

## Evaluación clínica del Dímero-D en el diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa

### Clinical evaluation of D-Dimer in the diagnosis of thromboembolic disease

M.<sup>a</sup> Lourdes del Río Solá - José Antonio González Fajardo - Miguel Martín Pedrosa -  
Vicente Gutiérrez - Santiago Carrera - Carlos Vaquero Puerta

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Valladolid (España)

#### RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar el valor predictivo positivo y negativo, la sensibilidad, especificidad y utilidad clínica de la determinación de Dímero-D en pacientes con sospecha clínica de Trombosis Venosa Profunda.

**Material y métodos:** 175 pacientes sintomáticos con sospecha de Trombosis Venosa Profunda fueron incluidos prospectivamente en este estudio. Una muestra sanguínea para la determinación del Dímero-D, mediante una prueba de aglutinación de látex, fue extraída de todos los pacientes previamente a la confirmación o exclusión diagnóstica mediante Eco-doppler color (n=30) o flebografía de miembros inferiores (n=101). Para la validación de la prueba se realizó una tabla de contingencia de casos positivos/negativos y un análisis de coste/efectividad fue practicado para cada proceso.

**Resultados:** Empleando como punto de corte 500 µgr/mL, la prueba de Dímero-D mostró una sensibilidad del 91%, una especificidad del 48%, un valor predictivo negativo del 86% y un valor predictivo positivo del 61%. Basados en el análisis coste/efectividad, el diagnóstico realizado mediante la combinación de sospecha clínica y niveles elevados de Dímero-D, permite un ahorro significativo de recursos económicos, en cuanto que un número considerable de pacientes (48%) son excluidos de estudios complementarios.

**Conclusiones:** Niveles normales de Dímero-D en pacientes de bajo riesgo clínico de Trombosis Venosa Profunda pueden ser empleados como prueba de exclusión de enfermedad tromboembólica. La aplicación clínica de esta prueba evitaría la realización de estudios complementarios en pacientes con

ausencia de Trombosis Venosa Profunda, lo que supondría una importante reducción de tiempo y de gastos.

**Palabras clave:** Trombosis venosa profunda; flebografía; Dímero-D.

#### SUMMARY

**Purpose:** To evaluate the positive and negative prediction values, the sensitivity the specificity and clinical usefulness of D-Dimer in patients clinically suspected to suffer from Deep Vein Thrombosis.

**Materials and methods:** 175 symptomatic patients with suspected Deep Vein Thrombosis were prospectively included in this study. A blood sample for D-Dimer determination, by means of a latex agglutination test, was extracted from all patients before confirmation or exclusion by means of a colour Doppler echocardiography (n=30) or phlebography of lower limbs (n=101). For validation of the test a contingency table of positive/negative cases was kept and a cost/effectiveness analysis was carried out for each process.

**Results:** Taking 500 µg/ml, the D-Dimer test shows sensitivity to 91%, specificity of 48%, a negative prediction value of 86% and a positive prediction value of 61%. Based on the cost/effectiveness analysis, the diagnosis carried out through a combination of clinical suspicion and high D-Dimer levels permits a significant saving of economic resources, insofar as a considerable number of patients, (48%) are excluded from further tests.

**Conclusions:** Normal D-Dimer levels in patients with low clinical risk of Deep Vein Thrombosis, can be used as exclusion tests for thrombembolism. The clinical application of this test would avoid the need for complementary tests on

*patients without Deep Vein Thrombosis and would mean a significant reduction in time and expenditure.*

**Key words:** Deep vein thrombosis; phlebography; D-Dimer.

## Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa es una patología frecuente que asocia una elevada morbimortalidad (1). Muestra de ello es que cada año son hospitalizados en Estados Unidos (2) más de 600.000 pacientes por trombosis venosas profundas. Las dos terceras partes de los casos no suelen diagnosticarse, siendo la mortalidad de este grupo del 30%. Sin embargo, en el tercio de pacientes en donde se diagnostica y se instaura tratamiento, se describe una mortalidad del 10%. Por lo tanto, la enfermedad tromboembólica venosa requiere la realización de un diagnóstico exacto y un tratamiento adecuado.

Para adquirir este diagnóstico precoz y exacto de la trombosis venosa profunda necesitamos un juicio clínico asociado a una prueba objetiva (3), debido a que el diagnóstico clínico de trombosis venosa profunda no es satisfactorio por sí mismo (4), ya que más del 50% de los pacientes con síntomas sugestivos de trombosis venosa profunda no la presentan (5).

La prueba de referencia para el diagnóstico de trombosis venosa profunda sigue siendo la clásica flebografía ascendente (5, 6, 7). Ésta es una técnica invasiva, costosa, que no es fácilmente reproducible, que se asocia a una significativa morbimortalidad y requiere la presencia de personal técnico cualificado para su realización (8).

Debido a esto, varios estudios no invasivos han sido desarrollados en las tres últimas décadas y, aunque ninguno de éstos ha conseguido alcanzar el grado de definición de la flebografía, sí presentan un umbral diagnóstico lo suficientemente elevado como para permitir un manejo clínico seguro (5).

La realización sistemática de estudios objetivos es costosa para el Sistema Nacional de Salud, ya que, como hemos señalado anteriormente, la mayoría de los pacientes con sintomatología sugestiva de trombosis venosa profunda no la presentan (5). Así, se pensó que un marcador del plasma, el cual reflejará el estado de activación de la coagulación, podría ser una prueba útil

en la aproximación diagnóstica de trombosis venosa profunda.

Entre todos estos marcadores, los resultados más prometedores se obtuvieron con Dímero-D (6, 9, 10), que es un producto derivado de la hidrólisis de la fibrina estabilizada por la acción de la plasmina y el cual ha demostrado encontrarse elevado en situaciones de enfermedad tromboembólica venosa aguda.

Los títulos de este producto derivado de la degradación de la fibrina también se incrementan en distintas situaciones en las que se encuentra activado el sistema coagulación-fibrinólisis y los mediadores de la inflamación (10).

Estudios clínicos previos sugieren que su detección puede ser un buen método de cribado en pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa profunda, para descartar este proceso.

El propósito de nuestro trabajo es evaluar el valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad, especificidad y la utilidad clínica de la determinación del Dímero-D en pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa profunda.

## Material y métodos

### *Población Estudio:*

Estudiamos de forma prospectiva 175 pacientes sintomáticos no ingresados, desde el 1 de enero de 1998 hasta 1 de marzo de 1999; cuya edad media fue de 64,34 años [R 22-97], que acudieron al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital por presentar clínica de sospecha de trombosis venosa profunda. Los pacientes referían dolor o edema de las extremidades inferiores, con una duración media de la sintomatología de 15,2 horas [R 2 horas-18 días], y el diagnóstico de exclusión de trombosis venosa profunda no se pudo realizar únicamente con los datos clínicos.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de una o más de las siguientes circunstancias: episodio previo de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar demostrado con pruebas objetivas (n=38); signos o síntomas de EP (n=2); pacientes terminales, con una esperanza de vida de menos de tres meses (n=2); pacientes con tratamiento anticoagulante (n=18); pacientes < de 18 años (n=0); pacientes cuya procedencia imposibilitaba el seguimiento clínico (n=14). Un total

de 74 pacientes fueron excluidos de nuestro estudio (11, 12).

#### *Diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda:*

En el momento del ingreso en el área de Urgencias de nuestro Hospital, todos los pacientes son sometidos a un pretest por el cirujano vascular de guardia, que estima la probabilidad clínica de presentar trombosis venosa profunda, asignando a cada paciente a una de estas tres categorías: baja probabilidad clínica, moderada probabilidad clínica y alta probabilidad clínica (4, 12).

La asignación se realizó siguiendo los criterios que aparecen en estudios previamente publicados en los que se tiene en cuenta los siguientes parámetros: presencia de signos y síntomas de trombosis venosa profunda, ausencia o no de factores de riesgo y existencia o no de diagnóstico alternativo (4).

De forma que los pacientes que presentaban signos y síntomas típicos, con uno o más factores de riesgo y sin diagnóstico alternativo, son considerados de alta probabilidad clínica.

Los estudios objetivos que aplicamos fueron la flebografía de la extremidad inferior sintomática (n=101), siguiendo la técnica descrita por *Rabinov y Paulin* (13), siendo la interpretación de los resultados la siguiente: «normal» si el sistema venoso profundo fue considerado como tal; y «trombosis venosa profunda» si existía un defecto intraluminal persistente en 2 o más proyecciones (4). Un total de 30 pacientes fueron estudiados mediante Eco-doppler-color y flebografía, siendo esta circunstancia resultado del período de validación de nuestro Laboratorio Vascular.

#### *Datos de Laboratorio:*

El mismo día en que el paciente acude a nuestro Servicio de Urgencias, y sin haber recibido tratamiento anticoagulante alguno (14), se extrae a todos los pacientes dos muestras sanguíneas, una para la realización de un estudio hematométrico y otra para hacer un estudio de coagulación con la determinación del título de Dímero-D. Todo ello previo a la confirmación o exclusión diagnóstica mediante flebografía o Eco-doppler-color de trombosis venosa profunda de MMII.

La determinación del Dímero-D se realiza mediante una prueba de aglutinación de látex, el cual en presen-

cia de productos de degradación de la fibrina del tipo de Dímero-D aglutinan las partículas de látex que están cubiertas con un anticuerpo monoclonal contra el producto de degradación de la fibrina que estamos determinando (Dímero-D). Para ello empleamos una muestra sanguínea recién extraída mezclada con solución de citrato de sodio 0.11 mol/L (proporción 9:1) y se centrifuga durante 10' a 2000 g (3000 rev/min) pipeteando el sobrenadante. Posteriormente, se mezcla la muestra sobre la tarjeta de la prueba y se lee la aglutinación. Empleamos como punto de corte 0.5 µgr/ml (equivalentes de fibrinógeno) (3, 11, 14).

Los resultados obtenidos con Dímero-D y con los exámenes objetivos fueron interpretados de forma independiente.

#### *Análisis Estadístico:*

El análisis estadístico se realizó aplicando la prueba estadística Ji al cuadrado de Pearson para tablas de contingencia, empleando la corrección de *Yates* o la prueba de la probabilidad exacta de *Fisher*, en función del tamaño muestral y de las frecuencias esperadas y la prueba de T-student para muestras independientes en el caso de variables cuantitativas, previo estudio de igualdad de varianzas mediante la prueba de *Levene*.

## **Resultados**

Estudiamos 175 pacientes en nuestro Servicio, de los cuales 74 fueron excluidos del estudio por presentar alguno de los motivos expuestos anteriormente, de forma que la población incluida fue de 101 pacientes (55 varones y 46 mujeres). Todos ellos fueron pacientes no ingresados que acudieron a nuestro Servicio de Urgencias con clínica de sospecha de trombosis venosa profunda. La prevalencia de trombosis venosa profunda en la población estudiada fue de 0.47.

Realizamos dos grupos de pacientes: aquéllos que presentaron un resultado positivo en el test de aglutinación del Dímero-D (n=79) y los que lo mostraron negativo (n=22). En el primer grupo (Dímero-D positivo) la edad media fue de 65 años [R 22-90], la proporción varón/mujer se estableció en 1/1, se afectaron 34 extremidades inferiores derechas y 45 izquierdas (proporción derecha/izquierda 1/1,3) y el tiempo medio de evolución de la sintomatología fue de 9.88 horas. Mien-

tras que en el segundo grupo (Dímero-D negativo) la edad media fue de 62 años [R 25-97], la proporción varón/mujer se estableció en 2,1/1, se afectaron 14 extremidades inferiores derechas y 8 izquierdas (proporción derecha/izquierda 2/1) y el tiempo medio de evolución de la sintomatología fue de 34,28 horas.

El síntoma más frecuente en pacientes con Dímero-D positivo es la aparición de edema (79,7%) seguido del dolor de la extremidad afectada (73,4%). El 90,9% de los pacientes que presentaron un resultado negativo del test de Dímero-D tenía edema y el 59% dolor en la extremidad inferior afectada. El signo de Homans sólo se mostró positivo en el 5,06% de los casos con resultado positivo de Dímero-D y en el 9% de los pacientes que tenía Dímero-D negativo ( $p=0,96$ ). La flegmasia se presentó en el 14% de los pacientes con Dímero-D positivo y en el 9% de los pacientes con Dímero-D negativo ( $p=0,48$ ).

Analizamos la frecuencia de aparición de los siguientes factores de riesgo para la trombosis venosa profunda: inmovilización (14,6%), sepsis (5,3%), accidente cerebrovascular agudo (4,7%), neoplasia (15,2%), operación mayor (11,7%), masa abdominal (4,7%), fractura (2,9%), terapia estrogénica (1,2%), coagulopatía (1,2%) y traumatismos (4,7%). La enfermedad neoplásica fue el factor de riesgo más frecuente, seguido de la inmovilización y del antecedente de intervención quirúrgica mayor del paciente.

La Tabla I muestra la distribución de los resultados que obtuvimos en el análisis del pretest de probabilidad clínica en el grupo de pacientes con Dímero-D positivo y con Dímero-D negativo. La proporción Dímero-D positivo/Dímero-D negativo fue de 1/1,2 para

los pacientes de baja probabilidad clínica, 1/1,1 para los pacientes con moderada probabilidad clínica y 3,1/1 para los pacientes con elevada probabilidad clínica.

La extensión de la trombosis venosa profunda se distribuyó en ambos grupos según muestra la Fig. 1. El 79% de las trombosis venosas ilíacas, 77% de las fémoro-poplíteas y 75% de las surales-poplíteas presentaron un resultado positivo del Dímero-D ( $p=0,001$ ).

La sensibilidad de la prueba del Dímero-D obtenida en nuestro estudio, considerando como prueba de validación la flebografía, fue de 0,91, con una especificidad de 0,48, un valor predictivo positivo de 0,61 y negativo de 0,86. La distribución de estos parámetros de validez de prueba en relación a los grupos de población de baja probabilidad clínica, moderada probabilidad clínica y alta probabilidad clínica se exponen en la Tabla II.

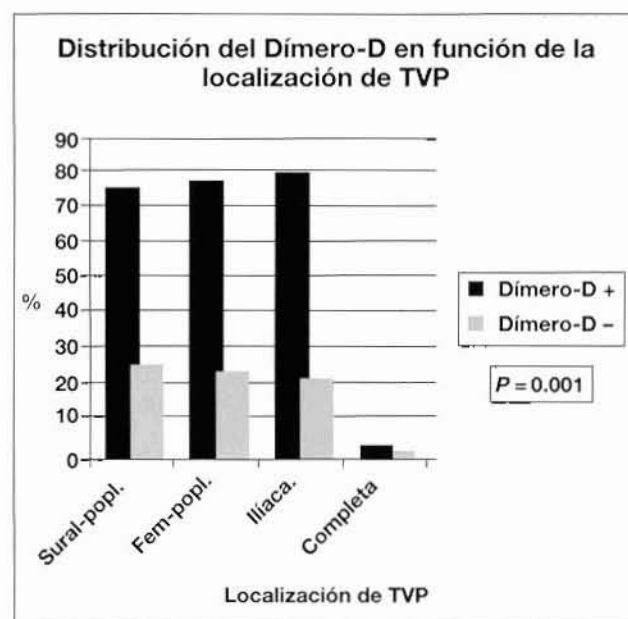


Fig. 1

Para completar nuestro estudio quisimos conocer cuál era la relación que se establecía entre los resultados obtenidos del test Dímero-D frente a la comorbilidad y el tiempo de evolución.

Dentro del término de «comorbilidad» incluimos situaciones patológicas que por sí solas pueden elevar los niveles de Dímero-D y además muchas de ellas constituyen un factor de riesgo importante para la génesis de trombosis venosa profunda, como son sepsis,

	DÍMERO-D+		DÍMERO-D-	
	N.º ABS	%	N.º ABS	%
BAJA PROBABILIDAD CLÍNICA	24	30	8	36,3
MODERADA PROBABILIDAD CLÍNICA	43	54,43	12	58,9
ALTA PROBABILIDAD CLÍNICA	12	15,1	2	4,8
TOTAL	79	99,5	22	100

Tabla I

	BAJA PROBABILIDAD CLÍNICA	MODERADA PROBABILIDAD CLÍNICA	ALTA PROBABILIDAD CLÍNICA
SENSIBILIDAD	0,82	0,91	1
ESPECIFICIDAD	0,98	0,45	0,26
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	0,98	0,85	0,75
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	0,36	0,38	1

Tabla II

accidente cerebrovascular agudo, infarto agudo de miocardio, puerperio, neoplasias, fracturas, traumatismos (5, 6).

Atendiendo únicamente a la población con trombosis venosa profunda demostrada mediante una prueba objetiva, estudiamos cómo se comportaba el Dímero-D en el grupo con comorbilidad y en el grupo sin comorbilidad. Encontramos que en el grupo de pacientes que asociaba una situación de comorbilidad acompañante se producía un incremento llamativo de los resultados positivos de Dímero-D ( $p=0.02$ ). La sensibilidad y el valor predictivo negativo del test es mayor en el grupo que asocia comorbilidad que en el grupo que no la asocia. (Fig. 2 y Tabla III).

El grupo de pacientes que tuvieron un Dímero-D

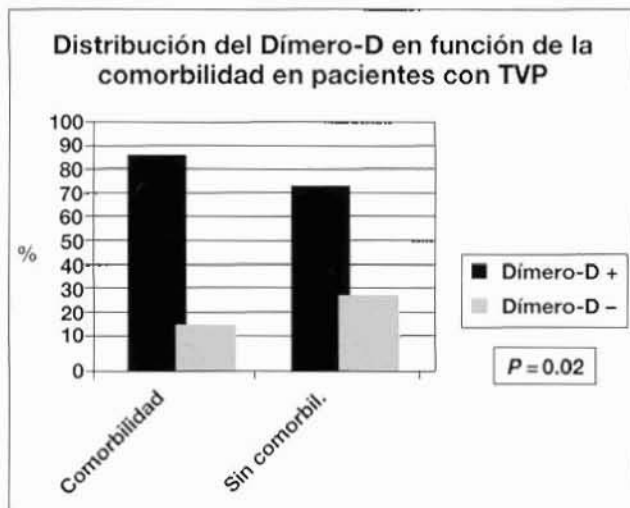


Fig. 2

	PRESENCIA DE COMORBILIDAD	AUSENCIA DE COMORBILIDAD
SENSIBILIDAD	0,94	0,82
ESPECIFICIDAD	0,33	0,5
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	0,89	0,9
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	0,5	0,33
P	0,68	0,22

Tabla III

positivo presentaron un tiempo medio de evolución de 9,88 horas, mientras que para el grupo de pacientes con Dímero-D negativo fue de 39,28 horas (Fig. 3) ( $p=0.045$ ).

Todos los pacientes estudiados fueron sometidos a un período de seguimiento de tres meses, durante los cuales dos pacientes fallecieron por causas distintas a la enfermedad tromboembólica venosa y ninguno de ellos desarrolló trombosis venosa profunda.

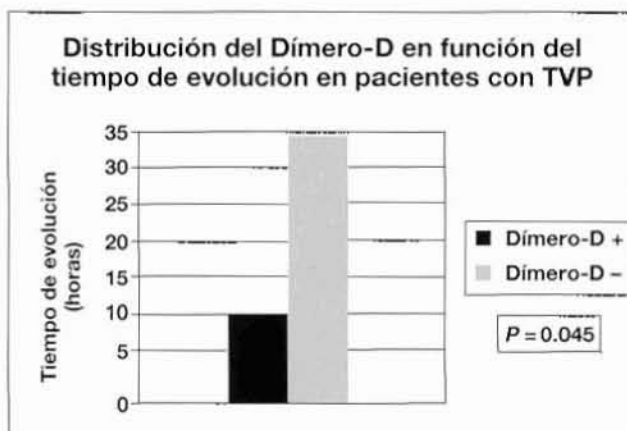


Fig. 3

## Discusión

La mayoría de los pacientes en nuestro trabajo fueron sometidos a flebografía, pues aunque la existencia de pruebas no invasivas exactas hace que esta técnica sea innecesaria en muchos pacientes, sigue siendo el patrón estándar y nosotros decidimos emplearla como prueba

de validación en los estudios realizados con el Dímero-D.

Muchos pacientes con sintomatología sospechosa de trombosis venosa profunda no llega a confirmarse mediante estudios objetivos. De ahí la necesidad de buscar una prueba sencilla que nos permita descartar una trombosis venosa profunda y evitar la realización de estudios complementarios, para lo cual se requiere que esta prueba tenga una elevada sensibilidad.

La prueba del Dímero-D se caracteriza por ser un método químico de diagnóstico rápido (5'-20') (5), simple y muy sensible a todos los procesos que activan el sistema de la coagulación-fibrinólisis, aunque con escasa especificidad en el proceso diagnóstico.

En relación con el patrón de referencia en el diagnóstico de trombosis venosa profunda, es decir, la flebografía, ha demostrado presentar una elevada sensibilidad y un alto valor predictivo negativo, siendo incluso superior en pacientes que presentaron una clínica con alta probabilidad de sospecha de trombosis venosa profunda (13% de la población) frente a aquéllos con una baja y moderada probabilidad clínica (87%). Esto le convierte en una prueba cuyos niveles se incrementan fácilmente ante cualquier proceso en donde el sistema de trombosis-fibrinólisis se encuentra activo y nos permite descartar la existencia de trombosis venosas profundas en pacientes que no la presentan. Por ello, se puede emplear como método de cribado en un primer acercamiento diagnóstico del proceso (15).

Ante un resultado anómalo de la prueba, nos vemos obligados a realizar estudios complementarios que nos confirmen la existencia o no de trombosis venosa profunda, debido a su moderada especificidad (15).

En cuanto a la gravedad del proceso y el tiempo de evolución, títulos elevados de Dímero-D son más frecuentes cuanto mayor es la extensión y menor es el tiempo evolutivo que presenta el trombo venoso, coincidiendo estos resultados con los de la bibliografía (6); así la probabilidad de hallar un resultado anómalo de la prueba es mayor cuando la trombosis venosa profunda es iliaca que cuando es sural-poplitea y cuando su evolución es inferior a 72 horas, presentando una relación de dependencia estadística entre estos factores.

G. Freyburger et al., en 1998, describen que títulos elevados de fibrinógeno y valores disminuidos del hematocrito asocian títulos elevados de Dímero-D. Nosotros estudiamos esta relación en nuestro trabajo, pero no se confirmaron los mismos resultados, contribuyendo

más el azar a su distribución que la dependencia estadística.

Al igual que presentara Jansen et al. (1997), los pacientes que mostraron alguna circunstancia acompañante del tipo de sepsis, accidente cerebrovascular agudo, infarto agudo de miocardio, puerperio, neoplasias, fracturas, traumatismos presentaron una mayor proporción de resultados positivos del Dímero-D. También la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la prueba en estos pacientes se incrementó con respecto al grupo de pacientes que no asociaron comorbilidad.

En vista de estos resultados, el 48% de los pacientes fueron sometidos innecesariamente a estudio flebográfico; de haberse evitado hubiéramos conseguido una importante reducción de costes directos (medido en tiempo empleado y en recursos económicos) y costes indirectos (16).

Debido a los diferentes tipos de ensayos de Dímero-D, los resultados de los mismos no son extrapolables. De ahí la necesidad de estandarizar sus resultados para que los valores obtenidos sean equivalentes (10).

Se debería realizar un estudio completo de enfermedad tromboembólica venosa, con la realización sistemática de gammagrafías pulmonares, contribuyendo a una mayor captación de pacientes con TEP que cursa de forma asintomática en la fase de trombosis venosa profunda de MMII.

El propósito de nuestro estudio es encontrar la estrategia diagnóstica más eficiente y en este sentido proponemos el esquema que se muestra en la Fig. 4.

## Conclusiones

- Niveles normales de Dímero-D, en pacientes de bajo riesgo clínico de trombosis venosa profunda, pueden ser empleados como prueba de exclusión de enfermedad tromboembólica.
- La aplicación clínica de esta prueba evitaría la realización de estudios complementarios en pacientes con ausencia de trombosis venosa profunda, lo que supondría una importante reducción de tiempo y de gastos.
- La combinación de una prueba de probabilidad clínica con estudios diagnósticos no invasivos nos permite simplificar y mejorar el proceso diagnóstico en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda.

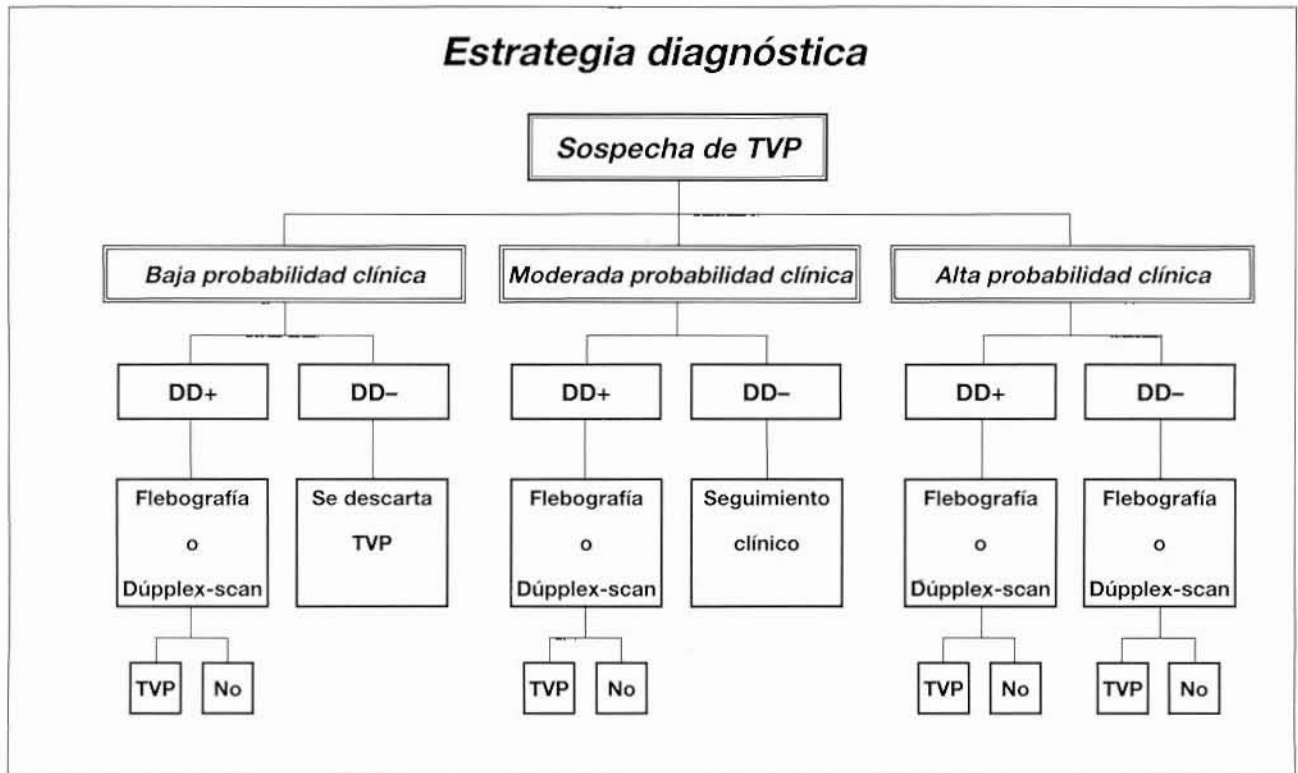


Fig. 4

## BIBLIOGRAFIA

- JANSSEN, M.C.H.; VERBRUGGEN, H.; WOLLERSHEIM, H.; HOOGKAMER, B.; VAN LANGEN, H.; NOVAKOVA, I.: D-dimer determination to assess regression of deep venous thrombosis. *Thromb-Haemost.*, 1997; 78:799-802.
- ROS DIE, E.: Patología venosa aguda. In: CAIROLI, M. A. eds.: *Temas actuales en Angiología y Cirugía Vascular*. Barcelona: Espaxs, 1993; 365-398.
- BENSOUSSAN, T. A.; DARNIGE, L.; DUCASTEL, P.: Rapid D-dimer testing to improve diagnosis of venous thromboembolism in emergency wards: fact or fiction? *Intensive Care Med.*, 1997; 23(12):1287.
- GINSBERG, J.; KEARON, C.; DOUKETIS, J.; TURPIE, A.; BRILL-EDWARDS, P.; STEVENS, P., et al.: The use of the d-dimer testing and impedance plethysmography examination in patients with clinical indications of deep vein thrombosis. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157:1077-81.
- JANSSEN, M. C. H.; HEEBELS, A.; DE METZ, M.; VERBRUGGEN, H.; WALLERSHEIM, H.; JANSSEN, M., et al.: Reliability of five rapid d-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1997; 77(2):262-26.
- FREYBURGER, G.; TRIALLAUD, H.; LABROUCHE, S.; GAUTHIER, P.; JAVORSCHI, S.; BERNARD, P., et al.: D-Dimer strategy in thrombosis exclusion. *Thromb. Haemost.*, 1998; 79:32-7.
- BECKER, D. M.; PHILBRICK, T.; BACHHUBER, T.; HUMPHRIES, J.: D-dimer pretesting and acute venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.*, 1996; 156:939-46.
- DUROUX, P.: Stratégie diagnostique des embolies pulmonaires aiguës. *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 1996; 45(8):453-57.
- COFRANCESCO, E.; CORTELLARO, M.; CORRADI, A.; RAVASI, F.; BERTOCHI, F.: Clinical utility of prothrombin fragment 1+2, thrombin Antithrombin III complexes and d-dimer measurements in the diagnosis of deep venous thrombosis following total hip replacement. *Thromb. Haemost.*, 1998; 79: 509-10.

10. LEE, A.; GINSBERG, J.: The role of d-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine*, 1997; 3:275-9.
11. TARDY, B.; TARDY-PONCET, B.; VIALON, A.; LAFOND, P.; PAGE, Y.; VENET C., et al.: Evaluation of D-Dimer ELISA Prueba in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.*, 1998; 79:38-41.
12. BERNARDI, E.; PRANDONI, P.; LENSING, A.; AGNELLI, G.; GUZZOLOCA, G.; SCANNAPIECO, G., et al.: D-dimer pruebaing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: a prospective cohort study. *BMJ.*, 1998; 317:1037-40.
13. RABINOV, K.; PAULIN, S.: Roetgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch. Surg.*, 1972; 104:134-144.
14. KHAIRA, H. S.; MANN, J.: Plasma d-dimer measurement in patient with suspect DVT- a means of avoiding unnecessary venography. *Eur. J. Endovasc. Surg.*, 198; 15:235-8.
15. ELIAS, A.; APTÉL, I.; HUC, B.; CALÉ, J. J.; NGUYEN, F.; CAMBUS, J. P. et al.: D-dimer prueba and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb. Haemost.*, 1997; 76(4):518-22.
16. PERRIER, A.; BUSWELL, L.; BOUNAMEAUX, H.; DIDIER, D.; MORABIA, A.; MOERLOOSE, P. et al.: Cost-effectiveness of noninvasive diagnostic aids in suspect pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157:2309-16.