



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Análisis de 3 métodos para determinar el dímero D en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda

T. Elías-Hernández^{a,*}, R. Otero-Candelera^a, D. Fernández-Jiménez^b,
L. Jara-Palomares^a, V. Jiménez-Castro^a y E. Barrot-Cortés^a

^a Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 8 de noviembre de 2011; aceptado el 6 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 3 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Dímero D;
Trombosis venosa profunda;
Tromboembolismo venoso

Resumen

Antecedentes y objetivo: En los algoritmos diagnósticos de pacientes ambulatorios con sospecha de trombosis venosa profunda (TVP), se incluye la determinación del dímero D (DD). Un valor elevado del DD no es diagnóstico de TVP, pero una cifra normal contribuye a excluir una TVP. Desconocemos el mejor método para determinar el DD. Hemos analizado la utilidad clínica de 3 métodos cuantitativos para determinar el DD en pacientes ambulatorios con sospecha de TVP.

Pacientes y métodos: Incluimos a pacientes consecutivos, ambulatorios, con sospecha de TVP que fueron remitidos a la consulta de enfermedad tromboembólica venosa. Aplicamos un algoritmo diagnóstico que incluía la determinación de la probabilidad clínica de padecer una TVP (escala de Wells) y la determinación del DD mediante 3 métodos cuantitativos (ELISA mini-VIDAS®, Acute-care DDMR y DD-Plus). El diagnóstico de TVP se confirmó mediante ecografía compresiva seriada de miembros inferiores. Analizamos la concordancia entre los 3 métodos analíticos para cuantificar el DD, así como sus características.

Resultados: Incluimos 306 pacientes (edad media: 60 años; mujeres: 62%) con sospecha de TVP. La ecografía compresiva confirmó el diagnóstico de TVP en el 23,8% de los casos. Los pacientes en los que se descartó TVP no fueron anticoagulados y no se produjo ningún evento tromboembólico en 3 meses de seguimiento. Los métodos de determinación de DD que mejor se correlacionaron fueron el ELISA mini-VIDAS® y el Acute-care DDMR. Ambos métodos mostraron una elevada sensibilidad y un valor predictivo negativo. El mejor método analítico para el subgrupo de pacientes con probabilidad clínica baja de TVP fue el ELISA mini-VIDAS®.

Conclusiones: El método ELISA mini-VIDAS® para la determinación del DD descarta con seguridad una TVP en pacientes con baja probabilidad clínica.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: teresaelias@telefonica.net (T. Elías-Hernández).

KEYWORDS

D-dimer;
Deep vein
thrombosis;
Venous
thromboembolism

Clinical usefulness of three quantitative D-dimers tests in outpatients with suspected deep vein thrombosis

Abstract

Background and objective: The diagnostic approach in outpatients with suspected deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs includes D-dimer measurement (DD). Elevated DD is not a diagnostic value for DVT. However, a normal value contributes to ruling out DVT. We do not know the best method to determine DD. Therefore, we have analyzed the clinical utility of three quantitative assays to determine DD in outpatients with suspected DVT.

Patients and methods: Consecutive outpatients with suspected DVT of the lower limbs who were referred to the DVT medical consultation were enrolled in the study. We used a diagnostic algorithm that included determining the pretest clinical probability (PCP) (Wells scale), DD level using three different quantitative methods (ELISA mini-VIDAS®, Acure-care DDMR and DD-Plus). The DVT diagnosis was confirmed by seriated compression ultrasonography of the lower limbs. We analyzed the concordance between the three analytic methods to quantify DD and the characteristics.

Results: A total of 306 patients (mean age 60 years, 62% women) with suspected DVT of the lower limbs were included. The compression ultrasonography confirmed the diagnosis of DVT in 23.8% of the patients. Anticoagulation treatment was not performed in patients in whom DVT was ruled out, and no thromboembolic event occurred during the 3 months of follow-up. The best concordance test results were between ELISA mini-VIDAS® and Acure-care DDMR assays. Both assays demonstrated elevated sensibility and a negative predictive value. ELISA mini-VIDAS® was the best analytic method for the subgroup of patients with low clinical probability.

Conclusions: The ELISA mini-VIDAS® method to determine DD rules out DVT in patients with low clinical probability.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dímero D (DD) es un producto de la degradación de la fibrina que se produce en la fibrinólisis. Las concentraciones de DD están elevadas cuando se produce una trombosis venosa profunda (TVP). No obstante, hay otras circunstancias que activan el sistema de la coagulación (infecciones, tumores, etc.)¹⁻³, por lo que una elevación del mismo es muy inespecífica y puede deberse a múltiples circunstancias. La determinación del DD se realiza utilizando anticuerpos dirigidos a reconocer el DD mediante métodos cualitativos (menos sensibles) y métodos cuantitativos, siendo ambos métodos lo suficientemente rápidos para utilizarlos en pacientes ambulatorios^{4,5}. Los métodos cualitativos y cuantitativos de aglutinación para la determinación del DD no han mostrado la sensibilidad suficiente para con valores normales excluir con seguridad una TVP. El dato analítico del DD debe emplearse conjuntamente con la probabilidad clínica para descartar razonablemente la presencia de TVP⁶. Los valores normales obtenidos por el método cuantitativo ELISA mini-VIDAS® excluyen con seguridad una TVP con un valor predictivo negativo del 99-100% en pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia, sin necesidad de realizar pruebas de imagen para descartar la TVP⁷⁻⁹. Por tanto, la aportación del DD en los algoritmos diagnósticos de la TVP será dependiente del valor predictivo negativo de cada método. El objetivo de este trabajo ha sido analizar las características diagnósticas, la utilidad clínica y la eficacia de los métodos cuantitativos para determinar el DD que se emplean en

nuestros laboratorios (Urgencias, Hematología y consulta de enfermedad tromboembólica venosa [ETEV]) en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de TVP, para poder incorporar el mejor de ellos al algoritmo diagnóstico de dicha afección.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes ambulatorios remitidos de forma consecutiva por sospecha clínica de TVP a la consulta monográfica de ETEV, de la Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. Los pacientes eran derivados desde el Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Virgen del Rocío, Atención Primaria (área sanitaria adscrita al hospital) y consultas externas hospitalarias de diversas especialidades médicas o quirúrgicas, fundamentalmente oncología y traumatología. El tiempo de demora para ser atendidos en la consulta era menor de 48 h. Se incluyeron todos los pacientes, sin límite de edad y con cualquier tipo de comorbilidad asociada (enfermedades cardiorrespiratorias, insuficiencia renal, neoplasia, gestantes, etc.). El único criterio de exclusión fue haber recibido tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante más de 48 h, que pudiera influir en el resultado de la determinación del DD.

¿Qué sabemos?

Establecer el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) puede ser difícil y, la determinación del dímero D (DD) puede ayudar a excluir este diagnóstico. Desconocemos cuál es el mejor método analítico para cuantificar el DD.

¿Qué aporta este estudio?

En pacientes con baja probabilidad clínica de padecer TVP, el método ELISA mini-VIDAS® (determinación del DD), en comparación con otros 2 métodos analíticos, descarta con seguridad la TVP. Este método podría ser utilizado en los laboratorios de urgencias como parte del algoritmo diagnóstico en pacientes ambulatorios con sospecha de TVP.

Los editores

Tabla 1 Escala de Wells para la estimación de la probabilidad clínica de la trombosis venosa profunda

	Puntos
Cáncer activo (en tratamiento, o ha estado en los últimos 6 meses, o en cuidados paliativos)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente de miembros inferiores	1
Reposo en cama de más de 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	1
Dolor localizado en el trayecto del sistema venoso profundo	1
Tumefacción de la extremidad	1
Asimetría de perímetros entre las piernas de más de 3 cm (medido por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fovea en la pierna afectada	1
Venas superficiales dilatadas	1
Otro diagnóstico alternativo	-2

Alta probabilidad: > 2 puntos; Media probabilidad: 1-2 puntos; Baja probabilidad: < 1 punto.

Fuente: Adaptado de Wells PS et al.¹⁰.

Diseño del estudio

El algoritmo diagnóstico aplicado a los pacientes con sospecha de TVP para la realización de este estudio se muestra en la [figura 1](#).

La probabilidad clínica antes de la prueba para establecer el diagnóstico de TVP se determinó mediante la escala de Wells¹⁰, que divide a los pacientes en 3 categorías: probabilidad clínica baja, intermedia y alta ([tabla 1](#)).

El DD se determinó mediante 3 métodos cuantitativos diferentes¹¹:

- *ELISA mini-VIDAS®* (VIDAS® D-dimer, bioMérieux; Marcy-l'Etoile, Francia), un método inmunoenzimático de tipo

sándwich, en 2 tiempos, con una detección final por fluorescencia (ELFA). Se puede realizar en tiempo real, es observador-independiente y los resultados se obtienen en 15-35 min. Requiere de un inmunoanalizador específico.

- *Acute-care DDMR Test Pack* (Stratus® CS D-dimer Dade Behring, Newark, Delaware, USA SIEMENS) un método inmunoenzimático de tipo sándwich, en 2 tiempos, con una detección final por fluorescencia (ELFA). Se puede realizar en tiempo real, Requiere de un inmunoanalizador específico.

- *DD-Plus* (BC® DD-Plus, Dade-Behring, Marburg, Germany SIEMENS) método de determinación cuantitativa mediante

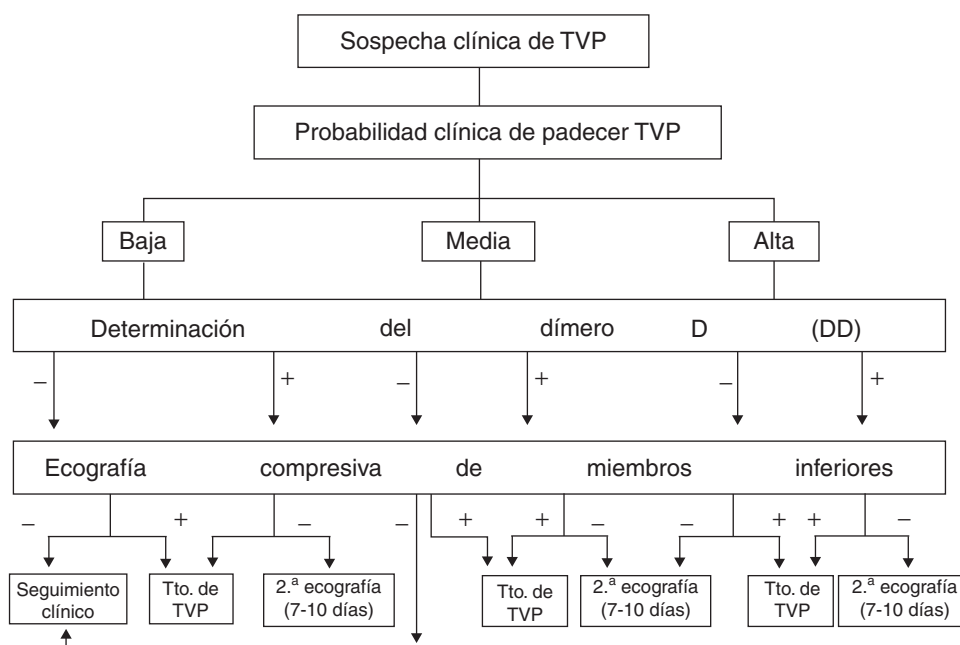


Figura 1 Algoritmo diagnóstico utilizado en el estudio para los pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda.

test látex turbidimétrico mejorado. Es observador-independiente, rápido (5-10 min) y se realiza con un analizador convencional de coagulación o bioquímica.

La misma extracción sanguínea sirvió para la determinación del DD por los 3 métodos analíticos. A los pacientes atendidos en el servicio de Cuidados Críticos y Urgencias la extracción sanguínea se les realizaba en dicho servicio. Las muestras eran procesadas inmediatamente tras su extracción para la determinación del DD por el método DD-Plus. Para las determinaciones de DD ELISA mini-VIDAS® y Acute-care DDMR se utilizó plasma congelado a -80°C . Las muestras estuvieron congeladas un máximo de 72 h antes del análisis.

A los pacientes derivados desde Atención Primaria o desde las consultas externas especializadas se les realizaba la extracción sanguínea en la consulta de enfermería de nuestra unidad. La muestra era procesada inmediatamente, enviándose una parte al laboratorio de Hematología para la realización del Acute-care DDMR, otra al laboratorio de Urgencias para la determinación del DD-Plus y otra para la determinación del DD por el método ELISA mini-VIDAS® en nuestro laboratorio. Se consideró normal un valor menor de 500 ng/ml para los métodos Acute-care DDMR y ELISA mini-VIDAS®, y menor de 165 ng/ml para el DD-Plus. El método de DD ELISA mini-VIDAS® se utilizó como método de referencia dentro del algoritmo diagnóstico aplicado®.

La TVP se confirmó o se descartó mediante la realización de ecografía compresiva de miembros inferiores (única o seriadas, a los 7-10 días de la realización de la primera). La ecografía compresiva se consideró diagnóstica cuando había signos directos de trombosis: falta de compresibilidad de la vena. A los enfermos en quienes se descartó una TVP y que no recibieron tratamiento anticoagulante se les realizó un seguimiento clínico de 3 meses, por teléfono, para conocer la existencia de eventos tromboembólicos¹³. No se realizó seguimiento clínico a los pacientes sin TVP que recibieron tratamiento anticoagulante por trombosis superficial o por otra afección subsidiaria de tratamiento anticoagulante (por ejemplo, fibrilación auricular crónica).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el software SPSS, versión 13 (SPSS Inc. 233 South Wacker Drive, 11th Floor, Chicago, IL, EE. UU.). La edad de los pacientes se expresa como media + desviación estándar (DE). Para valorar el grado de concordancia entre 2 pruebas (Acute-care DDMR/DD-Plus; DD-Plus/ELISA mini-VIDAS®; Acute-care DDMR/ELISA mini-VIDAS®) aplicamos el índice de concordancia Kappa. Para calcular la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN) de los 3 métodos de determinación de DD se aplicaron las fórmulas de las mismas.

Resultados

En el período comprendido entre julio de 2008 y febrero de 2009 fueron incluidos en el estudio 306 pacientes con sospecha clínica de TVP que no habían recibido tratamiento

con HBPM durante más de 48 h. La edad media fue de 60 ± 17 (DE) años, siendo el 62% mujeres. La probabilidad clínica pretest fue baja en el 57,2% de los pacientes, intermedia en el 27,1% y alta en 15,7%. Siguiendo el algoritmo diagnóstico aplicado en este estudio (fig. 1), en 73 pacientes se confirmó una TVP (23,8%) mediante ecografía compresiva y en 233 se descartó (76,1%). De los 233 pacientes sin TVP, 83 (35,6%) continuaron tratamiento anticoagulante por otro motivo. A los 150 pacientes restantes que no estaban anticoagulados, se les realizó un seguimiento clínico durante 3 meses. Cinco no pudieron ser localizados (3,3%). No se produjo ningún evento tromboembólico en los 145 pacientes (96,6%) a los 3 meses del seguimiento.

La tabla 2 recoge los pacientes con resultados normales del DD en función del método utilizado y la existencia de trombosis confirmada mediante ecografía compresiva según los subgrupos de probabilidad clínica pretest baja, media o elevada. El DD ELISA mini-VIDAS® fue negativo en el 45% de los pacientes con probabilidad clínica pretest baja, en el 13,4% de los pacientes con probabilidad clínica pretest intermedia y en el 5,9% de los pacientes con probabilidad clínica pretest alta. En los pacientes con probabilidad clínica pretest baja y DD ELISA mini-VIDAS® negativo, ningún paciente fue diagnosticado de TVP, mientras que en el subgrupo con probabilidad clínica pretest intermedia y DD negativo se diagnosticó un paciente (11%) de TVP.

La concordancia entre los distintos métodos de determinación del DD fue 0,72 (0,63-0,81) para Acute-care DDMR/ELISA mini-VIDAS®; 0,43 (0,32-0,54) para DD-Plus/ELISA mini-VIDAS®; y 0,53 (0,43-0,63) para Acute-care DDMR/DD-Plus. En los 3 casos, el nivel de significación estadística fue menor de 0,0001.

Las características de los 3 métodos en cuanto a S, E, VPP, VPN, CPP y CPN, para el grupo completo se muestran en la tabla 3. El método de determinación ELISA mini-VIDAS® fue el mejor en cuanto a la sensibilidad (96,5%), valor predictivo negativo (97,4%) y cociente predictivo negativo (0,09), seguido del Acute-care DDMR. El método DD-Plus fue el que mostró un cociente de probabilidad positivo más elevado (2,23). Al estratificar según la probabilidad clínica de padecer TVP, en los enfermos con baja probabilidad el que mejor se comporta es el DD ELISA mini-VIDAS® con una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100% y un cociente de probabilidad negativo de 0. Para una probabilidad intermedia el DD ELISA mini-VIDAS® y el Acute-care DDMR mostraron una sensibilidad similar del 95%, pero con un mejor valor predictivo negativo para el Acute-care DDMR. En pacientes con probabilidad alta los 3 métodos mostraron un bajo valor predictivo negativo.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el mejor método para determinar el DD es el ELISA mini-VIDAS®, sobre todo en pacientes con una baja probabilidad de padecer una TVP. Este método debería ser utilizado en todos los laboratorios de urgencias.

El DD es un biomarcador directo de la fibrinólisis (degradación de fibrina) y un marcador indirecto de la coagulación (generación de trombina)¹⁴. Veinte años después de que

Tabla 2 Pacientes con valores normales del dímero D y trombosis venosa profunda (TVP) diagnosticada mediante ecografía compresiva, estratificados en subgrupos según la probabilidad clínica antes de la ecografía de padecer TVP

Método analítico para determinar DD	Probabilidad clínica baja 175 (57,2%)		Probabilidad clínica media 83 (27,1%)		Probabilidad clínica alta 48 (15,7%)	
	DD normal	TVP confirmada	DD normal	TVP confirmada	DD normal	TVP confirmada
Acute-care DDMR	87/165 (52,7%)	1/87 (1,1%)	20/76 (26,3%)	1/20 (5%)	4/46 (8,7%)	2/4 (50%)
DD-Plus	113/166 (68,1%)	3/113 (2,6%)	26/80 (32,5%)	2/26 (7,7%)	7/45 (15,6%)	5/7 (71,42%)
ELISA mini-VIDAS®	66/147 (45%)	0/66 (0%)	9/67 (13,4%)	1/9 (11%)	2/34 (5,9%)	1/2 (50%)

DD normal: valor por debajo del punto de corte de la normalidad; TVP confirmada: diagnóstico de trombosis venosa profunda mediante la realización de ecografía compresiva única o seriadas de miembros inferiores.

comenzara a utilizarse como herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de ETEV, el DD ha demostrado su utilidad como variable que permite excluir una ETEV (formando parte de los algoritmos diagnósticos) en pacientes no hospitalizados que consultan por sospecha de TVP y/o tromboembolismo pulmonar (TEP) por su elevada sensibilidad. En el momento actual continúa siendo el biomarcador de referencia, comparado con otros biomarcadores para indicar activación de la coagulación y de la fibrinólisis¹².

Uno de los principales problemas que presenta la determinación de DD es el número de métodos comercializados existentes, con técnicas distintas, diferentes puntos de corte, distintos sistemas de unidades, características y validez clínica. Esta gran heterogeneidad ha dado lugar a que se intente estandarizar o al menos homogeneizar los resultados de los tests. En 2007, Di Nisio et al.¹⁵ realizaron una revisión sistemática de todos los estudios con determinación de DD en pacientes con sospecha de ETEV. El mejor método fue el ELFA, seguido del ELISA «microplate» y del látex cuantitativo. En la revisión realizada por Lippi et al.¹² un valor normal de DD mediante ELFA o técnicas ELISA («gold standard» bioquímico) permite excluir un episodio de ETEV, sin necesidad de realizar otros tests. No obstante, la determinación de DD tiene sus limitaciones y está claramente demostrado que los valores de normalidad difieren en distintas poblaciones¹⁶. Por este motivo se recomienda que en cada laboratorio y, en base a la población atendida, se armonicen los resultados de los distintos métodos para mejorar la utilidad clínica del test.

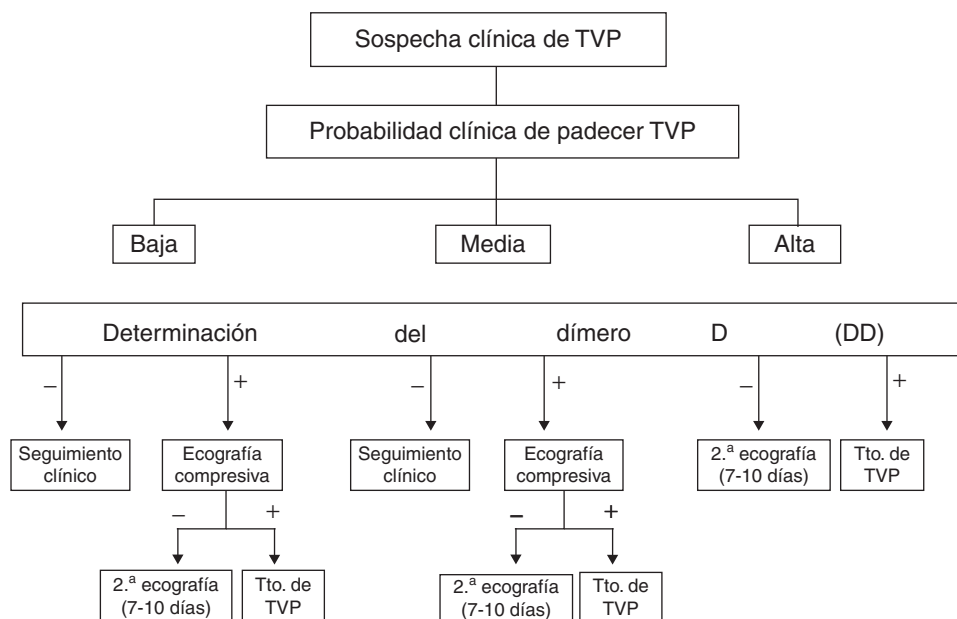
Nosotros hemos analizado los diferentes métodos existentes para cuantificar el DD en los laboratorios del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Urgencias, Hematología y consulta de ETEV) y su validez clínica. Los resultados del estudio de concordancia entre los 3 métodos diagnósticos no se pueden atribuir al azar por el nivel de significación estadística obtenido. Nuestros resultados indican que se podría utilizar indistintamente los métodos Acute-care DDMR o ELISA mini-VIDAS® dentro del algoritmo diagnóstico de sospecha de la TVP. Sin embargo, en cuanto a las características diagnósticas de los métodos utilizados, la determinación mediante ELISA mini-VIDAS® fue la que presentó una sensibilidad más elevada y un mayor valor predictivo negativo, seguido del Acute-care DDMR. La probabilidad de padecer una TVP con un resultado normal de DD mediante ELISA mini-VIDAS® es del 0,09%.

De todos los pacientes que se remitieron a la consulta por sospecha clínica de TVP, esta solo se confirmó en el 23,8% de los casos. La gran mayoría de los pacientes remitidos tenían una probabilidad clínica de padecer TVP baja o moderada (84,3%) y de estos, el 58,4% tenía un valor normal de DD según el método ELISA mini-VIDAS®. En el subgrupo de pacientes con probabilidad clínica baja y DD ELISA mini-VIDAS® normal no hubo ninguno diagnosticado de TVP, mientras que en el subgrupo con probabilidad clínica intermedia se diagnosticó TVP en un 11%. En base a los resultados obtenidos se podría haber descartado con seguridad la TVP en el 45% de los pacientes con probabilidad clínica baja (79 pacientes), sin realizar una prueba de imagen adicional.

El algoritmo para establecer el diagnóstico de TVP en pacientes ambulatorios con determinación del DD de

Tabla 3 Análisis de 3 métodos diferentes para determinar el dímero D. El diagnóstico de trombosis venosa profunda se confirmó mediante ecografía compresiva (única o seriadas) de miembros inferiores

Método diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Cociente de probabilidad positivo	Cociente de probabilidad negativo
Acute-care DDMR	94,1%	48,9%	36,4%	96,4%	1,84	0,12
DD-Plus	85,7%	61,5%	41,4%	93,2%	2,23	0,23
ELISA mini-VIDAS®	96,5%	39,3%	32,2%	97,4%	1,59	0,09

**Figura 2** Algoritmo diagnóstico aplicable cuando se determina el dímero D mediante el método ELISA mini-VIDAS®.

alta sensibilidad, recomendado en las Guías de Práctica Clínica¹⁷, se muestra en la [figura 2](#). Ninguno de los 2 métodos con mayor sensibilidad está siendo utilizado en el laboratorio de urgencias del hospital ya que cada sección utiliza un método diferente en función del tipo de analizador del DD disponible. Tanto el ELISA mini-VIDAS® como el Acute-care DDMR son métodos automatizados y los resultados se obtienen en 15-35 min. El inconveniente que tienen es que exigen un analizador específico. El DD-Plus es un método turbidimétrico diseñado para analizadores convencionales de coagulación o de bioquímica. Los resultados se obtienen en 5-10 min. Sin embargo, su sensibilidad y bajo límite de detección pueden ser un problema para los clínicos. En suma, para los pacientes con probabilidades clínicas baja o intermedia de padecer una TVP, el método ELISA mini-VIDAS® es el que ofrece una rentabilidad clínica mejor, a pesar de que su coste sea mayor, seguido del Acute-care DDMR. Para el subgrupo de enfermos con una probabilidad clínica alta de TVP cuantificar el DD no resultaría coste-efectivo. Concluimos, que en los pacientes con una probabilidad clínica baja, la determinación del DD mediante ELISA mini-VIDAS® permite descartar con seguridad una TVP, sin tener que iniciar tratamiento anticoagulante de forma empírica, ni tener que realizar una prueba de imagen adicional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1385-91.
2. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:125-30.
3. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, et al. Management of patients with suspected deep vein thrombosis in the emergency department: combining use of a clinical diagnosis model with D-dimer testing. *J Emerg Med.* 2000;19:225-30.
4. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG. 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.
5. Schutgens RE, Haas FJ, Gerritsen WB, Van der Horst F, Nieuwenhuis HK, Biesma DH. The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1:976-81.

6. Michiels JJ, Gadisseur A, Van der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermesen JT, et al. Different accuracies of rapid enzyme-linked immunosorbent, turbidimetric, and agglutination D-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:678-93.
7. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier 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.
8. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101:886-92.
9. Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thrombosis Research*. 2009;123:612.
10. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350:1795-8.
11. 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.
12. Lippi G, Cervellini G, Franchini M, Favalaro EJ. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:459-71.
13. Elf JL, Strandberg K, Svensson PJ. Performance of two relatively new quantitative D-dimer assays (Innovance D-dimer and AxSYM D-dimer) for the exclusion of deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2009;124:701-5.
14. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878-87.
15. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller 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.
16. Lippi G, Franchini M, Targher G, Favalaro EJ. Help me, doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med*. 2008;40:594-605.
17. Jaeschke R, Piot G, Bates SM, Douketis J, Solnica B, Crowther M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for diagnosing a first episode of lower extremity deep vein thrombosis in ambulatory outpatients. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119:541-9.