algoritmo diagnóstico de la ETV, unido a la estratificación clínica y a la práctica de pruebas diagnósticas no invasivas. Su mayor rentabilidad diagnóstica parece estar en los servicios de urgencias. Hay discrepancias sobre la utilidad del DD como método de cribado en poblaciones con alta prevalencia de ETV y con comorbilidad asociada (hospitalizados, cáncer, embarazo, poscirugía, etc.) donde la presencia de DD negativo es poco probable.

Aunque hay datos que indican que la determinación del DD pudiera tener un papel como predictor pronóstico, se necesitan estudios prospectivos que definan este punto para poder aplicarlo con aceptable margen de seguridad.

Ante todo lo expuesto, podemos concluir que:

1. La determinación plasmática del DD como método de cribado de la ETV tiene su mayor aplicación en la valoración inicial de los pacientes valorados en los servicios de urgencias y con baja-moderada probabilidad clínica. En ellos, unos DD negativos determinados preferiblemente mediante técnicas de alta sensibilidad permitirían excluir la enfermedad sin necesidad de otras pruebas complementarias.
2. En enfermos con probabilidad clínica alta, una determinación de DD normal no permite excluir el diagnóstico con seguridad, aun con el empleo de técnicas con sensibilidad elevada, de ahí que no debemos dejar de practicar otras exploraciones diagnósticas que confirmen o excluyan la enfermedad en este grupo de pacientes.

3. Respecto a las distintas técnicas disponibles, se recomiendan aquellas con una sensibilidad y un VPN elevados para la aplicación en el diagnóstico de la ETV. Por tanto, es aconsejable conocer el tipo y las características de la técnica disponible en cada centro en cuestión para poder incorporarlas a la estrategia diagnóstica y reducir así la realización de exploraciones innecesarias, manteniendo un elevado margen de seguridad.

Bibliografía

1. Torbicki APA, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
2. Keeling DM MI, Moody A, Watson HG; The Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol*. 2004;124:15-25.
3. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1059-71.
4. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-304.
5. 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.
6. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J*. 1999;13:1365-70.
7. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med*. 2003;114:276-82.
8. Lee A JJ, Levine MN, Weitz JI, Kearon C, Wells PS, Ginsberg JS. Venous thrombosis: clinical utility of rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present suspected acute deep. *Ann Intern Med*. 1999;131:417-23.
9. Righini M LGG, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006;95:715-9.
10. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2006;166:176-80.
11. Chabloz PRG, Boehlen F, Hohlfied P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*. 2001;115:150-2.
12. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost*. 2005;3:268-71.
13. Jennersjö CM FI, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:517-23.
14. De Monyé WSB, Mac Gillavry MR, Pattinama PM, Büller HR, Van den Berg-Huysmans AA, Huisman MV; ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:345-8.
15. Grau E, Tenias JM, Soto MJ, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007;35:1937-41.
16. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2008;149:481-90.