



Hemostasia y factores asociados a tendencia trombótica

Hemostasis and factors associated with thrombotic tendency

Rodríguez Dávila Sinaí del Carmen,* Guzmán Silahua Sandra,*
 Barreno Rocha Sonia Guadalupe,* Rubio Jurado Benjamín*,‡
 Nava Zavala Arnulfo Hernán*,§,||

Palabras clave:

Coagulación,
 dímero-D, fibrinólisis,
 hemostasia,
 trombofilia,
 trombosis.

Keywords:

Coagulation,
D-dimer, fibrinolysis,
 hemostasis,
 thrombophilia,
 thrombosis.

* Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

‡ Departamento Clínico de Hematología, División Onco-Hematología. División de Extensión, Consultoría e Investigación, Universidad de Monterrey.

§ School of Medicine Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara Jalisco, México.

|| Departamento de Inmunología y Reumatología, Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud.

Recibido:

10/10/2019

Aceptado:

26/11/2019

RESUMEN

La hemostasia es el mecanismo que mantiene el equilibrio entre los procesos de coagulación y fibrinólisis para reparar de manera fisiológica los eventos de daño vascular. La hemostasia primaria es generada por las plaquetas mediante las fases de adhesión, agregación y una fase de liberación del contenido plaquetario, y la hemostasia secundaria corresponde a la fase de la coagulación sanguínea en la que participan los factores de la coagulación. La activación de la coagulación sanguínea se realiza mediante una vía intrínseca y una vía extrínseca, y de manera integrativa se estudia su activación como el modelo celular de la coagulación que está constituido por las siguientes etapas, 1) iniciación, 2) amplificación, 3) propagación y 4) estabilización del coágulo. En este modelo celular se enfatiza que la activación secuencial de los factores de la coagulación tiene lugar en una superficie celular donde se forma la red de fibrina y el coágulo. La trombofilia es la condición clínica que condiciona una tendencia trombótica, la cual puede estar dada por la presencia de factores hereditarios o factores adquiridos, y uno de los biomarcadores de escrutinio de activación de la coagulación presente en un estado trombofílico es el dímero-D.

ABSTRACT

Hemostasis is the mechanism that maintains the balance between coagulation and fibrinolysis processes to physiologically repair vascular damage events. Primary hemostasis is generated by platelets through the phases of adhesion, aggregation and a phase of platelet content release and secondary hemostasis corresponds to the blood coagulation phase in which the coagulation factors participate and are activated. The activation of blood coagulation is given by an intrinsic and extrinsic pathway, and integratively studied its activation as the cellular model of coagulation that is constituted by the following stages, 1) initiation, 2) amplification, 3) propagation and, 4) clot stabilization. In this cellular model it is emphasized that the sequential activation of coagulation factors occurs on a cell surface where the fibrin network and the clot are formed. Thrombophilia is a clinical condition that conditions a thrombotic tendency which may be due to the presence of inherited factors or acquired factors, and one of the biomarkers of coagulation activation screening present in a thrombophilic state is D-dimer.

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un mecanismo cuyo principal papel es mantener el equilibrio entre los procesos de coagulación y fibrinólisis,^{1,2} siendo el mecanismo fisiológico mediante el cual se reparan eventos microhemorrágicos, se activa la cascada de la coagulación, se forma un coágulo y se repara el daño en la pared vascular.³

El sistema hemostático es esencial para la homeostasis y así mantener el equilibrio del medio interno a través de tres procesos: activación y amplificación de la coagulación,

inhibición de la coagulación y la fibrinólisis. Los componentes secuenciales de la hemostasia se muestran en la siguiente sección.

Hemostasia primaria

Los acontecimientos que ocurren en la hemostasia primaria pueden ser desencadenados en respuesta a un daño en la pared vascular o por activación del endotelio sin daño físico (endotelio activado).⁴

En presencia de daño vascular ocurre la activación y agregación plaquetaria, seguida

Correspondencia:
**Arnulfo Hernán
 Nava-Zavala, MD
 PhD**

Unidad de
 Investigación
 Biomédica 02, UMAE
 HE CMNO, Instituto
 Mexicano del Seguro
 Social.
 Juan Palomar y
 Arias 658, Col.
 Prados Providencia.
 Guadalajara Jalisco,
 México. CP 44670.
E-mail: navazava@
 yahoo.com.mx

de una serie de interacciones entre el endotelio activado, las proteínas plasmáticas y los leucocitos con la finalidad de reparar el sitio que ha sufrido el daño.

Las plaquetas experimentarán una serie de reacciones en las que se incluye la adhesión, la agregación y la liberación del contenido de sus gránulos, estos cambios morfológicos conducen a la formación del tapón plaquetario. La adhesión plaquetaria es regulada por familias de receptores de superficie denominadas glucoproteínas y la agregación plaquetaria es favorecida por la acción del factor von Willebrand (vWF), quien ejerce su función como intermediario entre el colágeno expuesto del tejido y las plaquetas. La superficie de las plaquetas sufre cambios morfológicos que conllevan al reordenamiento de la membrana y la expresión de fosfolípidos cargados negativamente. Las plaquetas liberan de sus gránulos tromboxano A₂, ADP, calcio y serotonina. Con esto se logra mayor agregación plaquetaria y contracción de la musculatura lisa de la pared vascular.^{4,5}

Hemostasia secundaria

Ésta se caracteriza por la activación de la cascada de la coagulación. Se reconocen dos vías de la activación de la coagulación, una vía extrínseca y una vía intrínseca, y se propone un modelo celular de la coagulación (Figura 1). Las dos vías convergen en una vía común que conduce a la formación y generación de la trombina.⁶

Los elementos que son los factores de la coagulación se representan en número romano según su descubrimiento: I fibrinógeno, II protrombina, III factor tisular (tromboplastina), IV calcio, V proacelerina, VII proconvertina, VIII factor antihemofílico A, IX factor Christmas o factor antihemofílico B, X factor de Stuart Prower, XI antecedente o precursor de tromboplastina plasmática, XII factor Hageman y XIII factor estabilizador de la fibrina.

Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación es una secuencia de activación de los factores de la coagulación,

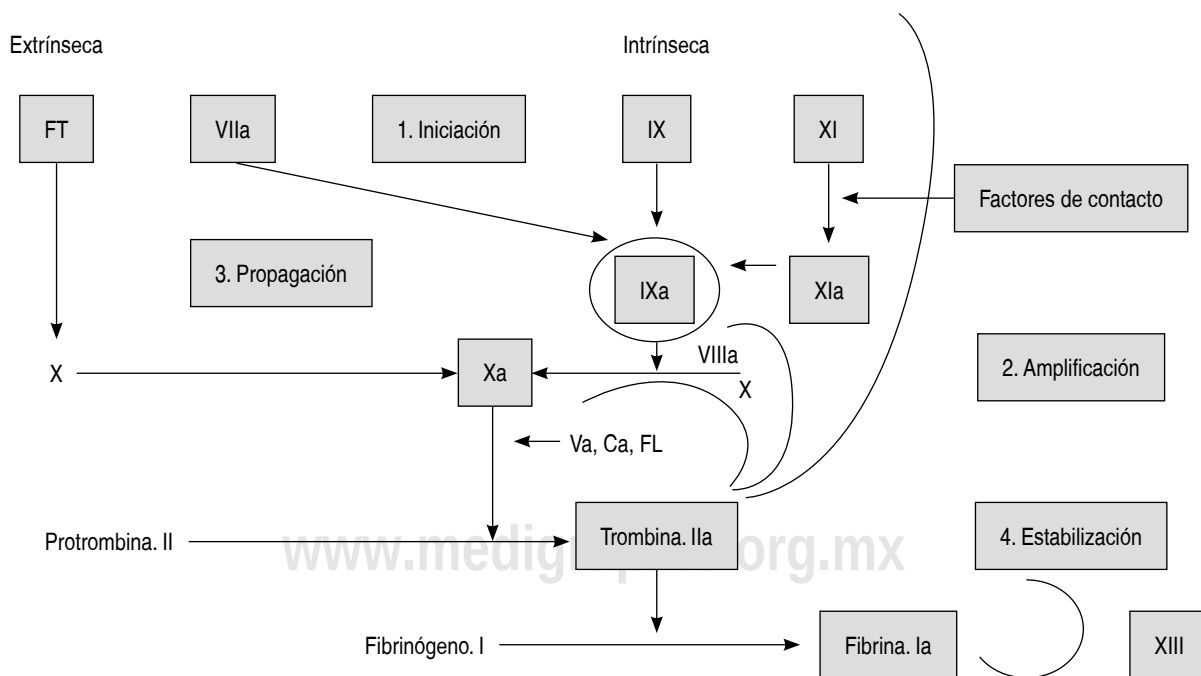


Figura 1: Modelo clásico y celular de la coagulación.

Modificado de: Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, González-Ojeda A, Nava A. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis perioperatoria. Cir Cir. 2007; 75 (4): 313-321.

lo que genera la formación de trombina que actúa sobre el fibrinógeno y produce la fibrina, constituyente principal del coágulo.⁷

La vía extrínseca. La activación de la coagulación por esta vía inicia con la unión del factor tisular (FT) en la circulación con el factor VII. Después, tanto el factor IX como el factor X son activados por el complejo FVIIa-FT en FIXa y FXa para amplificar de esta forma el sistema activado del factor VII.⁴

El factor X activado es un elemento importante en el proceso de coagulación, éste activa la protrombina (factor II).⁶

La vía intrínseca. Inicia con la activación del factor XII, la precalicreína, el cimógeno AMP y el factor XI. A continuación el factor XIa activará el FXI y formará un complejo con el FVIII que se encuentra unido al factor von Willebrand circulante y que, luego, en conjunto tendrán la función de activar el factor X para incorporarlo a la vía común y activar la protrombina.^{4,6}

La vía común. Este proceso inicia con la participación del factor Xa y Va, los cuales se unen a las plaquetas activadas para formar el complejo protrombinasa, esto con la finalidad de formar trombina a partir de la protrombina. La primera trombina generada activará en su mayoría al FV. Además, la trombina también activa el factor VIII, el cual circula unido al factor vWF y se libera en el proceso de activación medido por la trombina. La trombina generada activa el factor XIII y el inhibidor de fibrinólisis activable de trombina (TAFI).⁴ La protrombina continuará activándose incluso posterior a la generación del coágulo.⁴

La trombina y la plasmina actúan en los pasos finales de la activación de la coagulación y del sistema de fibrinólisis, por esta razón su actividad dará como resultado cambios en la concentración del fibrinógeno, formación de fibrina y en los productos finales de la degradación de la fibrina.⁸

La activación de la coagulación dependiente de la interacción entre el factor tisular y el factor VII se denomina vía extrínseca, mientras que la vía intrínseca involucra al factor XII, el cimógeno de alto peso molecular (factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeau) el factor XI y la precalicreína. En la vía propuesta del modelo celular interviene el factor tisular, FVIIa, FXa, etcétera.^{4,9}

Modelo celular de la coagulación. Tras un daño endotelial, las plaquetas se adhieren y agregan al sitio de lesión mediante la participación de receptores y moléculas solubles circulantes. Las células endoteliales, ante el daño vascular, expresan por medio de micropartículas el factor tisular que al unirse al FVIIa generan cantidades suficientes de trombina y múltiples efectos en otros factores de la

coagulación. Esta serie de reacciones produce la formación de grandes cantidades de fibrina que estabilizan la acción de la trombina y forman el coágulo.

Este modelo identifica las células en cuya membrana se expresa el factor tisular como ocurre en los monocitos, neutrófilos, fibroblastos y principalmente en las plaquetas. Las membranas de estas células son identificadas como los sitios donde se lleva a cabo la activación de la coagulación. Además, este modelo determina la importancia del complejo TF/FVIIa en la activación del sistema.⁷

El modelo celular divide a la coagulación en cuatro fases: iniciación, amplificación, propagación y estabilización del coágulo.¹⁰

Fase de iniciación: ante un daño vascular, las diversas células endoteliales son expuestas al flujo sanguíneo y son capaces de expresar factor tisular. El factor tisular se une al factor VII formando el complejo FT/FVIIa que activará de manera directa al factor X e indirectamente al FIX. El FXa se une al FVa para formar un complejo protrombinasa que convierte la protrombina (FII) en trombina en cantidades no suficientes para la formación de fibrina.⁷

Fase de amplificación: la trombina generada activa a las plaquetas unidas al colágeno subendotelial y al factor von Willebrand. La trombina activa el FV para amplificar la actividad protrombinasa y activa el FVIII que es cofactor del FIXa y así mantener la expresión del FXa, también la trombina activa el FXI. En esta fase se lleva a cabo la activación de los anticoagulantes naturales.⁷

Fase de propagación: en la superficie de las plaquetas, el FXIa activa el FIX y al unirse al FVIIIa cataliza la conversión de FX en FXa dando lugar a la formación del complejo FXa/FVa + Ca que catalizará la conversión de trombina suficiente para la formación de fibrina.

Por último, la **estabilización del coágulo:** la trombina activará el FXIII para conferir los enlaces covalentes de la cadena de fibrina para la formación del coágulo y del TAFI.⁷

Anticoagulantes naturales

El sistema de coagulación es regulado por mecanismos inhibitorios con la finalidad de evitar una trombosis. Entre esos mecanismos incluyen la inhibición de las enzimas procoagulantes, los procesos fibrinolíticos y la depuración hepática de los factores de la coagulación activados. Los anticoagulantes naturales son antitrombina III, proteína C, proteína S y el TFPI.⁶

La antitrombina III inhibe la acción de las proteasas como el factor Xa, IXa, XIa, XIIa y en menor proporción a la trombina. Las proteínas C y S inhiben las funciones del factor VIIIa y Va. Estas proteínas son dependientes de

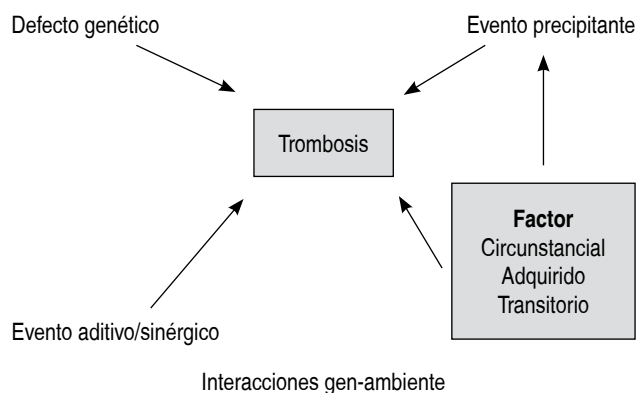


Figura 2: Hemostasia y factores asociados con tendencia trombótica en el modelo patogénico multicausal de trombosis.

Modificado de: Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, González-Ojeda A, Nava A. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis perioperatoria. *Cir Cir.* 2007; 75 (4): 313-321.

la vitamina K y son activadas por la trombina. Por último, el TFPI, inhibe la acción del factor tisular.¹¹

El sistema fibrinolítico

La fibrinólisis está regulada por factores, inhibidores y receptores.² El sistema de la fibrinólisis es una cascada enzimática de activadores e inhibidores que regula la conversión de plasminógeno en plasmina. La función principal de la plasmina consiste en digerir proteolíticamente a la fibrina y de este modo limitar la extensión de los trombos e incluso degradar los ya existentes. El proceso de fibrinólisis está constituido además de la plasmina, por su precursor el plasminógeno, activadores del plasminógeno e inhibidores de la actividad del plasminógeno (PAI-1, la antiplasmina $\alpha 2$ y el TAFI). Los activadores del plasminógeno son liberados en respuesta a la trombina y en las circunstancias que generan estasis venosa.⁶

Los elementos que intervienen en el mecanismo de la fibrinólisis se dividen en:

- Activadores, como el activador tisular del plasminógeno (t-PA), el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) y receptor del activador tipo uroquinasa (uPAR o CD87).
- Inhibidores, como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), inhibidores de la plasmina ($\alpha 2$ -antiplasmina).
- Un incremento en la actividad del sistema de fibrinólisis favorece la aparición de trastornos hemorrágicos,

mientras que el defecto de la actividad fibrinolítica puede predisponer a la trombosis.

Productos de degradación de la fibrina

La medición de las concentraciones de los productos resultantes de los procesos de coagulación y de fibrinólisis nos permite evaluar el equilibrio hemostático. A través de los años se ha intentado encontrar alguna prueba de laboratorio que pueda proporcionar información acerca de estos procesos. La prueba del dímero-D (DD) ha demostrado su destacado papel en estas circunstancias.^{1,12}

Posterior a la activación de la coagulación, el sistema se autorregula mediante el sistema fibrinolítico con sus elementos de activación e inhibición, generando los productos de degradación de la fibrina, el estudio de estos elementos permite el monitoreo de la activación de la coagulación.

TROMBOFILIA

El término trombosis hace referencia al proceso por el cual se forman los trombos o en el que existe la presencia de coágulos en la vasculatura, ya sea venosa o arterial. La causa por la cual se desencadena la trombosis no siempre es clara, y es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. La fisiopatología de la trombosis se considera multifactorial, en la *Figura 2* se esquematiza esta condición.¹³ La trombosis se estudia desde tres factores interrelacionados: 1) anomalías en la pared vascular, 2) anomalías en el flujo sanguíneo y, 3) anomalías en los componentes de la sangre, esto es conocido en conjunto como la triada de Virchow. Sus secuelas incluyen isquemia, edema y embolización.^{14,15}

El tromboembolismo venoso es una enfermedad que incluye dos etapas, la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, las cuales comparten el mismo mecanismo patogénico, factores desencadenantes, profilaxis y tratamiento, pero que se comportan de forma diferente debido a la ubicación en las que se desarrollan.¹⁶

Se reportan diferentes frecuencias según las áreas geográficas analizadas, a pesar de eso, existen múltiples factores que influyen en la mayor parte de la población, de esta forma, se puede decir que se trata de un problema global con diferentes particularidades.¹⁶ La prevalencia, la morbilidad, la mortalidad y los factores asociados con tromboembolismo venoso es mayor en pacientes con cáncer. La incidencia del cáncer asociado a tromboembolismo venoso se presenta en ocho pacientes por cada 1,000 pacientes al año.¹⁷ La trombofilia es una entidad

en la que se identifican factores predisponentes a tromboembolismo. Puede ser hereditaria o adquirida.¹⁸

La trombofilia hereditaria. Se refiere a la presencia de factores genéticos que generan ganancias o pérdida de actividad de algunos elementos relacionados a la coagulación. Deficiencia de los anticoagulantes naturales (antitrombina III, proteína C, proteína S). Generan ganancia en la actividad procoagulante las mutaciones como el factor V (factor V de Leiden) y mutación G20210A de la protrombina, y condiciona un estado de hipercoagulabilidad.¹⁹

Trombofilia adquirida. Se refiere a la presencia de factores adquiridos reconocidos que representan mayor riesgo tromboembólico o condiciones clínicas reconocidas como estados protrombóticos (Figura 3).¹³ El más destacado es el síndrome antifosfolípidos, además de edad, tabaquismo, embarazo, puerperio, obesidad, cáncer, procedimientos quirúrgicos, enfermedades crónicas degenerativas, sepsis, trombocitopenia inducida por la warfarina y la heparina, policitemia vera, síndrome nefrótico, vasculitis, terapia con anticonceptivos orales, entre otros.²⁰

Existen múltiples complicaciones que son generadas por la trombosis, entre las cuales se destaca el embolismo que afecta el pronóstico del paciente. La descripción de la asociación entre el cáncer y la trombosis se establece desde el siglo XIX por Bouillaud y por Armand Trousseau. En la actualidad, se considera que los pacientes con algún cáncer tienen mayor riesgo de presentar un evento tromboembólico.²¹ un riesgo adicional es la hospitalización, procedimientos quirúrgicos y la quimioterapia. Los niveles de DD aumentados observados en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) son un indicador reconocido en los pacientes con cáncer y se utilizan de manera habitual para escrutinio en estos pacientes.²² Otros biomarcadores que se encuentran asociados con la presencia de ETV son los biomarcadores que reflejan la activación de la coagulación y el aumento del potencial inflamatorio como la elevación de PCR, leucocitosis y trombocitosis. La coagulación, la inflamación y la fibrinólisis están estrechamente relacionadas.²³

BIOMARCADOR DE ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN

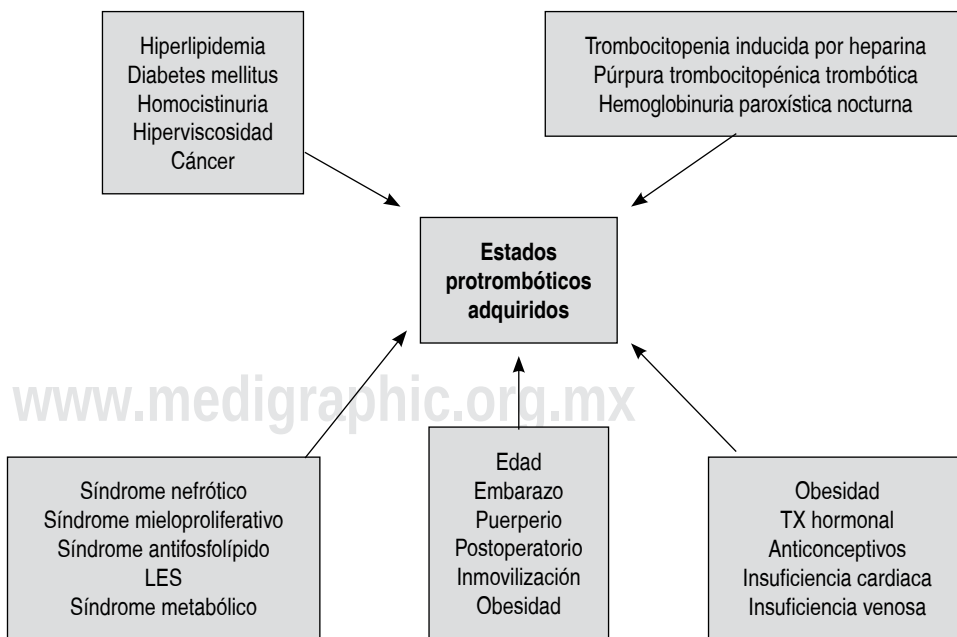
Alrededor de 2-3% del fibrinógeno se convierte en fibrina en un estado fisiológico normal y su degradación puede explicar la detección de DD en suero de sujetos sanos (< 500 µg/mL), su eliminación se lleva a cabo principalmente por metabolismo renal y el sistema retículo endotelial, la vida media del DD en la circulación es de ocho horas.¹

BIOMARCADOR DE ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN

La prueba de dímero-D como escrutinio de tromboembolismo venoso

La prueba de DD es una de las pruebas de coagulación que más solicitan los médicos especialistas.¹ Por esta razón, es importante conocer las indicaciones precisas y

Figura 3:



Estados protrombóticos adquiridos.
Modificado de: Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, González-Ojeda A, Nava A. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprolifaxis perioperatoria. Cir Cir. 2007; 75 (4): 313-321.

Tabla 1: Características y utilidad en práctica clínica de la prueba de dímero-D.

Valor predictivo negativo para el diagnóstico de tromboembolismo venoso:

- Permite monitoreo de la duración de la terapia con anticoagulantes en pacientes con tromboembolismo venoso
- Diagnóstico y manejo de la coagulación intravascular diseminada
- Descartar diagnóstico de la disección aórtica aguda

Valor predictivo positivo y sensibilidad

- Predicción y seguimiento de las complicaciones trombóticas en pacientes con infecciones graves o sepsis
- Detección del riesgo trombótico en pacientes con tumor maligno, el uso de quimioterapia y de factores de crecimiento
- Sospecha de trombo intracardiaco en pacientes con aneurisma del ventrículo izquierdo
- Predicción de accidente cerebrovascular recurrente en pacientes con ictus cardioembólico
- Pronóstico en enfermedad arterial periférica

Modificado de: Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues. *Methods Mol Biol.* 2017; 1646: 91-104.

limitaciones de la prueba, ya que múltiples padecimientos pueden generar una elevación de las concentraciones de DD.¹⁴

Cerca de 30 métodos pueden realizarse para la detección de DD, principalmente por ensayos de anticuerpos inmunes, en ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) y también por métodos de inmunoaglutinación.¹²

El aumento en las concentraciones de DD se observa en distintas condiciones clínicas que cursan con trombosis y fibrinólisis, por ejemplo, el embarazo, traumatismos, neoplasias, sepsis, entre otras.^{23,24} El DD es un biomarcador de escrutinio diagnóstico (para tromboembolismo venoso), monitor de tiempo óptimo de anticoagulación y de la evolución de coagulación intravascular diseminada.^{25,26} Recientemente se le han atribuido otras aplicaciones a la prueba de DD, las cuales se muestran en la *Tabla 1*.^{1,27} En pacientes con baja sospecha de tromboembolismo venoso y prueba de DD negativa se puede descartar el diagnóstico de ETV.²⁸ Durante el monitoreo de pacientes con antecedente de ETV y suspensión de la anticoagulación que presentan una elevación de la prueba de DD, la recurrencia de ETV es de 8.9% versus 3.5% en aquéllos con prueba de DD normal.²⁹ La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia incluye la prueba de DD en el algoritmo diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada.¹

CONCLUSIONES

La hemostasia es el mecanismo que mantiene en equilibrio la coagulación y la fibrinólisis para la reparación del daño vascular. El proceso de la hemostasia

primaria corresponde a la activación plaquetaria y la hemostasia secundaria corresponde a la activación de los factores de la coagulación. La activación de la coagulación se genera por una vía intrínseca y una vía extrínseca. El modelo celular de la coagulación establece la importancia de la participación de plaquetas, endotelio y monocitos. La trombofilia es la condición que determina la tendencia trombótica, y puede ser hereditaria o adquirida. El biomarcador más importante de uso clínico en el escrutinio de la activación de la coagulación es el dímero-D.

REFERENCIAS

1. Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues. *Methods Mol Biol.* 2017; 1646: 91-104.
2. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29 (1): 17-24.
3. Rubio JB, Salazar PM, Nava A. Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad. *Residente.* 2012; 7 (1): 16-20.
4. Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med.* 2005; 257 (3): 209-223.
5. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16 (3): 166-179.
6. Bauer KA. Selective inhibition of coagulation factors: advances in antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2002; 28 Suppl 2: 15-24.
7. Espitia-Huerter O P. Actualidades en coagulación. *Rev Mex Anest.* 2015; 38 (S1): 143-146.
8. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001; 27 (6): 657-666.
9. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (8): 1687-1693.
10. Carrillo ER, Salmerón NP, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular

- de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2004;18 (1): 17-23.
11. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005; 353 (10): 1028-1040.
 12. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (19): 2411-2420.
 13. Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, González-Ojeda A, Nava A. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis perioperatoria. *Cir Cir*. 2007; 75 (4): 313-321.
 14. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005; 365 (9465): 1163-1174.
 15. Virchow R. *Esammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin Frankfurt*. edition SCR, editor. 1856.
 16. Martínez-Murillo C. Hacia un consenso nacional en tromboembolismo venoso. *Gac Méd Méx*. 2000; 136 (S2): S133-137.
 17. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017; 117 (2): 219-230.
 18. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39 (3): 367-378.
 19. Reyes Utiérrez-Tous M. Trombofilia, ¿cuándo, qué pruebas y a quién? *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2005; 6 (4): 133-143.
 20. Tofler GH, Massaro J, Levy D, Mittleman M, Sutherland P, Lipinska I et al. Relation of the prothrombotic state to increasing age (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol*. 2005; 96 (9): 1280-1283.
 21. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013; 122 (12): 2011-2018.
 22. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39 (1): 55-59.
 23. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2009; 53 (5): 633-638.
 24. Hargett CW, Tapson VF. Clinical probability and D-dimer testing: how should we use them in clinical practice? *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29 (1): 15-24.
 25. Mountain D, Jacobs I, Haig A. The VIDAS D-dimer test for venous thromboembolism: a prospective surveillance study shows maintenance of sensitivity and specificity when used in normal clinical practice. *Am J Emerg Med*. 2007; 25 (4): 464-471.
 26. Ho CH. Can very high level of D-dimer exclusively predict the presence of thromboembolic diseases? *J Chin Med Assoc*. 2011; 74 (4): 151-154.
 27. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113 (13): 2878-2887.
 28. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349 (13): 1227-1235.
 29. 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; 149 (7): 481-90, W94.