

CAPÍTULO IV

Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa

MARÍA JOSÉ SOTO CÁRDENAS
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

El dímero-D es un péptido producido por la acción de la plasmina sobre la fibrina durante el fenómeno de la fibrinólisis. La ausencia de valores elevados de dímero-D en plasma teóricamente sugiere que la trombosis no se ha producido. De este concepto deriva la aplicación del dímero-D como método de cribado de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Aunque se ha sugerido también que la determinación de dímero-D podría tener un papel pronóstico como predictor de recurrencia después de suspender la anticoagulación^{1,2}, este aspecto se ha analizado con menor profundidad, por lo que no nos detendremos en el mismo.

Como en cualquier otra prueba de cribado, de la determinación del dímero-D debe esperarse una elevada sensibilidad, aunque su especificidad sea menor. Su utilidad radica, por tanto, en su alto valor predictivo negativo (VPN), es decir, en su capacidad para excluir la enfermedad, pero no como instrumento para apoyar el diagnóstico. De hecho, las concentraciones de

dímero-D pueden incrementarse en una serie de situaciones clínicas³⁻¹⁰, algunas de ellas de presentación similar a la ETV, indicadas en la **tabla 1**.

Métodos de determinación del dímero-D en plasma

Se ha comercializado una amplia variedad de métodos tanto cualitativos como semicuantitativos, para determinar los valores plasmáticos de dímero-D. Entre las técnicas inicialmente empleadas figuraban un ELISA estándar¹¹ y las técnicas de aglutinación de partículas de látex. La primera se considera como la técnica patrón oro, pero su aplicación clínica se ve limitada por la imposibilidad para realizarla de forma rápida. Las técnicas de látex, a pesar de que el resultado se obtiene en minutos, son criticadas por una sensibilidad insuficiente para su aplicación como método de cribado. En los últimos años han surgido nuevas técnicas que intentan superar las limitaciones de las clásicas. Entre éstas, el método de aglutinación de hematíes (SimpliRED¹²⁻¹⁵) y el ELISA rápido (VIDAS^{16,17}) han sido las más utilizadas y ampliamente

Tabla 1. Situaciones en las que la concentración plasmática de dímero-D puede estar elevada.

Embolia pulmonar	Cirrosis hepática
Trombosis venosa profunda	Insuficiencia renal
Sepsis	Gestación
Neoplasia	Ictus cerebral isquémico
Cirugía reciente	Isquemia arterial periférica
Politraumatismo	Edad avanzada
Insuficiencia cardíaca	Crisis de pranáocíticas
Síndrome coronario agudo	

Tabla 2. Métodos de determinación de dímero-D.

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Características
ELISA convencional	Alta	Baja	Considerada prueba de referencia. Utilidad clínica limitada
VIDAS ELISA	Alta	Baja	Técnica rápida. Sensibilidad similar al ELISA convencional
Inmunofiltración	Alta	Baja intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad alta
Agglutinación de partículas de látex	Intermedia	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad insuficiente
Agglutinación de hematíes	Alta (intermedia en algunos estudios)	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad alta en pacientes con baja probabilidad clínica
Inmunoturbimétrica	Alta	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad similar al ELISA convencional

Fuente: Kelly et al, modificado.

valoradas en diversos estudios clínicos. También se han comercializado recientemente técnicas de inmunofiltración (Instant IA, Nycocard D-dimer)¹⁸⁻²⁰, y técnicas turbidimétricas (STA Liatest D-Di, IL test D-Dimer, MDA D-dimer...)²¹⁻²⁶, denominadas técnicas látex de segunda generación. Las propiedades de cada tipo de técnica se describen en la **tabla 2**.

Aplicación clínica de la determinación de dímero-D

En once estudios prospectivos se ha evaluado a 7.091 pacientes y se ha valorado el papel del dímero-D en la ETV²⁷. Los diferentes estudios apoyan la aplicación del dímero-D dentro de un algoritmo diagnóstico basado en la estratificación clínica y en pruebas de imagen no cruentas. Su aplicación puede simplificar la estrategia diagnóstica y reducir la necesidad de pruebas invasivas.

De todos los métodos,VIDAS y SimpliRED han demostrado su utilidad en la aplicación clínica. Así, Perrier et al¹⁷ analizaron prospectivamente una serie de 918 pacientes con sospecha clínica de ETV, en los que se determinó la concentración plasmática de dímero-D mediante VIDAS, como primer escalón diagnóstico. Doscientos ochenta y tres pacientes (31%) presentaron un valor negativo de dímero-D; en estos enfermos no se realizó ninguna prueba diagnóstica adicional. Durante un seguimiento de 3 meses el riesgo de ETV fue del 1,8%. El valor predictivo negativo calculado fue del 99,3%.

Kearon et al¹² analizaron el valor del dímero-D, determinado mediante SimpliRED, como segundo paso tras una estratificación clínica de sospecha de trombosis venosa profunda (TVP)²⁸. Durante los 3 meses de seguimiento sólo uno de los 177 pacientes con baja probabilidad clínica (un subgrupo que suponía el 40% de la muestra) y dímero-D normales presentó TVP, y se calculó un valor predictivo negativo del 99,4%. Wells et al¹³ comunicaron hallazgos similares, aplicando criterios de estratificación clínica sobre una muestra de 1.239 pacientes con sospecha clínica de embolia pulmonar (EP)²⁹ y metodología similar a la empleada por el grupo de Kearon.

En un reciente estudio prospectivo y aleatorizado se analizó a 530 pacientes ambulatorios con sospecha de TVP, en el seno de una estrategia diagnóstica que incluye, tras la estratificación clínica, la determinación de dímero-D mediante IL-test o SimpliRED. El grupo de estudio no requirió otras pruebas complementarias, en caso de que la determinación de dímero-D fuera normal; en el grupo control se realizó ecografía-Doppler venosa como siguiente paso a la estratificación clínica. Durante el seguimiento, sólo 2 pacientes a los que se les realizó la determinación de dímero-D presentaron episodios frente a 6 del grupo control. Se sugiere, en consecuencia, que en los pacientes con baja probabilidad clínica y valores de dímero-D normales se puede excluir el diagnóstico sin otras pruebas complementarias³⁰.

Respecto a las técnicas turbidimétricas, un metaanálisis ha evaluado 9 estudios sobre el papel del dímero-D en el diagnóstico del EP. Los resultados muestran características comparables a las detectadas mediante los métodos de ELISA³¹.

Finalmente, Van der Graaf et al³² han comparado la sensibilidad y la especificidad de 13 técnicas de determinación de dímero-D en 99 pacientes. Los resultados se muestran en la **tabla 3**.

Las dificultades que presenta el análisis de los resultados de los distintos estudios publicados estriba en:

1. La gran heterogeneidad de la población estudiada, con prevalencias variables de ETV esperada. En concreto, sólo en algunos de los estudios se ha incluido a pacientes ingresados^{33,34}, un subgrupo en el que la prevalencia de ETV presumiblemente es mayor.
2. Una aplicación inconsistente en muchas ocasiones de los criterios diagnósticos de enfermedad; así, en varios de los traba-

PROTOCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Tabla 3. Comparación de 13 técnicas de determinación de dímero-D en 99 pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda

Técnica	Valor de corte (mg/l)	Sensibilidad	Valor predictivo negativo
Métodos cualitativos			
Minutex		80 (66-90)	81 (68-91)
SimpliRED		80 (66-90)	82 (70-91)
Instant IA		94 (83-99)	91 (76-98)
Métodos cuantitativos			
Nycocard	< 0-5	100 (93-100)	100 (54-100)
	0-5	98 (98-100)	94 (69-100)
	1-0	94 (83-99)	90 (74-98)
BC-DD	0-25	83 (69-92)	83 (69-92)
	0-3	77 (62-88)	79 (65-89)
	0-6	45 (30-60)	63 (50-74)
Turbiquant	0-25	98 (88-100)	95 (73-100)
	0-3	89 (77-97)	84 (67-95)
	0-6	68 (53-81)	73 (59-84)
IL-DD	0-13	100 (93-100)	100 (85-100)
	0-25	90 (78-97)	88 (75-96)
	0-50	80 (66-90)	81 (68-91)
Liatest	0-35	100 (93-100)	100 (79-100)
	0-50	96 (86-100)	92 (74-99)
	1-00	90 (78-97)	88 (74-96)
Tinaquant	0-58	100 (93-100)	100 (82-100)
	0-50	100 (93-100)	100 (82-100)
	1-00	90 (78-97)	88 (74-96)

Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la ETV

Tabla 3. (continuación)

Técnica	Valor de corte (mg/l)	Sensibilidad	Valor predictivo negativo
VIDAS	0-52	100 (93-100)	100 (83-100)
	0-50	100 (93-100)	100 (83-100)
	1-00	94 (83-99)	92 (78-99)
Asserachrom	0-43	100 (92-100)	100 (78-100)
	0-50	98 (88-100)	95 (75-100)
	1-00	91 (79-98)	89 (74-97)
Enzygnost	0-05	100 (92-100)	100 (83-100)
	0-07	94 (82-99)	90 (74-98)
	0-14	87(74-95)	86 (72-95)
Fibrinostika	0-52	100 (92-100)	100 (79-100)
	0-50	100 (92-100)	100 (79-100)
	1-00	89 (77-97)	86 (71-96)

jos se establece como prueba de referencia algún método de imagen no invasivo o un seguimiento de 3 meses, obteniéndose una tasa de falsos negativos que probablemente podría ser menor que los datos reales.

- El tipo de técnica empleada en cada caso; no se pueden extrapolar los datos obtenidos con una técnica a las demás. Aparte de las diferencias entre las técnicas, hay una serie de factores que influyen en el resultado de las pruebas y que se describen en la **tabla 4**.

Conclusiones y recomendaciones

El alto valor predictivo negativo ha conducido a la incorporación de las concentraciones plasmáticas de dímero-D en el

PROTOSCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Tabla 4. Factores que influyen en la determinación de niveles plasmáticos del dímero-D.

Características intrínsecas de la técnica
Anticuerpos monoclonales utilizados
Punto de corte para exclusión de trombosis
Localización del trombo ^a
Anticoagulación ^b
Edad ^c
Duración de la clínica ^d
Población con alta comorbilidad ^e

^aLa TVP distal comprende el 20% de los casos. En este subgrupo la sensibilidad es menor. También se han observado diferencias en la embolia pulmonar con localización en arterias subsegmentarias en relación con la que ocurre en las arterias segmentarias o lobares^{32,35-37}.

^bLa sensibilidad del test puede estar disminuida en pacientes anticoagulados. Se recomienda realizar la determinación del dímero-D antes de comenzar a tratar^{38,39}.

^cLos pacientes de edad avanzada presentan con mayor frecuencia valores elevados de dímero-D. Este hecho se podría explicar porque en este subgrupo la comorbilidad también es mayor⁵.

^dEl tiempo de evolución clínica influye en el resultado de la prueba, y a partir de 7-15 días después del inicio de los síntomas disminuye la sensibilidad del test^{32,35,40}.

^eEn una población con alta morbilidad (hospitalizados, oncológicos, posquirúrgicos, etc.) presentan con mayor prevalencia una elevación plasmática del dímero-D, y en estos subgrupos se discute la utilidad de su medición como método de cribado, debido al bajo porcentaje de pacientes con valores normales de dímero-D.

algoritmo diagnóstico de la ETV, unido a la estratificación clínica y/o a la práctica de pruebas diagnósticas no invasivas. Los servicios de urgencias quizá sea el lugar donde su rentabilidad diagnóstica sea mayor. Sin embargo, existen discrepancias sobre la utilidad del dímero-D como método de cribado en poblaciones con alta prevalencia de ETV y con comorbilidad asociada

Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la ETV

(hospitalizados, cáncer, sepsis, postcirugía...). Ante lo expuesto, podemos concluir que:

1. La determinación plasmática del dímero-D como método de cribado de la ETV tiene su mayor aplicación en la valoración inicial de los pacientes con baja probabilidad clínica. En ellos, unos dímero-D negativos permitirían excluir la enfermedad sin necesidad de otras pruebas complementarias (A II).
2. En enfermos con probabilidad clínica moderada o alta de ETV, una determinación de dímero-D normal no permite excluir el diagnóstico, de ahí que no debemos dejar de practicar otras exploraciones diagnósticas que confirmen o excluyan la enfermedad en este grupo de pacientes (A II).
3. Respecto a las distintas técnicas disponibles, se recomiendan aquellas con sensibilidad y VPN elevados para la aplicación en el diagnóstico de la ETV. Por tanto, es aconsejable conocer el tipo y características de la técnica disponible en cada centro en cuestión para poder incorporarlas a la estrategia diagnóstica y reducir así la realización de exploraciones innecesarias, con un elevado margen de seguridad (C III).

Bibliografía

1. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
2. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *Jama* 2003;290:1071-4.
3. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.

PROTOSCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

4. Chapman CS, Akhtar N, Campbell S, et al. The use of D-Dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol* 1990;12:37-42.
5. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995;41:159-65.
6. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, et al. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987;317:1361-5.
7. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, et al. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990;21:47-51.
8. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, et al. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 1996;156:939-46.
9. Giroud M, Dutrillaux F, Lemesle M, et al. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol Res* 1998;20:15-8.
10. Raimondi P, Bongard O, De Moerloose P, et al. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993;69:125-30.
11. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-44.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-11.
13. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
14. Janes S, Ashford N. Use of a simplified clinical scoring system and D-dimer testing can reduce the requirement for radiology in the exclusion of deep vein thrombosis by over 20%. *Br J Haematol* 2001;112:1079-82.

Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la ETV

15. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11.
16. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162:1631-5.
17. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
18. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998;317:1037-40.
19. Hein-Rasmussen R, Tuxen CD, Wiinberg N. Diagnostic value of the Nycocard, Nycomed D-dimer assay for the diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a retrospective study. *Thromb Res* 2000;100:287-92.
20. Elias A, Aptel I, Huc B, et al. D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost* 1996;76:518-22.
21. Houbouyan-Reveillard LL, Mihoubi A, Houdijk WP, et al. Preliminary evaluation of two new rapid immunoturbidimetric D-dimer assays in patients with clinically suspected venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 2000;84:770-4.
22. Van der Graaf F, Van den Borne H, Van der Kolk M, et al. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing--comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000;83:191-8.
23. Bates SM, Grand'Maison A, Johnston M, et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001;161:447-53.
24. Schutgens RE, Biesma DH. Simplified diagnosis of deep venous thrombosis by applying clinical score and D-dimer concentration. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1721-6.
25. Schutgens RE, Haas FJ, Gerritsen WB, et al. The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:976-81.

PROTOSCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

26. Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003;107:593-7.
27. 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.
28. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326-30.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
30. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
31. Brown MD, Lau J, Nelson RD, et al. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003;49:1846-53.
32. Van der Graaf F, Van den Borne H, Van der Kolk M, et al. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing. Comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000;83:191-8.
33. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365-70.
34. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, et al. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003;114:276-82.
35. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, et al. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;75:412-6.
36. De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345-8.

Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la ETV

37. Sijens PE, Oudkerk M, Berghout A, et al. Comparison of a quantitative latex and a quantitative ELISA plasma D-dimer assay in the exclusion of segmental and subsegmental pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;86:1580-2.
38. Janssen MC, Verbruggen H, Wollersheim H, et al. D-dimer determination to assess regression of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:799-802.
39. Speiser W, Mallek R, Koppensteiner R, et al. D-dimer and TAT measurement in patients with deep venous thrombosis: utility in diagnosis and judgement of anticoagulant treatment effectiveness. *Thromb Haemost* 1990;64:196-201.
40. Sie P, Cadroy Y, Elias A, et al. D-dimer levels in patients with long-term antecedents of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:161-2.