

Utilidad diagnóstica del dímero D cuantitativo

Diagnostic usefulness of quantitative D-dimer

Maydelin Miguel Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2992-1447>

Olga M. Agramonte Llanes¹ <https://orcid.org/0000-0003-0880-9149>

Yadira Tamayo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2416-809X>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El dímero D es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Constituye el producto final de la degradación de un trombo rico en fibrina mediada por la acción secuencial de 3 enzimas: trombina, factor FXIIIa y plasmina. Las pruebas disponibles en la actualidad para el diagnóstico del dímero D son variadas y no son uniformes.

Objetivo: Analizar las evidencias disponibles sobre la utilidad de diferentes pruebas rápidas de dímero D.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura de los últimos diez años, en inglés y español, utilizando motores de búsqueda como Google Académico y Pubmed que permitió el acceso a artículos relacionados en revistas arbitradas. Se agrupó y organizó información sobre las posibles utilidades del dímero D.

Desarrollo: La determinación en el laboratorio del dímero D, se usa como prueba rápida y sencilla, posee un lugar definido en los algoritmos de exclusión de la enfermedad tromboembólica venosa, en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada y con aplicación en la predicción de la recidiva de trombosis venosa profunda, en los últimos años. Existen diversos ensayos para la determinación de la concentración plasmática de dímero D que utilizan distintas metodologías, diferentes anticuerpos y sensibilidades.

Conclusiones: La determinación de dímero D por los métodos cuantitativos en pacientes con trastornos trombóticos es muy importante para determinar su sensibilidad, y fundamentar el desarrollo del algoritmo diagnóstico de las mencionadas entidades.

Palabras clave: dímero D; trombosis venosa profunda; tromboembolismo pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: D-dimer is a marker of thrombin and plasmin generation. It is the final product of the degradation of a fibrin-rich thrombus mediated by the sequential action of three enzymes: thrombin, factor XIIIa and plasmin. The tests currently available for D-dimer diagnosis are varied and not uniform.

Objective: Analyze the evidence available about the usefulness of a number of D-dimer rapid tests.

Methods: A review was conducted of the literature published in English and Spanish in the last ten years, using search engines such as Google Scholar and PubMed, which allowed access to papers about the topic in peer-reviewed journals. Data about the possible uses of D-dimer were grouped and organized.

Discussion: Laboratory D-dimer determination is a rapid and simple test that has occupied a definite place in the exclusion algorithms for venous thromboembolic disease, the diagnosis of disseminated intravascular coagulation, and the prediction of deep venous thrombosis recurrence in recent years. A number of assays are available to determine D-dimer plasma concentration. These are based on different methodologies, antibodies and sensitivity values.

Conclusions: D-dimer determination by quantitative methods is very important in patients with thrombotic disorders to determine their sensitivity and substantiate the development of the diagnostic algorithm for the aforementioned conditions.

Keywords: D-dimer; deep venous thrombosis; pulmonary thromboembolism.

Recibido: 27/11/2019

Aceptado: 29/06/2020

Introducción

La hemostasia es un mecanismo fisiológico que protege al organismo de la pérdida sanguínea ante una lesión en la pared de los vasos sanguíneos. Su objetivo es el cierre del vaso dañado a través de acciones pro coagulantes y anticoagulantes que deben de estar en equilibrio una vez limitada la lesión.^(1,2) El sistema hemostático consiste en una compleja red de componentes cuya acción culmina con la formación de un coágulo sanguíneo.⁽³⁾

El dímero D (DD) es el producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Actualmente se considera la prueba de DD como escrutinio convencional de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la tromboembolia pulmonar (TEP).⁽⁴⁾ Las causas de los procesos trombóticos pueden ser hereditarias o adquiridas. En el grupo de causas hereditarias se encuentran mutaciones de los factores de la coagulación (mutación G1691a del factor V [FV Leiden], mutación del gen G20210A de la protrombina) y deficiencia de anticoagulantes naturales (proteína C, S y de la antitrombina III).^(5,6) El dímero D es el producto de la degradación de fibrina, trombina, factor XIIIa y plasmina.

Ha surgido como un test rápido y sencillo, con un lugar definido en los algoritmos de exclusión de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada y, en los últimos años, con aplicación en la predicción de la recidiva de trombosis venosa profunda, así como un marcador eficaz de otras entidades mencionadas posteriormente.⁽⁷⁾

En los últimos años se ha descrito activación de la cascada de la coagulación y fibrinólisis, detectables por la presencia de DD positivos, en otras enfermedades que no son trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), algunos ejemplos son: disección de la aorta, infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, esterilidad, embarazo, enfermedades metabólicas, entre otras.^(8,9)

El DD es una prueba estándar en TVP y TE y puede ser un predictor de actividad biológica de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis en algunas enfermedades. Estas enfermedades pueden agruparse en procesos inflamatorios, autoinmunidad y daño vascular. Por otra parte, el DD puede ser un auxiliar en la toma de decisiones sobre la trombopprofilaxis y el tiempo de tratamiento antitrombótico en estas enfermedades.⁽¹⁰⁾

En el presente artículo se aborda la fisiología del DD y los métodos de laboratorios que se utilizan para su medición e interpretación, así como su uso clínico actual con el propósito de analizar la evidencia disponible sobre la utilidad de diferentes pruebas rápidas y la importancia de dímero D.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, utilizando motores de búsqueda Google Académico y Pubmed que permitió el acceso a artículos relacionados en revistas arbitradas de los últimos diez años. Se agrupó y organizó información sobre las posibles utilidades del dímero D.

Análisis y síntesis de la información

El dímero D es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Su vida media es de 6 a 8 horas. Constituye el producto final de la degradación de un trombo rico en fibrina mediada por la acción secuencial de 3 enzimas: trombina, factor XIIIa y plasmina.

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática que luego de ser clivada por la trombina forma monómeros de fibrinas solubles con alta capacidad adhesiva.⁽¹¹⁾

En un primer paso lo que ocurre es el clivaje del fibrinógeno por la trombina, lo que expone los sitios de polimerización que promueven la unión ya sea a otra molécula de fibrinógeno o a los monómeros de fibrina. Los monómeros de fibrina se unen, entre ellos o con una molécula de fibrina para formar una molécula de

protofibril.⁽¹²⁾ El plasma permanece en fluido hasta que entre 25 al 30 % de fibrinógeno plasmático es clivado por la trombina permitiendo la activación simultánea del factor XIII plasmático por la misma enzima.

En un segundo paso de formación del DD, el factor XIIIa, a través de uniones cruzadas covalentes, adhiere los residuos de lisina y glutamina en medio de protofibril soluble y el gel insoluble de fibrina en formación⁽¹³⁾. El antígeno DD permanece indetectable hasta su liberación de las uniones cruzadas de fibrina por la acción de la plasmina.

En el paso final la activación de plasminógeno en la superficie del coagulo lleva a la formación de plasmina la cual cliva su sustrato, fibrina, en sitios específicos; los productos de la degradación de dicha fibrina tienen una variedad amplia de pesos moleculares incluyendo los productos que contienen el DD.^(12,13)

De lo anteriormente descrito se deriva que siempre es posible encontrar niveles elevados de DD ante un aumento de la actividad fibrinolítica; por el contrario, al menos teóricamente, los valores normales de DD indican que no existe trombosis. Las elevaciones del DD son detectadas al inicio de la formación del trombo y dicho aumento persiste cerca de una semana.⁽¹⁴⁾

En individuos sanos entre 2-3 % del fibrinógeno plasmático se convierte de modo fisiológico en fibrina estabilizada. Existe un equilibrio en el proceso descrito, necesario para mantener la integridad del sistema vascular, y que se refleja en unos niveles plasmáticos bajos de DD (generalmente inferiores a 250 ng/mL). Sin embargo, la formación y degradación de fibrina en exceso, y la consiguiente elevación del DD, no solo se produce en procesos de naturaleza trombótica.⁽¹⁵⁾

Las pruebas disponibles en la actualidad para el DD son variadas, pero no uniformes. Es una prueba rápida y sencilla, con un lugar definido en los algoritmos de exclusión de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), en el diagnóstico

de coagulación intravascular diseminada (CID) y en los últimos años se aplica en la predicción de la recidiva de trombosis venosa profunda.

Debido a que el sistema hemostático está en equilibrio dinámico, el nivel plasmático de DD no es cero en la población normal y aumenta con la edad. Es decir, existe un valor detectable en sangre en la mayoría de los individuos normales. El DD no es específico de trombosis porque existen distintas condiciones fisiopatológicas en las cuales puede encontrarse elevado. La magnitud del aumento varía con las condiciones fisiopatológicas del paciente.^(16,17)

Existen diversos ensayos para la determinación de la concentración plasmática de DD que utilizan distintas metodologías, diferentes anticuerpos y sensibilidades.

Estos métodos se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1. Los semicuantitativos: son ensayos de aglutinación en placa con anticuerpos monoclonales contra epítopes específicos de DD no expuestos en productos de degradación del fibrinógeno. Son rápidos y económicos, pero carecen de suficiente sensibilidad para la exclusión de tromboembolismo venoso (TEV); se pueden utilizar únicamente como marcador de formación de fibrina y posterior seguimiento de otro tipo de entidades, como las coagulopatías por consumo o coagulación intravascular diseminada.⁽¹⁸⁾
2. Los cuantitativos: son altamente específicos, sensibles y con diferentes principios de medición. El primer método, considerado de referencia, fue el ensayo inmuno enzimático; sin embargo, existen otras metodologías con diferentes puntos finales utilizadas como: inmunoquimioluminiscencia, inmunoturbidimetría o inmunofluorescencia, entre otras.⁽¹⁸⁾

Existen otros métodos como: El Método por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) que aumenta su sensibilidad y conduce a la detección de elevación del antígeno DD asociado a una variedad amplia de entidades. La prueba de inmunofiltración con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo

comparable al test de ELISA; mientras las pruebas de cuantificación de aglutinación en látex tienen una excelente sensibilidad y mantienen una buena correlación con ELISA. Ambos métodos, ELISA y turbidimétrico en látex han sido aprobados por la FDA para la exclusión de ETEV y se utilizan a nivel mundial.^(19,20)

En pacientes con sospecha de TEP, una concentración en plasma de DD tiene un valor predictivo negativo de 95 %, que permite descartar el diagnóstico de TEP cuando se une a una sospecha clínica baja.⁽²¹⁾

Los niveles elevados de DD se encuentran asociados a condiciones clínicas tales como trombosis venosas profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y coagulación intravascular diseminada (CID). Una prueba del DD negativo para los pacientes con sospecha de trastornos tromboticos tienen un alto nivel predictivo negativo.⁽²²⁾

En una revisión sistemática acerca de la evidencia disponible sobre la utilidad de diferentes pruebas rápidas de DD, se concluyó que tanto las pruebas cuantitativas como las cualitativas, pueden excluir de una manera segura la presencia de tromboembolismo venoso en pacientes de bajo riesgo.⁽¹⁸⁾ Los exámenes cuantitativos parecen tener mejor desempeño que las pruebas cualitativas, aunque los datos actuales son aun limitados, existen pocos estudios acerca de estas pruebas en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP).^(23,24)

Aplicaciones clínicas de la medición del dímero D

La sospecha clínica de ETEV es una condición común en urgencias, el diagnóstico es a menudo un reto debido a que los síntomas y signos son de difícil interpretación y se requieren estudios para realizar su confirmación.⁽²⁵⁾ Los niveles plasmáticos de DD se encuentran directamente relacionados con la gravedad de la ETEV y podrían predecir resultados adversos valorados en base a criterios radiológicos, clínicos y bioquímicos.⁽²⁶⁾

Le Gal y otros evaluaron la utilidad del DD en pacientes con ETEV con la sospecha segura de un episodio de TEP; demostró que un valor de DD negativo en pacientes con ETEV fue independiente de la edad, malignidad activa, fiebre o cirugía reciente.⁽²⁷⁾ Además la proporción de pacientes con valor de DD normal y baja probabilidad clínica (BPC) es menor y reduce la frecuencia de casos en los que resulta de utilidad clínica; sin embargo, es seguro descartar la recurrencia de TEP si presentan dicha combinación.⁽²⁸⁾ Ello explica su baja especificidad y utilidad para confirmar el diagnóstico de ETV. No obstante, la utilización de métodos de DD de alta sensibilidad permite descartar la ETV sin realizar otros estudios diagnósticos.

Los efectos de la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular o no fraccionada, actúan sobre los niveles de DD en ETEV aguda, ya que los niveles de antígeno de DD se normalizan gradualmente en pacientes que reciben terapia anticoagulante para ETEV aguda.

El TEP debe sospecharse en pacientes con disnea de aparición súbita o hipotensión sostenida de causa no evidente. El DD tiene limitado valor en pacientes con alta probabilidad clínica de TEP;⁽²⁹⁾ igualmente en pacientes con cáncer, mujeres embarazadas, ancianos, los cuales no deben evaluarse con DD cuando se sospeche TEP.⁽³⁰⁾ En pacientes con estabilidad hemodinámica de baja a intermedia probabilidad clínica de TEP, resultados normales de DD, evita estudios innecesarios.^(29,30,31)

Utilidad para excluir ETEV en embarazo

Durante el embarazo los niveles de DD se encuentran elevados en casos de hipertensión inducida por el embarazo y aumentan progresivamente hasta el parto. No existen valores de corte diagnósticos de ETEV en la gestación, por lo que tiene utilidad para excluir ETEV en embarazo.⁽³²⁾ Varios estudios han confirmado su alta sensibilidad, pero baja especificidad porque pueden estar asociados a otras situaciones clínicas diversas. La determinación de DD es útil en la detección temprana de anomalías de la coagulación asociadas a preeclampsia.

Son un indicador sensible de una coagulopatías subclínica en mujeres con esta condición.⁽³³⁾ Por lo tanto, cuando la determinación de DD es normal, puede descartarse el diagnóstico de TEP (valor predictivo negativo de 97 %).

La CID es un síndrome clínico trombo hemorrágico en el cual existe un estímulo continuo para la activación de la coagulación. Se caracteriza por una generación intravascular persistente de trombina con formación de fibrina en la microvasculatura, que finalmente conduce a una depleción de los factores de coagulación y sus sistemas inhibidores con aparición de sangrados o fenómenos trombóticos.⁽³⁴⁾ Entre los marcadores relacionados con fibrina los más utilizados son DD y los productos de degradación de la fibrina. Según algunas investigaciones, el uso de fibrina soluble es un marcador pronóstico más relevante que el DD, en una cohorte de pacientes con CID. La fibrina soluble es una medida de mayor especificidad de la formación intravascular de fibrina.⁽³⁵⁾

Utilidad en el diagnóstico de disección aórtica

La disección aórtica aguda (DAA) es una entidad cardiovascular con una alta probabilidad de resultados catastróficos. Se han logrado avances en las pruebas clínicas e imagenológicas; sin embargo, aún persiste sobrediagnosticada o subvalorada debido a su naturaleza poco común. Estudios realizados demostraron que el DD se encontró elevado y se concluyó que los niveles de DD pueden tener utilidad en la estratificación de riesgo de pacientes con sospecha de DAA durante las primeras 24 horas de inicio de síntomas. La combinación de una estratificación clínica de riesgo junto con los niveles de DD, pueden ser útiles, pero aún se requieren estudios adicionales.⁽³⁶⁾

Utilidad en la enfermedad coronaria

Algunos estudios han mostrado la utilidad del DD como un marcador de enfermedad arterial coronaria en pacientes con angina estable, pero sin encontrar asociación con la extensión y severidad de la enfermedad. Los niveles aumentados de dímero D son un factor independiente para eventos coronarios futuros.⁽³⁷⁾

Utilidad en determinar la duración de la anticoagulación

Con respecto a la utilidad en determinar la duración de la anticoagulación, se ha propuesto que los niveles de DD son útiles para determinar el riesgo de recurrencia de ETEV y determinar el tiempo de duración de la anticoagulación en pacientes con ETEV.⁽³⁸⁾

Un DD cuantitativo puede proveer información útil para evaluar el riesgo individual de recurrencia de ETEV después de suspender la terapia con antagonistas de vitamina K.⁽³⁶⁾

El riesgo de recurrencia en pacientes con niveles normales de DD es significativamente menor y se puede utilizar para determinar la duración de la anticoagulación. En el estudio de *Latella* y otros valoró la asociación entre el DD y el nivel de reflujo valvular y síndrome postrombótico (PTS).⁽³⁹⁾

En el metanálisis publicado por *Douketis* y otros, se concluye que en pacientes con un primer episodio de ETEV no inducido no provocado, el valor del DD medido después de suspender anticoagulación no se afecta por la edad del paciente, tiempo en el cual se hace la medición y se puede distinguir pacientes con alto y bajo riesgo de recurrencia de ETEV.⁽⁴⁰⁾

Utilidad diagnóstica en la tromboangiitis obliterante

La tromboangiitis obliterante (TAO) o enfermedad de Buerger es una vasculopatía segmentaria progresiva recurrente que se presenta con inflamación y trombosis de arterias y venas pequeñas y medianas de las manos y los pies. La causa exacta sigue siendo desconocida, ya que el consumo de tabaco (principalmente fumar, pero también tabaco sin humo) está altamente relacionada con la enfermedad. La TAO ocurre quizás debido a una mezcla de trombosis e inflamación y la sensibilidad y especificidad diagnóstica del DD como biomarcador de esta entidad, ayuda al diagnóstico en la presentación atípica, monitoreando la actividad de la enfermedad y midiendo la respuesta a la terapia.⁽⁴¹⁾

La trombosis de la vena porta (TVP) es una de las complicaciones graves del carcinoma hepatocelular (CHC). La TVP deteriora el hígado y su disfunción aumenta el riesgo de sangrado, lo que influye en el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática y CHC. Existe un estudio de DD en cual se plantea que podrían ser un marcador sensible para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con CHC con PVT, debido a que DD en plasma es un marcador sensible del recambio de fibrina y permite el reconocimiento de la coagulación activada que puede manifestarse en HCC con PVT. ⁽⁴²⁾

Por todas estas utilidades diagnósticas, se requiere que los investigadores conozcan la sensibilidad y especificidad de la técnica que se utiliza en su laboratorio clínico para evitar interpretaciones erróneas.

Se necesitan estudios prospectivos que definan el papel de la determinación del DD en el seguimiento de la ETV y su aplicación como predictor de recidiva. La utilidad clínica de esta prueba en varios escenarios clínicos puede inducir para medir o controlar los niveles de DD. ⁽⁴⁰⁾

La determinación del dímero D por los métodos cuantitativos en pacientes con trastornos trombóticos, es muy importante para determinar su sensibilidad, y fundamentar el desarrollo del algoritmo diagnóstico de las mencionadas entidades.

Referencias bibliográficas

1. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1894-904.
2. Doolittle RF, Pandi L. Probing the beta-chain hole of fibrinogen with synthetic peptides that differ at their amino termini. *Biochemistry.* 2007;46:10033-8.
3. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):327-58. DOI: <https://10.1152/physrev.00016.2011>

4. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87. DOI: <https://10.1182/blood-2008-06-165845>
5. Parks C, Bounds R, Davis B, Caplan R, Laughery T, Zeserson E. Investigation of age-adjusted D-dimer using an uncommon assay. *Am J Emerg Med*. 2019 Jul;37(7):1285-88. DOI: <http://10.1016/j.ajem.2018.09.035>
6. López-Salvio YM, Herrera-Rodríguez LJ, Guzmán-Silahua S, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. Dímero D: papel en patología trombótica El Residente. 2018 Enero-Abril;13(1):12-22.
7. Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, Favaloro E. International Survey on D-Dimer Test Reporting: A Call for Standardization. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:287-93.
8. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem*. 2011 Sep;57(9):1256-62. DOI: <http://10.1373/clinchem.2011.166249>
9. Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt VR. An Algorithmic Approach to Management of Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Sep;23(6):511-517.
10. Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Ghirarduzzi A, et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study. *Ann Intern Med*. 2014 Apr 1;160(7):451-7
11. Bronić A, Coen Herak D, Margetić S, Milić M. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: National recommendations for blood collection, processing, performance and reporting of results for coagulation screening assays prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen and D-dimer. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019 Jun 15;29(2):020503. DOI: <http://10.11613/BM.2019.020503>
12. Aggett H, Dabula P, Mayne ES, Louw S. A pilot study to introduce a local external quality assurance scheme for D-dimers in the National Health Laboratory Service in South Africa. *Int J Lab Hematol*. 2019 Apr;41(2):298-303. DOI: <http://10.1111/ijlh.12973>

13. Rudolf JW, Baron JM, Dighe AS. Order Indication Solicitation to Assess Clinical Laboratory Test Utilization: D-Dimer Order Patterns as an Illustrative Case. *J Pathol Inform.* 2019 Dec;10:36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897353/>
14. Berraondo Fraile J, Juan Samper G, Fernández-Fabrellas E, Konishi I, López Vázquez A, Bediaga Collado A, 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 Ago;28(4):223-8
15. Barth BE, Waligora G, Gaddis GM. Rapid Systematic Review: Age-Adjusted D-Dimer for Ruling Out Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2018 Oct;55(4):586-92. DOI: <http://10.1016/j.jemermed.2018.07.003>
16. Cate VT, Nagler M, Panova-Noeva M, Eggebrecht L, Arnold N, Lamparter H, et al. The diagnostic performance of renal function-adjusted D-dimer testing in individuals suspected of having venous thromboembolism. *Haematologica.* 2019 Sep;104(9):e424-e427.
17. Fronas SG, Wik HS, Dahm AEA, Jørgensen CT, Gleditsch J, Raouf N, et al. Safety of D-dimer testing as a stand-alone test for the exclusion of deep vein thrombosis as compared with other strategies. *J Thromb Haemost.* 2018 Dec;16(12):2471-81. DOI: <http://10.1111/jth.14314>
18. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol*, 1987; 87:94-100.
19. Bates SM, Takach Lapner S, Douketis JD, Kearon C, Julian J, Parpia S, et al. Rapid quantitative D-dimer to exclude pulmonary embolism: a prospective cohort management study. *J Thromb Haemost.* 2016 Mar;14(3):504-9. DOI: <http://10.1111/jth.13234>
20. Roy PM, Revel MP, Salaün PY, Sanchez O; Groupe de travail
Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE. How to make the diagnosis of pulmonary embolism? *Rev Mal Respir.* 2019 Nov; S0761-8425(19)30187-1. French.

21. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, PEGeD Study Investigators, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28; 381(22):2125-2134
22. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Palareti G, et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015 Apr; 135(4):673-8. DOI: <http://10.1016/j.thromres.2015.02.007>
23. Geersing GJ, Kraaijpoel N, Büller HR, van Doorn S, van Es N, Le Gal G, et al. Ruling out pulmonary embolism across different subgroups of patients and healthcare settings: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (IPDMA). *Diagn Progn Res*. 2018 Jul 2; 2:10. DOI: <http://10.1186/s41512-018-0032-7>
24. Schols AMR, Meijs E, Dinant GJ, Stoffers HEJH, Krekels MME, Cals JWJ. General practitioner use of D-dimer in suspected venous thromboembolism: historical cohort study in one geographical region in the Netherlands. *BMJ Open*. 2019 May 28; 9(5):e026846. DOI: <http://10.1136/bmjopen-2018-026846>
25. Brown HL, Hiett AK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications and management. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:345-59.
26. Parakh RS, Sabath DE. Venous Thromboembolism: Role of the Clinical Laboratory in Diagnosis and Management. *J Appl Lab Med*. 2019 Mar; 3(5):870-82. DOI: <http://10.1373/jalm.2017.025734>
27. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Perrier A, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23; 166(2):176-80. DOI: <http://10.1001/archinte.166.2.176>
28. James AH. Thromboembolism in pregnancy: recurrence risks, prevention and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008; 20:550-6.
29. Abenante A, Zuretti F, Dedionigi C, Tangianu F, Dentali F. D-dimer testing to assess the individual risk of venous thromboembolic recurrence in non-elderly

- patients of both genders: follow the rules! Intern Emerg Med. 2020 Apr;15(3):369-370. DOI: <http://10.1007/s11739-019-02249-3>
30. Douma RA, Tan M, Schutgens REG, Bates SM, Perrier A, Legnani C, et al. Using an age- dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. Haematologica. 2012;97(10):1507-13.
31. van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016 Aug;165(4):253-61. DOI: <http://10.7326/M16-0031>
32. Hu W, Wang Y, Li J, Huang J, Pu Y, Jiang Y, et al. The Predictive Value of d-Dimer Test for Venous Thromboembolism During Puerperium: A Prospective Cohort Study. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec;26:1076029620901786.
33. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010May;8(5):1004-11. DOI: <http://10.1111/j.1538-7836.2010.03783.x>
34. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. Curr Opin Pulm Med, 2007; 13:393-7
35. Kou HM, Zhang XP, Wang MZ, Deng J, Mei H, Hu Y. Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Factor V Activity and Parameters in Thrombin Generation for Disseminated Intravascular Coagulation in Patients with Hematological Malignancies. *Curr Med Sci.* 2019 Aug;39(4):546-50. DOI: <http://10.1007/s11596-019-2072-9>
36. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, Ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Dec;55(8):548-77. DOI: <http://10.1080/10408363.2018.1529734>
37. Macie C, Forbes L, Foster GA, Douketis JD. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. Chest 2004;125:1616-21.

38. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008 Oct;149(7):481-90, W94. DOI: <http://10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008>
39. Latella J, Desmarais S. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(10): 2169-75
40. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010 Oct;153(8):523-31. DOI: <http://10.7326/0003-4819-153-8-201010190-00009>
41. Emmanuel A, Selvaraj D, Sen I, Agarwal S, Stephen E, Kota A, et al. D-dimer levels in patients with thromboangiitis obliterans. *Natl Med J India.* 2019 May-Jun;32(3):134-6. DOI: <http://10.4103/0970-258X.278685>
42. Malaguarnera M, Latteri S, Bertino G, Madeddu R, Catania VE, Currò G, et al. D-dimer plasmatic levels as a marker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018 Oct3;11:373-80. DOI: <http://10.2147/CEG.S172663>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

Maydelín Miguel Morales: Realizó la concepción y diseño del trabajo; obtención, análisis e interpretación de la información; redacción y corrección el manuscrito. Aprobó la última versión presentada.

Olga M Agramonte Llanes: Participó en la concepción, análisis e interpretación de la información. Aprobó la versión final presentada.

Yadira Tamayo Rodríguez: Participó en la redacción y la corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.