Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Enfermedad tromboembólica: dímero D sí, dímero D no

Localizador web
Artículo 46.158

Eduardo Rocha y Carlos Panizo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

El riesgo evidente de producir complicaciones hemorrágicas serias durante el tratamiento anticoagulante justifica la necesidad de basar el diagnóstico de la tromboembolia venosa (TEV) en métodos objetivos. En los últimos años ha surgido una serie de avances significativos en el diagnóstico de la TEV, entre los que destacan la puesta a punto de métodos rápidos de valoración del dímero D y la demostración de que éstos pueden y deben formar parte de la aproximación diagnóstica en pacientes con sospecha de TEV. La integración de este y otros avances como la estimación de la probabilidad clínica pretest, la definición del papel de las técnicas de ecografía venosa con compresión y de la pletismografía de impedancia y los nuevos métodos de imagen, tales como la tomografía computarizada helicoidal o la resonancia magnética, ha permitido el desarrollo de estrategias y algoritmos diagnósticos que reducen en gran medida la necesidad de usar métodos invasivos del tipo de la flebografía o la angiografía pulmonar[1].

Como el dímero D es un producto resultante de la degradación de la fibrina por la plasmina, sus concentraciones se encuentran significativamente aumentadas en pacientes con TEV aguda. Sin embargo, pueden también aparecer elevadas en otra gran variedad de procesos, tales como cirugía, hemorragias, traumatismos, neoplasias o sepsis, lo que hace que la determinación del dímero D sea un método sensible pero no específico para el diagnóstico de TEV. Dicho de otra forma, la demostración de unos valores elevados de dímero D, lo que se conoce como valor predictivo positivo (VPP), resulta un dato de escasa utilidad para establecer el diagnóstico de TEV, mientras que la demostración de concentraciones normales, o lo que es lo mismo, su valor predictivo negativo (VPN), puede ser de gran valor para excluir el diagnóstico[2,3]. Conviene tener en cuenta que la especificidad de cada método y el tipo de población estudiada influyen sobre la utilidad del ensayo para excluir el diagnóstico de TEV. Así, se ha observado que la especificidad del test es menor en ancianos, sobre todo en los mayores de 80 años, y en pacientes ingresados, y que el VPN aumenta proporcionalmente dependiendo de la sensibilidad del análisis y está relacionado inversamente con la prevalencia de la TEV en la población estudiada[4].

Existen diversas técnicas de laboratorio para medir la concentración del dímero D. La situación ideal es aquella en la que la técnica empleada para la determinación tenga una alta sensibilidad y una moderada especificidad; además, la técnica debe ser rápida y fácil de realizar y reproducible. En este sentido, las pruebas de un mismo inmunoanálisis (ELISA) para la determinación del dímero tienen una alta sensibilidad (90-100%), pero su especificidad es relativamente baja (30-40%); esto hace que tengan una tasa elevada de falsos positivos. Además, la utilidad clínica de las pruebas de ELISA ha sido clásicamente escasa por tratarse de técnicas de realización lenta, elevado coste y difícil utilización en muchos centros. Debido a estos problemas, posteriormente se han venido poniendo a punto una serie de nuevas técnicas de tipo cuantitativo, o semicuantitativo, de realización rápida, del tipo de las denominadas VIDAS, Liatest, IL-DD, Tinaquant o Fibrinostika, que tratan de solventar esas cuestiones[5-7]. Las técnicas tradicionales de aglutinación de látex tienen una sensibilidad (70-90%) y especificidad (70-90%) moderadas, no suficientes para la exclusión de la TEV, aunque las nuevas técnicas de este tipo han conseguido aumentar su sensibilidad (> 90%) y pueden resultar útiles. El SimpliRED es una técnica en sangre total que ha demostrado una sensibilidad del 85-95% y una especificidad del 65-68%, ha sido validada en estudios clínicos y tiene la ventaja de su facilidad de realización y su rapidez y bajo coste, si bien es necesario tener claro que es menos sensible aunque más específica que los métodos de ELISA.

Van der Graaf et al[8] han evaluado el valor diagnóstico de varios tests en comparación con la flebografía todos ellos, con un punto de corte adecuado (130 ng/ml para IL-DD, 350 ng/ml para Liatest, 430 ng/ml para Asserachrom y 500 ng/ml para Tinaquant, VIDAS y Fibrinostika), tienen una sensibilidad del 100% para la exclusión de trombosis venosa profunda proximal y distal. Sin embargo, los métodos SimpliRED y Minutes poseen menor sensibilidad y VPN. Otros estudios que han usado también la flebografía como control han confirmado la alta sensibilidad de varias de estas técnicas cuando se utiliza un punto de corte adecuado[5-7]. El método convencional de ELISA (Asserachrom con un punto de corte en 450 ng/ml) y el test de ELISA rápido VIDAS (punto de corte en 550 ng/ml) tienen una sensibilidad y un VPN del 100% y unos valores de especificidad de entre el 34 y el 52%. Diversos estudios han demostrado que el test de ELISA rápido VIDAS puede reemplazar a los tests de ELISA convencionales y convertirse en método de referencia para futuros ensayos[5,7,8]. Esta prueba reúne todos los requisitos de aplicabilidad clínica para la exclusión de TEV, ya que, además de presentar una sensibilidad y VPN mayores del 99%, se trata de una técnica reproducible y rápida de realizar, por lo que puede usarse en pacientes no ingresados y hospitalizados, así como en los servicios de urgencia.

Sin embargo, quizá sea conveniente advertir que se asumen algunos riesgos al pensar que estos tests tienen una sensibilidad del 100%, puesto que muy pocos, si es que hay alguno, poseen de manera consistente dicha sensibilidad[9]. Un estudio reciente[10] ilustra este dato al demostrar que el método VIDAS presentaba una sensibilidad de sólo el 90% en pacientes con sospecha de embolia pulmonar a los que se realizaba angiografía, aunque es preciso advertir que

Correspondencia: Dr. E. Rocha.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria.
Av. de Pío XII, 36. 31008 Pamplona.
Correo electrónico: erocha@unav.es

Recibido el 10-5-2002; aceptado para su publicación el 29-5-2002

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

muchos de los falsos negativos se producían en aquellos enfermos que tenían émbolos subsegmentarios. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que el VPN de la determinación del dímero D es menor en pacientes con cáncer, cirugía reciente o valores elevados de bilirrubina, porque en estos enfermos la incidencia de TEV es más frecuente y la especificidad del dímero D es más baja[11]. De manera similar, el test es menos útil, pese a que sigue teniendo un alto VPN, en ancianos o en pacientes ingresados. Aunque por lo comentado parece bastante ventajoso emplear la determinación del dímero D en el diagnóstico general de la TEV, en el momento actual no está claro si la determinación del dímero D puede tener utilidad como única maniobra diagnóstica o si, por el contrario, es preciso emplearla en combinación con otras. En esta valoración entran en juego la sensibilidad y especificidad particulares de cada uno de los métodos de determinación del dímero D. Los tests con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad razonable pueden emplearse como única medida diagnóstica para descartar TEV de forma segura y eficaz, salvo en aquellos casos en los que exista una probabilidad clínica muy elevada[12]. Una estrategia alternativa consiste en emplear la determinación del dímero D sólo después de una ecografía venosa con compresión o de una gammagrafía pulmonar. En estos casos podría asumirse la aplicación de un método de determinación del dímero D menos sensible pero con mayor especificidad, como las técnicas de aglutinación con sangre completa o las técnicas de aglutinación de látex[13]. En este sentido, existen diversos trabajos que han demostrado que la combinación de una probabilidad clínica pretest baja y un dímero D negativo, o la de una de ecografía venosa con compresión normal y un dímero D negativo se asocia a un riesgo menor del 0,5% de padecer un episodio de TEV, tanto en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda como en aquellos que presenten sospecha de embolia pulmonar, disminuyendo cualquiera de estas combinaciones, en gran medida, la necesidad de realizar otras exploraciones de cualquier tipo para descartar el diagnóstico[1,14,15]. Conviene resaltar que probablemente esta segunda estrategia resulte poco ventajosa desde el punto de vista del análisis de coste-eficacia si se compara con la primera. En cualquier caso, resulta fundamental que los médicos implicados en el diagnóstico de la TEV, conozcan los valores predictivos de las distintas técnicas que se pueden utilizar en la determinación del dímero D, particularmente de las que se usan en su medio hospitalario en concreto, y que sean extremadamente precavidos en la exclusión de una TEV cuando la sospecha clínica es muy alta siendo negativo el dímero D.

Muy recientemente se ha publicado que el aumento de dímero D puede tener valor predictivo como factor de riesgo de trombosis venosa profunda[16]. También se ha descrito su utilidad para predecir la recurrencia tras la supresión de los anticoagulantes orales en pacientes con TEV[17].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chunilal SD, Ginsberg JS. Strategies for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Thromb Res 2000;97:V33-V48.
2. Crippa L, D'Angelo SV, Tomassini L, Rizi B, D'Alessndro G, D'Angelo A. The utility and cost-effectiveness of D-dimer measurements in the diagnosis of deep vein thrombosis. Haematologica 1997;82:446-51.
3. Lee AYY, Ginsberg JS. The role of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. Current Opin Pulm Med 1997;3:275-9.
4. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2000;160:293-8.
5. Freyburger G, Trillaud H, Labrouche S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, et al. D-dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep vein thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. Thromb Haemost 1998;79:31-7.
6. Janssen MCH, Heebels AE, De Metz M, Verbruggen H, Wolersheim H, Janssen S, et al. Reliability of five rapid D-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. Thromb Haemost 1997;77:262-6.
7. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Douketis J, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. Circulation 1995;91:2184-7.
8. Van der Graaf F, Van den Borne H, Van der Kolk M, De Wild PJ, Janssen GWT, Van Uum SHM. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing. Thromb Haemost 2000;83:191-8.
9. Rodger M, Wells PS: Diagnosis of pulmonary embolism. Thrmob Res 2001;103(Suppl 5): 225-8.
10. Sijens PE, Van Ingen HE, Van Beek EJ, Berghout A, Oudkerk M. Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography. Thromb Haemost 2000;84:156-9.
11. Lee AYY, Julian JA, Math M, Levine MN, Weitz JI, Kearon C, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep vein thrombosis. Ann Intern Med 1999;131:417-23.
12. De Moerloose P. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism: which test for which diagnostic strategy? Thromb Haemost 2000;83:180-1.
13. Anderson Dr, Wells PS. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. Curr Opin Hematol 2000;7:296-301.
14. Garg K, Welsh CH, Feyerabend AJ, Subber SW, Russ PD, Johnston RJ, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning –correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. Radiology 1998;208:201-8.
15. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 1994;154:289-97.
16. Andreescu ACM, Cushman M, Rosendaal FR. D-dimer as a risk for factor for deep vein thrombosis: the Leiden thrombophilia study. Thromb Haemost 202;87:47-51.
17. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. Thromb Haemost 2002;87:7-12.