

# Revisión de los métodos diagnósticos de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes con neoplasias. Rol del fragmento D de fibrina

## Diagnostic methods review of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in patients with Neoplasms. Fibrin D-Fragment Role

Manuel Garay-Fernández<sup>1</sup>, David Esteban Arias Mira<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción.** La enfermedad tromboembólica venosa, representada por la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, constituye una patología de alta prevalencia tanto en pacientes intra como extra hospitalarios, con un número cada vez más amplio de factores de riesgo asociados, algunos de ellos no representados en las escalas de riesgo y pronóstico implementadas en la actualidad. Es el caso de las patologías neoplásicas de órgano sólido y hematológicas, las cuales se han asociado con falsos positivos en el resultado de pruebas como el dímero D y eventos trombóticos recurrentes, lo cual dificulta establecer un algoritmo de diagnóstico y un tiempo de anticoagulación, luego de la resolución del evento trombótico inicial.

**Objetivo.** Documentar el uso de ecografía doppler de compresión de miembros inferiores, la angioresonancia pulmonar (ARP) y la angiotomografía de tórax con mapa de yodo (ATMY) en pacientes con cáncer y sospecha de eventos trombóticos, tienen un valor predictivo negativo comparable al dímero D en ausencia del cáncer, por ende, se requiere mayor implementación de dichas estrategias diagnósticas en los algoritmos de estos pacientes.

**Materiales y métodos.** Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las bases de datos Medline (PubMed), OncoWeb y CancerLit (HealthGate), con los siguientes términos MeSH en inglés: *pulmonary embolism* (embolismo pulmonar), *venous thrombosis* (trombosis venosa), *neoplasms* (neoplasia), *diagnosis* (diagnóstico), *D-dimer or fibrin fragment D* (dímero D o fragmento D de fibrina), y *epidemiology* (epidemiología).

<sup>1</sup> Médico Internista Intensivista  
Neumólogo. Universidad El Bosque,  
Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3249-6501>

<sup>2</sup> Médico Residente de Medicina Interna.  
Universidad El Bosque, Hospital Santa  
Clara. Bogotá, Colombia. ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-7263-5572>

### Autor de correspondencia:

David Esteban Arias Mira  
Correo electrónico: [mdavidarias@hotmail.com](mailto:mdavidarias@hotmail.com)  
com - [deariasm@unbosque.edu.co](mailto:deariasm@unbosque.edu.co)

**Recibido:** 14 de junio de 2023

**Aceptado:** 25 de junio de 2024

**Palabras clave:** dímero D; ultrasonografía de compresión; ecocardiografía; profilaxis.

## Abstract

**Introduction.** Venous thromboembolic disease, represented by deep venous thrombosis and pulmonary embolism, constitutes a highly prevalent pathology in both in- and out-of-hospital patients, with an increasing number of associated risk factors, some of them not represented in the risk and prognosis scales currently implemented, such as solid organ neoplastic and hematological pathologies, which have been associated with false positives in the results of tests such as D-dimer and recurrent thrombotic events, which makes it difficult to establish a diagnostic algorithm and anticoagulation time after resolution of the initial thrombotic event.

**Objective.** To document the use of compression Doppler ultrasound of the lower limbs, Pulmonary Resonance Angiography (PRA), and Chest Computed Tomography with Iodine Mapping (CTIM) in patients with cancer and suspected thrombotic events have a negative predictive value comparable to D-dimer in the absence of cancer. Therefore, more significant implementation of these diagnostic strategies in the algorithms for these patients is required.

**Materials and methods.** A search of published literature in the Medline (PubMed), OncoWeb, and CancerLit (HealthGate) databases, with the following MeSH terms: pulmonary embolism, venous thrombosis, neoplasms, diagnosis, D-dimer or fibrin fragment D, and epidemiology (epidemiology).

**Keywords:** D-dimer; compression ultrasonography; echocardiography; prophylaxis

## Introducción

La trombosis venosa (TV) constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Con una incidencia de 48 por cada 100.000 personas en la población general, representa una patología que amerita un diagnóstico e inicio de tratamiento

oportunos para disminuir el riesgo de mortalidad, el cual puede reducir a 6 % en pacientes que reciben anticoagulación, independientemente de la recurrencia del evento o de los métodos diagnósticos que se utilicen (1). Dicha mortalidad es explicada principalmente por el desarrollo de embolismo pulmonar (EP), entidad con prevalencia entre el 8 y el 23 % entre la población estudiada mediante angiotomografía de tórax (AT) (2).

Si bien la profilaxis antitrombótica ha demostrado disminuir sustancialmente la aparición de nuevos eventos trombóticos, dicha disminución no se ha asociado con menor mortalidad (3). Por lo tanto, se requiere continuar con la implementación e investigación de nuevas herramientas diagnósticas que aumenten la sensibilidad y especificidad de los algoritmos de EP, tal es el caso del análisis del diámetro del ventrículo derecho e izquierdo en la ventana de cuatro cámaras de la ecocardiografía y la anormalidad en el llenado de la vena pulmonar, que en conjunto se relacionan con la mortalidad, siendo ésta mayor cuando el diámetro del ventrículo derecho supera al izquierdo (4).

La valoración de probabilidad pretest es la herramienta de abordaje clásico ante la sospecha inicial de la TV y el EP. Dicha estrategia está basada en la búsqueda de variables que confieran un factor de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos, tales como la obesidad, inmovilidad, fracturas, cirugías mayores, cáncer, trombofilias, uso de anticonceptivos, etc. (5). Sin embargo, la TV y el EP de causa no clara o no provocado, constituyen un reto diagnóstico común con una prevalencia que viene en aumento, con las patologías neoplásicas ocultas como una de sus principales etiologías, con prevalencias que superan el 5 %, con predominio de las neoplasias abdominales (68 %) (6). Entre pacientes sometidos a estudios de imagen de estadificación oncológica, la embolia pulmonar incidental (EPI) se presentó en el 3.3 % de los casos, siendo el cáncer de próstata (8.5 %), el carcinoma hepatobiliar (6 %) y el cáncer de páncreas (5.6 %) los más frecuentemente asociados con dicho hallazgo (7). Esta forma de presentación de TV y EP no suele tener manifestaciones clínicas claras ni historia de eventos trombóticos previos, no obstante, se asocia con eventos recurrentes (8), por lo que en pacientes con EPI en el contexto de patología tumoral, se

recomienda administrar tratamiento anticoagulante en igual esquema que pacientes con eventos sintomáticos (9).

La quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento inicial del cáncer trae consigo un aumento en la incidencia de eventos de TV y EP, por lo tanto, en la valoración pretest de los pacientes sintomáticos se debe tener en cuenta el historial de terapias recibidas enfocadas en la disminución inicial del tamaño tumoral, principalmente en el cáncer que compromete el tracto gastrointestinal (10).

A pesar de que el cáncer constituye una de las principales etiologías de los eventos tromboticos no provocados (6), los estudios exhaustivos en búsqueda de patologías neoplásicas tales como la tomografía corporal total y la tomografía por emisión de positrones, han demostrado un diagnóstico temprano del cáncer (estadios T1 y T2 de estadificación internacional TNM), pero no han disminuido la mortalidad asociada a la evolución natural de la patología oncológica (11).

La profilaxis antitrombótica como herramienta de disminución de la probabilidad de desarrollar TV y EP en pacientes con alto riesgo, constituye una importante alternativa terapéutica en pacientes con cáncer con base en el puntaje de riesgo Khorana, ya que la presencia de dicha patología eleva el riesgo de eventos tromboticos al 2 % a dos meses. El uso de profilaxis antitrombótica ha demostrado una disminución del riesgo relativo de eventos tromboticos de hasta 49 % con un ligero aumento en el riesgo de eventos de sangrado no fatales con un riesgo relativo de 1.65, sin aumento en la mortalidad por sangrados con respecto a los pacientes que no recibieron profilaxis (12).

Teniendo en cuenta el panorama descrito, es de esperar que los pacientes con patologías neoplásicas asociadas con eventos tromboticos tengan un mayor riesgo de mortalidad con respecto a pacientes sin eventos tromboticos, además de una mayor asociación con TV y EP recurrentes, por lo tanto, se deben implementar herramientas diagnósticas que nos permitan acceder a un tratamiento oportuno con el fin de disminuir las complicaciones asociadas (13).

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las bases de datos Medline (PubMed), OncoWeb y CancerLit (HealthGate), con los siguientes términos MeSH en inglés: *pulmonary embolism* (embolismo pulmonar), *venous thrombosis* (trombosis venosa), *neoplasms* (neoplasia), *diagnosis* (diagnóstico), *D-dimer or fibrin fragment D* (dímero D o fragmento D de fibrina), y *epidemiology* (epidemiología).

Se incluyeron los filtros de búsqueda de estudios realizados en humanos, año de publicación (publicaciones realizadas entre el 2018 y el 2023) y tipo de artículo (artículos originales).

Se obtuvo como resultado un total de 494 artículos, de los cuales se excluyeron aquellos repetidos en la búsqueda, enfocados en población pediátrica o en anticoagulación, los relacionados con complicaciones tromboticas del tratamiento farmacológico del cáncer, trombosis asociada con accesos vasculares, complicaciones postoperatorias del cáncer y patología no neoplásica como desencadenante del embolismo pulmonar y la trombosis venosa. Se obtuvo un total de 58 artículos que sirvieron como base para la redacción de cada apartado de la presente revisión de tema.

## Diagnóstico de trombosis venosa en pacientes con enfermedad neoplásica

La tasa de incidencia de TV aumenta con la edad, con tasas entre 88 y 112 por cada 100.000 personas por año y recurrencias documentadas entre el 20 y 36 % de los pacientes en los primeros diez años después del primer evento. Los factores de riesgo son la edad avanzada, malignidad, patologías inflamatorias como artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal, trombofilias primarias y obesidad (14,15). Dichos factores han sido agrupados en herramientas de valoración pretest de TV y EP, tales como el modelo de evaluación del riesgo Caprini, el cual brinda un cálculo de probabilidad de aparición de eventos tromboticos a los 30 días. Sin embargo, esta herramienta carece de reproducibilidad dada la heterogeneidad de los pacientes al momento de aplicar dichas variables, ya que la sola presencia de malignidad ofrece 2 puntos, lo cual equivale a un riesgo bajo o leve para desarrollar

TV y EP (16). El puntaje de riesgo Khorana evalúa características individuales del tipo de malignidad que confieren un mayor o menor riesgo trombotico, por ende, podría ser implementado en la valoración pretest de pacientes con patología neoplásica más allá de su principal utilidad que se basa en el riesgo de eventos tromboticos a dos meses (12).

El diagnóstico de TV lleva consigo la valoración de la probabilidad clínica que tiene un paciente de presentar dicha enfermedad, con respecto a la presencia de variables clínicas. Las ayudas diagnósticas, tales como el dímero D y la ultrasonografía son herramientas útiles y complementarias para descartar y/o confirmar dicha entidad. Con sensibilidad y especificidad variable entre los estudios, la ultrasonografía por compresión seriada ha demostrado tener mejor rendimiento (17) tanto en el análisis de TV de miembros inferiores como superiores. El rendimiento de la ultrasonografía en pacientes con TV es similar, independientemente de la presencia o no de cáncer, sin embargo, dado el alto número de falsos positivos del dímero D en pacientes con patología neoplásica, aunado al advenimiento de mayor entrenamiento en ultrasonografía por el personal asistencial con el beneficio diagnóstico adicional, hay una tendencia a sobreponer el uso de ecografía sobre el dímero D como herramienta inicial de tamizaje, dada la pobre utilidad diagnóstica del dímero D fundamentada principalmente en el valor predictivo negativo (17,18). Otros falsos negativos del dímero D son los procesos inflamatorios y las patologías sistémicas (18).

La recomendación del uso combinado de la escala de Wells para TV y EP con el dímero D en caso de documentar pacientes de bajo riesgo, no demostró un aumento de la prevalencia de eventos tromboticos cuando se comparan los pacientes con o sin cáncer, por ende, el falso positivo del fragmento D de fibrina asociado a patologías neoplásicas se puede encontrar incluso en pacientes con bajo riesgo trombotico, lo cual justifica en pacientes con patología tumoral, el uso temprano de herramientas diagnósticas (19). No obstante, con la evidencia actual no se puede renunciar al dímero D como herramienta de tamización.

En el contexto de la TV de origen no claro o no provocado, donde las patologías neoplásicas ocultas son una de las principales etiologías, la búsqueda

exhaustiva de dicha entidad no ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas (20).

La TV de sitios inusuales (extremidades superiores, venas cerebrales y circulación esplénica), es una de las manifestaciones tanto de trombofilias primarias, como de patologías neoplásicas ocultas, por lo que se ha intentado evaluar el rendimiento diagnóstico del dímero D en éste contexto, con resultados de sensibilidad y especificidad que oscilan entre 58 y 97 % y entre el 77 y el 97.5 %, respectivamente (21).

Una nueva técnica para la medición del dímero D que incorpora agentes bloqueantes contra anticuerpos heterófilos del plasma que podrían interferir con su análisis, ha demostrado un valor predictivo negativo del 100 % en pacientes con riesgo moderado y bajo de TV de extremidades inferiores durante la valoración pretest. Sin embargo, estos estudios han excluido pacientes con edad mayor a 80 años, estados postoperatorios y diagnóstico de patología oncológica, por lo que no se recomienda su implementación de manera generalizada (22).

La ecografía de compresión es una técnica que evalúa la circulación venosa de los miembros inferiores mediante ultrasonografía con doppler, con el objetivo de visualizar la colapsabilidad normal de los vasos venosos de dicha extremidad, la cual al verse disminuida indica aumento en la resistencia luminal, lo que sugiere la presencia de trombos en su interior. Dicha prueba realizada en el contexto clínico adecuado, ha demostrado tener una especificidad para el diagnóstico de TV de miembros inferiores de hasta 99 % cuando se realiza en la circulación de toda la extremidad, o de 98.6 % cuando solo se realiza a nivel proximal (23,24). Estos resultados son replicables en pacientes críticamente enfermos, en quienes dada su alta prevalencia de TV y EP aunada a la dificultad para evaluar la sintomatología, se ha implementado como herramienta de tamizaje a las 48 horas y cinco días posterior a su ingreso en cuidados intensivos, con un aumento en la frecuencia de TV sin incremento significativo en los episodios de sangrado (25). Dichos resultados no son replicables en la población general, en donde la ausencia de síntomas disminuye el rendimiento diagnóstico de éste examen al ser comparado con la venografía, por lo que no debe ser aplicada como herramienta de tamizaje en poblaciones

de bajo riesgo (26).

La utilidad de estas pruebas no es clara en el contexto de TV recurrente, ya que el dímero D puede permanecer elevado luego del primer evento, lo cual compromete su valor predictivo negativo para nuevos episodios. De igual manera, los cambios vasculares documentados mediante ecografía de compresión en el primer episodio pueden persistir a lo largo del tiempo, por lo tanto, la resonancia magnética nuclear de circulación venosa directa (una técnica sin contraste venoso) surgió como una técnica que permite distinguir con adecuada precisión diagnóstica, entre la TV recurrente aguda y la presencia de restos trombóticos crónicos. Esta representa una alternativa en los pacientes con patología oncológica y trombofilias primarias y secundarias (27), luego de un adecuado análisis en términos de costo-efectividad y dada la poca disponibilidad de resonancia magnética nuclear y sus elevados costos (28).

### **Diagnóstico de embolismo pulmonar en pacientes con enfermedad neoplásica**

El diagnóstico de EP constituye un papel clave en el manejo de complicaciones derivadas de la TV, dado que ésta es la complicación más asociada con mortalidad, con presentaciones clínicas tan claras como episodios sincopales, paro cardíaco o inestabilidad hemodinámica, con mortalidad que asciende a 95 %, hasta cuadros clínicos inespecíficos como disnea y dolor torácico de tipo pleurítico, llegando a manifestarse con episodios convulsivos e incluso exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que generan retrasos en el diagnóstico de hasta una semana desde su inicio (29-33). Por lo anterior, es importante conocer la eficiencia de las diferentes estrategias disponibles para la aproximación diagnóstica de la EP, ya que el uso de las escalas disponibles en la actualidad demuestra un mejor rendimiento en pacientes menores de 40 años con respecto a los mayores de 80, en quienes el uso de dímero D podría mejorar la eficiencia de dichas escalas (34,35).

La principal herramienta utilizada en la actualidad para el diagnóstico de EP agudo es la AT, con una sensibilidad de 94 % y una especificidad de 98 %

(36). Su implementación debe dirigirse con base en la valoración de probabilidad pretest (factores de riesgo de EP) medida con escalas como los criterios de Wells y Ginebra, no obstante, dichas escalas carecen de predicción pronóstica, por lo que se sugiere implementar los criterios de Hestia, que permiten no solo evaluar el riesgo de mortalidad sino extrapolar a partir de estos, qué pacientes pueden recibir manejo ambulatorio (37). Otra herramienta que permite evaluar el pronóstico es la medición de biomarcadores cardíacos, en especial la troponina I, la cual tiene una relación directa con el aumento en la mortalidad independientemente del método utilizado para su medición (38). Este biomarcador cardíaco se relaciona directamente con el compromiso del ventrículo derecho, el cual también puede ser evaluado mediante métodos de imagen, ya que su dilatación o en especial el aplanamiento de la pared septal sola o en conjunto (39) con el aumento del diámetro de la aurícula derecha, constituyen dos parámetros estructurales altamente relacionados con el grado de obstrucción de la arteria pulmonar, medida tanto por tomografía como por ecocardiografía (40). Esta última es una herramienta complementaria en el diagnóstico de la EP principalmente en el paciente inestable que no puede ser trasladado a la sala de tomografía. La implementación de ecocardiografía como método diagnóstico ha demostrado una sensibilidad entre 82 y 91 % con una especificidad entre 81 y 89 %, cuando se dispone de personal entrenado (mínimo dos años de experiencia y al menos 100 procedimientos realizados) (41,42). Dado lo anterior, la implementación de angioresonancia pulmonar (ARP), un estudio poco disponible pero con menor exposición a radiación que la AT, constituye una alternativa con mejor precisión diagnóstica, que se podría implementar en casos con alta sospecha clínica pero con una AT y ecocardiografía no concluyentes (43,44). En este escenario actualmente se suele recomendar la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de EP, pero con menor disponibilidad que la ARP (45). Otra alternativa diagnóstica es la angiotomografía de tórax con mapa de yodo (ATMY), ya que al ser comparada con la SPECT, ha demostrado una sensibilidad de 81 % y especificidad de 78 % (45).

La implementación de estas herramientas requiere de un equipo multidisciplinario entrenado no solo en el diagnóstico, sino también en el tratamiento de

ésta patología, ya que la realización de medidas de intervención avanzadas encaminadas a resolver la obstrucción circulatoria a nivel pulmonar comparadas, representan una alternativa en pacientes con contraindicación de terapia sistémica. En la actualidad a estos equipos se les conoce por las siglas PERT (*Pulmonary Embolism Response Team*) (46).

### Utilidad del fragmento D de fibrina (dímero D) en el diagnóstico de la enfermedad trombótica en pacientes con cáncer

La enfermedad tromboembólica constituye un factor de mal pronóstico en los pacientes con neoplasias, dado el alto riesgo de infarto e hipertensión pulmonar, al igual que su asociación con TV recurrente. En la actualidad se sabe que el cáncer de pulmón es la neoplasia más asociada con el desarrollo de EP, escenario en el cual, el dímero D aumenta su valor predictivo negativo para eventos trombóticos, dada su alta prevalencia de falsos positivos en el escenario de cáncer (47), en especial con histopatologías malignas y estadios avanzados de la enfermedad (48,49). La alta prevalencia de eventos trombóticos en pacientes con patologías neoplásicas asociada al aumento en la disponibilidad y entrenamiento en ultrasonografía, ha conllevado a una tendencia sobre el uso temprano de la misma para el diagnóstico de TV y EP (17).

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha propuesto el ajuste del punto de corte del dímero D multiplicando 10 ug/L por cada año después de los 50 años, aunque un metaanálisis realizado por Iwuiji y cols., describe que el punto de corte basado únicamente en el cálculo de 10 ug/L por la edad es suficiente para excluir la EP (50). Por lo anterior, se ha descrito que una adecuada valoración de probabilidad pretest no es inferior a la medición del dímero D en términos de valor predictivo negativo (51).

En el contexto de TV en pacientes con cáncer, el dímero D juega un papel importante en el seguimiento terapéutico, ya que los valores persistentemente elevados se han asociado con un mayor riesgo de eventos trombóticos recurrentes en pacientes a quienes se les suspende la anticoagulación. De igual manera, los niveles elevados de dímero D en pacientes que inician

quimioterapia, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar un primer evento trombótico (52). Con base en éste hallazgo, el ensayo clínico AVERT evaluó la eficacia y seguridad del apixaban versus placebo en dosis de profilaxis antitrombótica en pacientes con puntuación de riesgo Khorana mayor o igual a 2 y dímero D elevado luego de seis meses, encontrando un número necesario a tratar de 17 para la prevención de un evento de TV (53).

La alta prevalencia de EP asociada a cáncer de pulmón en el contexto de sus falsos negativos para el estudio de dímero D limitan su utilidad diagnóstica, no obstante, permite la estratificación del riesgo de mortalidad antes y durante el tratamiento oncológico, independientemente de su clasificación histopatológica (54-56). Por lo tanto, se debe identificar y evaluar el rendimiento diagnóstico de nuevos biomarcadores en pacientes con TV asociado a cáncer, tales como la P-selectina soluble, el inhibidor activo del activador del plasminógeno 1 y el factor X activado, los cuales de acuerdo a un registro del estudio AVERT, se encuentran elevados en el curso de eventos trombóticos tanto de neoplasias sólidas como hematológicas (57).

### Conclusiones

El diagnóstico de TV en pacientes con cáncer constituye un reto dada la disminución en el rendimiento de pruebas como el dímero D y en la valoración pretest dependiente del tipo de cáncer, sin embargo, el advenimiento de pruebas complementarias como la ecografía doppler de compresión de miembros inferiores, con un valor predictivo negativo comparable al dímero D (1), la ARP (43) y la ATMY (45), juegan un papel fundamental en la creación de nuevos algoritmos diagnósticos.

La identificación de nuevos biomarcadores tales como la P-selectina soluble, la proteína receptora de transferrina 1, el factor de Von Willebrand, el inhibidor de la vía del factor tisular, osteopontina, bleomicina hidrolasa y proteína ST2, el inhibidor activo del activador del plasminógeno 1 y el factor X activado, constituyen un nuevo rumbo de investigación que permite la creación de nuevas estrategias de diagnóstico y un mayor acceso a estas (57,58).

**Conflicto de interés.** Los autores declaran que no recibieron patrocinio para la realización de la presente revisión de tema. La misma obedece a la necesidad de identificar nuevos enfoques en esta población.

### Referencias

- Patel P, Patel P, Bhatt M, Braun C, Begum H, Nieuwlaat R, et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes in patients with suspected deep vein thrombosis. *Blood Advances*. 2020;4(12):2779-2788. doi:10.1182/bloodadvances.2020001558
- Germini F, Zarabi S, Eventov M, Turcotte M, Li M, de Wit K. Pulmonary embolism prevalence among emergency department cohorts: A systematic review and meta-analysis by country of study *J Thromb Haemost*. 2021;19:173-185. doi: 10.1111/jth.15124
- Klemen N, Feingold P, Hashimoto B, Wang M, Kleyman S, Brackett A, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *The Lancet Haematology*. 2020;7:583-593. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30211-8
- Gao Y, Wang Y, Cao X, Wang X, Zheng Q, Zhao H, et al. Rapid prediction of deterioration risk among non-high-risk patients with acute pulmonary embolism at admission: An imaging tool. *International Journal of Cardiology*. 2021;338:229-236. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.06.013
- Rahmani J, Roudsari A, Bawadi H, et al. Relationship between body mass index, risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies among four million participants. *Thrombosis Research*. 2020;192:64-72. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.014
- Jara-Palomares L, van Es N, Praena-Fernandez J, Le Gal G, Otten H, Robin P, et al. Relationship between type of unprovoked venous thromboembolism and cancer location: An individual patient data meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2019;176:79-84. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.011
- Meyer H, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021;29:1293-1302. doi: 10.1007/s00520-020-05601-y
- Giustozzi M, Connors J, Ruperez A, Szmit S, Falvo N, Cohen A, et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2751-2759. doi: 10.1111/jth.15461
- Mulder F, Di Nisio M, 3, Ay C, Carrier M, Bosch F, Segers S, et al. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients. *Eur Respir J*. 2020;55:1901697. doi: 10.1183/13993003.01697-2019
- Nisio D, Candeloro M, Rutjes A, Porreca E. Venous thromboembolism in cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16:1336-1346. doi: 10.1111/jth.14149
- Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;11 (CD010837). doi: 10.1002/14651858.CD010837.pub4
- Bao Y, Gao B, Yan P, Tian L, Yang K. The effectiveness and safety of thromboprophylaxis in cancer patients based on Khorana score: a meta analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clinical and Translational Oncology*. 2020;22(11):1992-2001. doi: 10.1007/s12094-020-02336-4
- Galanaud J-P, Blaise S, Sevestre MA, Terrisse H, Pernod G, Gaillard C, et al. Long-term outcomes of isolated superficial vein thrombosis in patients with active cancer. *Thrombosis Research*. 2018;171:179-186. doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.013
- Chopard R, Ehlers I, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism-A Review. *JAMA*. 2020;324(17):1765-1776. doi: 10.1001/jama.2020.17272
- Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papathanasiou I.V, Fradelos E.C, Kotsiou O, Roussas N, et al. Obesity as a Risk Factor for Venous Thromboembolism Recurrence: A Systematic Review. *Medicina*. 2022;58:1290-1304. doi: 10.3390/medicina58091290
- Hayssen H, Cires-Drouet R, Englum B, Nguyen

- P, Sahoo S, Mayorga-Carlin M, et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10:1401-1409. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.05.003
17. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Advances.* 2020;4(7):1250-1264. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000960
  18. Patel P, Braun C, Patel P, Bhatt M, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Advances.* 2020;4(11):2516-2522. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001409
  19. Takada T, Van Doorn S, Parpia S, de Wit K, Anderson D, Stevens S. Diagnosing deep vein thrombosis in cancer patients with suspected symptoms: An individual participant data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2245-2252. doi: 10.1111/jth.14900
  20. Robertson L, Broderick C, Yeoh SE, Stansby G. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;10 (CD010837). doi: 10.1002/14651858.CD010837.pub4
  21. Ordieres-Ortega L, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, et al. Predictive value of D-dimer testing for the diagnosis of venous thrombosis in unusual locations: A systematic review. *Thromb Res.* 202;189:5-12. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.009
  22. Aguilera C, Sarborib M, D'Angeloc A, Kabrhel C, Grocee J, de Maistref E, et al. Validation of the STA-Liatest DDi assay for exclusion of proximal deep vein thrombosis according to the latest Clinical and Laboratory Standards Institute/ Food and Drug Administration guideline: results of a multicenter management study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29:562-566. doi: 10.1097/MBC.0000000000000750
  23. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, McInnes MDF, Salameh J-P, McGrath TA, et al. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0228788. doi: 10.1371/journal.pone.0228788
  24. Lee JH, Lee SH, Yun SJ. Comparison of 2-point and 3-point point-of-care ultrasound techniques for deep vein thrombosis at the emergency department. A meta-analysis. *Medicine.* 2019;98(22):1-11. doi: 10.1097/MD.00000000000015791
  25. Tini G, Moriconi A, Ministrini S, Zullo V, Venanzi E, Mondovecchio G, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis in critically ill patients: a pilot trial. *Internal and Emergency Medicine.* 2022;17:2269-2277. doi: 10.1007/s11739-022-03085-8
  26. Zhang Y, Xia H, Wang Y, Chen L, Li S, Hussein IA, et al. The rate of missed diagnosis of lower-limb DVT by ultrasound amounts to 50% or so in patients without symptoms of DVT. *Medicine.* 2019;98(37):e17103. doi: 10.1097/MD.00000000000017103
  27. Van Dam L, Dronkers C, Gautam G, Eckerbom A, Ghanima W, Gleditsch J, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood.* 2020;135(16):1377-1385. doi: 10.1182/blood.2019004114
  28. Zhang Y, Begum H, Grewal H, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Morgano G, Khatib R, et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for venous thromboembolism: a systematic review. *Blood advances.* 2022;6(2):544-567. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003576
  29. Barco S, Ende-Verhaar Y, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal.* 2018;39:4186-4195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy631
  30. Maanen R, Trinks-Roerdink E, Rutten F, Geersing G. A systematic review and meta-analysis of diagnostic delay in pulmonary embolism. *European Journal Of General Practice.* 2022;28(1):165-172. doi: 10.1080/13814788.2022.2086232
  31. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Adami A, Zonzin P, Roncon L. Seizures as the first clinical manifestation of acute pulmonary embolism: an underestimate issue in neurocritical care. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1427-1436. doi: 10.1007/s10072-020-04275-y
  32. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E, Jara-Palomares



- L, Hernando A, Ruiz-Artacho P, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(13):1277-1285. doi: 10.1001/jama.2021.14846
33. Lahera A, Richardsb G. Cardiac arrest due to pulmonary embolism. *Indian Heart Journal*. 2018;70(5):731-735. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.014
  34. Stalls M, Takada T, Kraaijpoel N, Es N, Büller H, Courtney M, et al. Safety and Efficiency of Diagnostic Strategies for Ruling Out Pulmonary Embolism in Clinically Relevant Patient Subgroups. A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175:244-255. doi: 10.7326/M21-2625
  35. Geersing G, Takada T, Klok F, Buñlle R, Courtney M, Freund Y, et al. Ruling out pulmonary embolism across different healthcare settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2022;19(1):e1003905. doi: 10.1371/journal.pmed.1003905
  36. Patel P, Patel P, Bhatt M, Braun C, Begum H, Wiercioch W, et al. Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Blood Advances*. 2020;4(18):4296-4311. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001052
  37. Wang Y, Feng Y, Du R, Yang X, Huang J, Mao H. Prognostic Performance of Hestia Criteria in Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022;28:1-11. doi: 10.1177/10760296221126173
  38. El-Menyara A, Sathiana B, Al-Thanic H. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2019;157:26-35. doi: 10.1016/j.rmed.2019.08.011
  39. Zuin M, Rigatelli G, Turchetta S, Zonzin P, Zuliani G, Roncon L. Left atrial size measured on CT pulmonary angiography: another parameter of pulmonary embolism severity? A systematic review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(1):181-189. doi: 10.1007/s11239-019-01994-8
  40. Chornenki N, Poorzargar K, Shanjer M, Mbuagbaw L, Delluc A, Crowther M, et al. Detection of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism by computed tomography or echocardiography: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2504-2513. doi: 10.1111/jth.15453
  41. Kagima J, Stolbrink M, Masheti S, Mbayani C, Munubi A, Joeke E, et al. Diagnostic accuracy of combined thoracic and cardiac sonography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0235940. doi: 10.1371/journal.pone.0235940
  42. Chen W, Xu K, Li Y, Hao M, Yang Y, Liu X, et al. Clinical value of thoracic ultrasonography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2022;24(2):226-234. doi: 10.11152/mu-3049
  43. Ransome W, Dizonb J, Guerreroa K, Chauc M. Diagnostic test accuracy of imaging modalities for adults with acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2023;54(1):178-194. doi: 10.1016/j.jmir.2022.11.003
  44. Andruchow J, Grigat D, McRae A, Innes G, Vatanpour S, Wang D, et al. Decision support for computed tomography in the emergency department: a multicenter cluster-randomized controlled trial. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2021;23:631-640. doi: 10.1007/s43678-021-00170-3
  45. Dissaux B, Le Floch P, Robin P, Bourhis D, Couturaud F, Salaun P, et al. Pulmonary perfusion by iodine subtraction maps CT angiography in acute pulmonary embolism: comparison with pulmonary perfusion SPECT (PASEP trial). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4857-4864. doi: 10.1007/s00330-020-06836-3
  46. Sosa D, Lehr A, Zhao H, Roth S, Lakhther V, Bashir R, et al. Impact of pulmonary embolism response teams on acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31:220023. doi: 10.1183/16000617.0023-2022
  47. Hua X, Han S-H, Wei S-Z, Wu Y, Sha J, ZhuX-L. Clinical features of pulmonary embolism in patients with lung cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0223230. doi: 10.1371/journal.pone.0223230
  48. Lu Y, Zhang L, Zhang O, Zhang Y, Chen D, Lou J, Jiang J, Ren C. The association of D-dimer

- with clinicopathological features of breast cancer and its usefulness in differential diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0221374. doi: 10.1371/journal.pone.0221374
49. Lin Y, Liu Z, Qiu Y, Zhang J, Wu H, Liang R. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44:1494-1503. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.052
50. Iwuiji K, Almekdash H, Nugent K, Islam E, Hyde B, Kopel J, et al. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021;12(1):1-8. doi: 10.1177/21501327211054996
51. Parpia S, Lapner S, Schutgen R, Elf J, Geersing G, Kearon C. Clinical pre-test probability adjusted versus age-adjusted D-dimer interpretation strategy for DVT diagnosis: A diagnostic individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:669-675. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14718>
52. Yang M, Qi J, Tang Y, Wu D, Han Y. Increased D-dimer predicts the risk of cancer-associated recurrent venous thromboembolism and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020;196:410-413. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.031
53. Kumar V, Shaw J, Key N, Ilich A, Mallick R, Wells P, et al. D-Dimer Enhances Risk-Targeted Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *The Oncologist*. 2020;25:1075-1083. doi: 10.1002/onco.13540
54. Deng H-Y, Ma X-S, Zhou J, Wang R-L, Jiang R, Qiu X-M. High pretreatment D-dimer level is an independent unfavorable prognostic factor of small cell lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100:15-22. doi: 10.1097/MD.00000000000025447
55. Ma M, Cao R, Wang W, Wang B, Yang Y, Huang Y, et al. The D-dimer level predicts the prognosis in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16:243-254. doi: 10.1186/s13019-021-01618-4
56. Zhang C, Jia Y, Jia Y, Zhang X, Li K. Prognostic and predictive value of plasma d-dimer levels in patients with small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(6):1070-1075. doi: 10.1007/s10147-018-1320-5
57. Ilich A, Kumar V, Henderson M, Mallick R, Wells P, Carrier M, et al. Biomarkers in cancer patients at risk for venous thromboembolism: data from the AVERT study. *Thromb Res*. 2020;191:Suppl 1:S31-S36. doi: 10.1016/S0049-3848(20)30394-7
58. Memon A, Sundquist K, PirouziFard M, Elf J, Strandberg K, Svensson P, et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2018;181(3):378-385. doi: 10.1111/bjh.15206