

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

Revisión de la evidencia

Fernando Javier Vázquez

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo de pulmón (TEP) son las dos manifestaciones más importantes de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).¹ Se estima que la incidencia anual de TVP en los Estados Unidos es de aproximadamente 2 millones de casos,² de los cuales 600 000 sufrirán un episodio de TEP, que será fatal en 200 000 casos.

De aquellos pacientes en los cuales se sospecha una embolia de pulmón, esta finalmente se confirma en el 25% de los casos. La mortalidad del TEP es de aproximadamente 25 al 30% al año cuando no se hace el diagnóstico precoz que permita recibir el tratamiento adecuado.^{1,3} Además debemos tener en cuenta las potenciales complicaciones crónicas a las cuales puede asociarse, como la hipertensión pulmonar y el síndrome posttrombótico.⁴

En el Hospital Italiano de Buenos Aires funciona un Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica desde el año 2006 que nos permite conocer datos locales de esta enfermedad. Las tasas de incidencia poblacional de TVP y TEP en nuestro medio son 1.03 y 0.32 cada 1000 personas por año, respectivamente. La tasa de incidencia se encuentra fuertemente relacionada con la edad de la población, de modo que a los 25 años es de 1.2 casos cada 10 000 personas/año y a los 80 supera los 60 casos cada 10 000/año. La mortalidad registrada a los 3 meses es del 25% en los pacientes con TEP confirmado. El diagnóstico de la ETV es difícil, debido a que las manifestaciones clínicas de la TVP y el TEP suelen ser inespecíficas, con diferentes grados de severidad y, además, los estudios complementarios rutinarios (radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría) no son de utilidad para confirmar ni descartar el diagnóstico. Por lo anteriormente explicado, constituye un desafío diagnóstico para el médico quien debe sospecharlo y confirmarlo tempranamente, pues el inicio del tratamiento en forma inmediata reduce la morbimortalidad de manera sustancial.

Existe una batería creciente de métodos complementarios de diagnóstico para TVP y TEP que incluyen el dosaje de dímero D (DD), la ecografía venosa con Doppler de miembros inferiores, el centellograma de ventilación-perfusión, la angiotomografía helicoidal multipista de tórax y de las venas

de los miembros inferiores, la angiorresonancia, la flebografía de los miembros inferiores y la angiografía pulmonar. Sin embargo, la elección del método de diagnóstico ideal estará siempre determinada por la probabilidad clínica pretest de padecer una ETV.

Una vez que se sospecha la ETV, el primer paso es categorizar la probabilidad clínica (CPC), ya que sobre la base de dicha clasificación (en alta o baja probabilidad) se seguirán diferentes pasos en el algoritmo diagnóstico. La forma ideal de CPC es la utilización de un puntaje (*score*) objetivo, que sea independiente de la experiencia del médico; uno de los más utilizados es el puntaje de Wells (Tablas 1 y 2). El *Score* de Wells para TVP considera el caso como probable cuando el puntaje es 2 ó más⁵ y el de TEP cuando es mayor de 4 puntos.⁶

Esta revisión intenta describir la utilidad del dosaje de DD en el proceso diagnóstico de la TVP y el TEP.

DÍMERO D

Durante la formación de un trombo, el fibrinógeno es convertido en fibrina por acción de la trombina. Uno de los componentes estructurales más importante del trombo está constituido por una red de enlaces cruzados de monómeros de fibrina, la cual -al ser degradada por la acción de la plasmina- genera un producto denominado "dímero D" (DD), que posee diferenciación antigénica y puede ser dosado y cuantificado. Es decir que la presencia de DD

TABLA 1. Score de Wells para categorizar el riesgo de Trombosis venosa profunda

Cáncer	1 punto
Parálisis o inmovilización de miembros superiores	1 punto
Cirugía mayor (4 semanas) o reposo en cama (3 días)	1 punto
Inflamación localizada en el recorrido venoso	1 punto
Edema de todo el miembro	1 punto
Edema asimétrico con > de 3 cm en pantorrilla	1 punto
Edema con fovea asimétrico	1 punto
Circulación colateral superficial	1 punto
Diagnóstico alternativo posible	-2 puntos

TABLA 2. Score de Wells para Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Signos y síntomas de TVP	3 puntos
Otro diagnóstico más probable que TEP	-3 puntos
Frecuencia cardíaca > 100 latidos/min.	1.5 puntos
Inmovilización/cirugía en las últimas 4 semanas	1.5 puntos
TVP o TEP previos	1.5 puntos
Hemoptisis	1 punto
Cáncer	1 punto

TVP, Trombosis venosa profunda

en cantidades elevadas supone la existencia de un proceso de fibrinólisis.

Los niveles plasmáticos de DD se pueden encontrar elevados en varias situaciones (normales o patológicas), entre ellas la TVP y el TEP recientes, en neoplasias activas, infarto de miocardio, trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo, edad avanzada, traumatismo reciente o hepatopatía.

Por lo anteriormente expresado se explica su baja especificidad y utilidad para confirmar el diagnóstico de ETV. Sin embargo, la utilización de métodos de dosaje de DD de alta sensibilidad permite descartar la ETV sin realizar otros estudios diagnósticos.

Los estudios publicados evaluaron inicialmente la técnica de ELISA (se considera positivo cuando el valor es superior a 500 ng/mL) y luego también fueron validados los métodos inmunoturbidimétricos. Las pruebas de aglutinación con sangre entera y aglutinación en látex tienen baja sensibilidad y no deben utilizarse con esta finalidad.

DIAGNÓSTICO DE TVP Y DOSAJE DE DD

¿Es útil combinar la probabilidad clínica con el dosaje de DD para descartar TVP?

En el año 2001 Kearon y cols.⁷ publicaron un estudio prospectivo de cohorte cuya población estaba integrada por pacientes ambulatorios con sospecha clínica de un primer evento de TVP. Se excluyeron los pacientes internados y aquellos con antecedentes de ETV previa. Se reclutaron 445 pacientes de los cuales en 177 (el 40%) se combinaba una baja probabilidad clínica (BPC) de TVP según el puntaje de Wells asociada al dosaje normal de DD. A este grupo de pacientes no se les realizó ningún otro estudio de diagnóstico y no recibieron tratamiento anticoagulante. En el seguimiento a los 3 meses se detectó solo un evento de TVP. En este estudio el valor predictivo negativo (VPN) de la combinación de BPC y dosaje de DD normal fue de 99.4%, suficientemente elevada como para descartar la TVP sin mayor evaluación diagnóstica.

Otro ensayo publicado por Wells y cols.⁸ en 2003 incluyó a 562 pacientes ambulatorios, de los cuales a 315 se los categorizó como de BPC (según su propio *score*) y en este grupo la prevalencia de TVP fue del 5.1%. De estos 315 pacientes en 218 casos el dosaje de DD fue normal (39% de la población original). A este subgrupo de pacientes

que combinaban BPC con dosaje normal de DD no se los sometió a más evaluación diagnóstica, no se les indicó tratamiento anticoagulante y se los siguió durante 3 meses. Solamente desarrollaron TVP 2 pacientes (0.9%), ambos dentro de las dos semanas de seguimiento. El VPN de esta combinación resultó ser 99.1%.

En este mismo estudio, se evaluó a 247 pacientes categorizados como de alta probabilidad clínica (APC): en este grupo la prevalencia de TVP resultó ser del 28.7%. El VPN del dosaje de DD en esta población fue de solo 89%, insuficiente como para descartar la TVP sin realizar estudios diagnósticos adicionales.

¿Es útil el dosaje de DD para detectar un subgrupo de mayor riesgo de TVP para realizarle una evaluación más extensa?

Un estudio de Bernardi y cols.⁹ realizado en Padua, Italia, en 1998 demostró que el valor elevado del dosaje de DD, en aquellos pacientes que habían sido evaluados con una ecografía de las venas de los miembros inferiores con resultado normal, puede identificar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de TVP, que deben ser evaluados de forma más exhaustiva. El análisis incluyó a 946 pacientes con sospecha de TVP evaluados con ecografía, la cual confirmó la TVP en 260 casos y fue negativa en 686 casos. A estos últimos pacientes con estudio ecográfico normal se les dosó el DD, que resultó normal en 598 (87%). Estos pacientes fueron seguidos durante 3 meses sin mayor evaluación ni tratamiento anticoagulante y desarrollaron TVP solamente el 0.4% de los casos. Sin embargo, en los 88 pacientes (13%) con dosaje de DD elevado se realizó una evaluación más completa con ecografía seriada a la semana de la primera ecografía y se detectaron 5 nuevos casos de TVP (6% de la población original). Los pacientes con la segunda evaluación ecográfica normal fueron seguidos durante 3 meses sin presentar ETV en su evolución. Esta estrategia detectó un subgrupo de mayor riesgo de TVP que requiere una evaluación más rigurosa y además permitió reducir la reevaluación innecesaria con ecografía seriada del 75% al 9.3%, con la consiguiente reducción de costos.

Algoritmo diagnóstico

Ante la sospecha de TVP se debe aplicar el puntaje de Wells. Cuando es improbable, debe determinarse el dosaje de DD y, si es negativo, se descarta la TVP; es decir que no deben realizarse más estudios ni iniciar tratamiento. En caso de que el dosaje de DD sea positivo se deberá realizar un eco-Doppler venoso de miembros inferiores y actuar en consecuencia. Cuando el puntaje de Wells aplicado da como caso probable, se debe realizar directamente el eco-Doppler y, si es positivo, iniciar el tratamiento.

CONCLUSIONES

- El dosaje de DD normal asociado a una baja probabilidad clínica es suficiente para descartar un primer evento de TVP en pacientes ambulatorios.

- El dosaje de DD normal asociado a baja probabilidad clínica reduce la necesidad de imágenes entre un 30 y un 50% y su costo asociado.
- En los pacientes con probabilidad clínica alta y con un estudio ecográfico negativo, el dosaje de DD elevado identifica a un *subgrupo de mayor riesgo* que requiere una evaluación más exhaustiva (*ecografía seriada*).

DIAGNÓSTICO DE TEP Y DOSAJE DE DD

¿Es útil combinar la probabilidad clínica con el dosaje de DD para descartar TEP?

En 2001 Wells y cols.¹⁰ publicaron un ensayo prospectivo realizado con 930 pacientes con sospecha de TEP (STEP) que consultaron en el Departamento de Emergencias de 4 hospitales de Canadá.

De esa cohorte, 437 pacientes presentaron BPC asociada al dosaje normal de DD. A este grupo no se lo estudió con otros métodos de diagnóstico ni se trató con anticoagulación. A los 3 meses de seguimiento solo un paciente presentó TEP. Es decir que esta estrategia presentó un VPN del 99.5% (muy elevado). Esto les permitió concluir que es seguro descartar el TEP en pacientes evaluados en guardia por STEP al combinar BPC con dosaje de DD normal. Tal estrategia redujo la necesidad de estudios complementarios y los costos.

En el año 2006 se publicó en JAMA el estudio de Van Belle,¹¹ un ensayo prospectivo de cohorte, multicéntrico (incluyó 12 hospitales de Holanda), realizado entre 2002 y 2004 con el objetivo de evaluar la eficacia clínica de un algoritmo diagnóstico que incluyera el *Score* de Wells, el dosaje de DD y la tomografía helicoidal en pacientes con STEP (Fig.1). El 82% de los pacientes evaluados (3306) eran del ámbito ambulatorio; de estos se clasificó a 2206 (66.7%) como de BPC y de estos en 1057 casos coincidió la BPC con un dosaje de DD normal (32%). Este importante subgrupo de pacientes no recibió tratamiento ni evaluación diagnóstica adicional y en el seguimiento a 3 meses solo hubo 5 eventos (0.5%), 4 TEP y una TVP, ninguno de los cuales fue fatal. Este estudio confirma que en pacientes con dosaje de DD normal y BPC es seguro no realizar más estudios diagnósticos.

En 2005 Ten Cate Hoek publicó un metaanálisis de aquellos ensayos clínicos prospectivos sobre la evaluación de la sospecha de la ETV mediante la utilización de la clasificación de PC (ya sea de forma objetiva a través de algún *score* o subjetiva a través de la experiencia clínica) y el dosaje de DD. Finalmente incluyó 11 ensayos (6837 pacientes) realizados entre 1996 y 2004. Del total, en 2046 pacientes se dio la asociación de PCB con dosaje normal de DD. En este grupo, solo 9 de los 2046 pacientes (0.44%) desarrollaron algún evento de ETV en el seguimiento sin recibir anticoagulación. Además concluyen que en el 30 al 50% se podría reducir la necesidad de estudios diagnósticos caros e innecesarios. En conclusión, el dosaje de DD normal asociado a baja probabilidad clínica es suficiente para descartar un primer evento de TEP, especialmente en el paciente evaluado en el área ambulatoria. Por otro lado, esta combinación permite

reducir la necesidad de evaluación con imágenes en el 30-50% de los casos.

DOSAJE DE DD Y ETV: SITUACIONES ESPECIALES

Al utilizar el dosaje de DD dentro de la evaluación diagnóstica siempre deben tenerse en cuenta 3 factores. En primer lugar, la sensibilidad del método utilizado debe ser muy elevada, como la demostrada por el método de ELISA. En segundo lugar, la duración de los síntomas del paciente, pues a mayor duración de la ETV menores serán los valores dosados del DD. Se calcula que, a la semana de iniciados los síntomas, los valores del DD caen al 25% del valor inicial (aumento de los falsos negativos). En tercer lugar, al iniciar tratamiento anticoagulante (ya sea con heparina o con antagonistas de la vitamina K) se reducen los valores del DD en sangre al 25% del original a las 24 horas de iniciado (aumento de falsos negativos).

SITUACIONES ESPECIALES

Ancianos

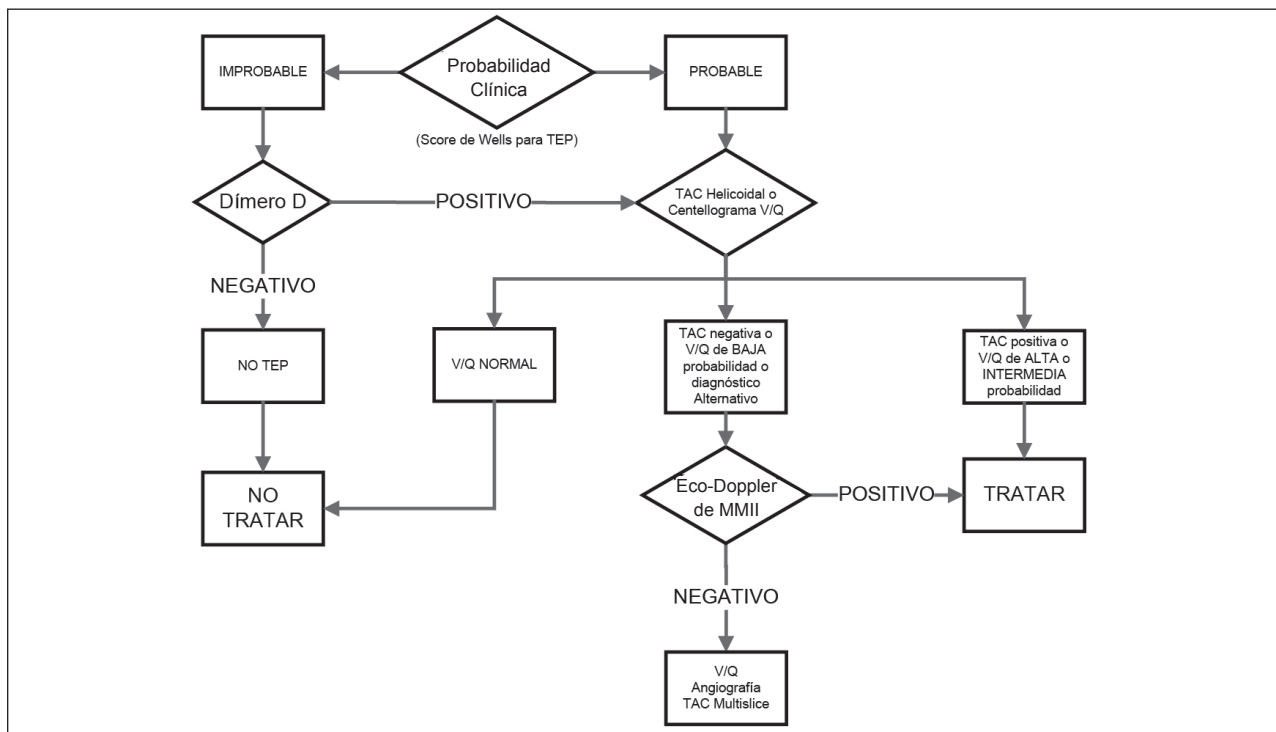
En la sospecha de TVP: el estudio de Carrier y cols.¹² reclutó a 2696 pacientes y demostró que la combinación de BPC con dosaje normal de DD fue útil para excluir la TVP en el 22 a 31% de los ancianos mayores de 80 años en comparación con el 33 a 46% que se obtenía en los pacientes más jóvenes.

En la sospecha de TEP: el estudio de Söhne y cols.¹³ comparó 3 grupos etarios (< 65, 65 a 75 y > de 75 años) y concluyó que la combinación de BPC con dosaje de DD normal permitió excluir al 14% de los pacientes mayores de 75 años con STEP en comparación con el 41% de los menores de 65 años. Según un estudio de Righini y cols.,¹⁴ esa combinación permitió descartar a solo el 5% de los ancianos mayores de 80 años con STEP, en comparación con un 60% de pacientes menores de 40 años.

En conclusión, si bien esta estrategia permite descartar una proporción menor de pacientes con sospecha de ETV cuando son mayores de 65 años, si la determinación del DD es normal, continúa siendo útil.

Cáncer: Wolde y cols.¹⁵ evaluaron la utilidad de la misma combinación diagnóstica en 1739 pacientes ambulatorios con sospecha de TVP, de los cuales 217 casos (12%) eran portadores de una neoplasia activa. En este subgrupo, en 63 pacientes (29%) se encontró la combinación de BPC y dosaje de DD normal. En el seguimiento a los 3 meses de estos pacientes, solo uno presentó TVP. El VPN calculado fue de 97%, idéntico en los subgrupos con cáncer y sin él. Di Nisio y cols.¹⁶ publicaron en 2006 un estudio de 2066 pacientes ambulatorios con sospecha de TVP, de los cuales en el 17% se encontraron BPC y dosaje de DD normal. El VPN de esta combinación fue del 100% en pacientes con cáncer.

En conclusión, si bien es poco frecuente que los pacientes con neoplasias tengan BPC y que por otro lado el cáncer tiende a aumentar los valores de DD, cuando se encuentra la combinación de BPC y dosaje de DD normal (situación poco frecuente), su utilidad y el VPN continúan siendo elevados.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en la sospecha de Tromboembolismo pulmonar (TEP)

V/Q, Ventilación/perfusión; TAC, Tomografía computada; MMII, miembros inferiores.

Sospecha de TVP recurrente: Rathbun y cols.¹⁷ estudiaron prospectivamente 300 casos de sospecha de TVP recurrente y encontraron que en el subgrupo de 134 (45%) pacientes que presentaron dosaje de DD normal y BPC, a los 3 meses de seguimiento solo un caso desarrolló TVP (0.75%).

Sospecha de TEP recurrente: un estudio de Le Gal y cols.¹⁸ publicado en 2006 demostró que, si bien con la estrategia de combinar el dosaje de DD normal con BPC se excluyó TEP en solo el 15% de los pacientes con ETV previa en comparación con el 32.7% de pacientes con sospecha de un primer evento de TEP ($p < 0.00001$), a los 3 meses de seguimiento no hubo ningún caso de TEP detectado.

En conclusión, en pacientes con STEP y antecedente de ETV, la proporción de pacientes con dosaje de DD normal y BPC es menor y se reduce la frecuencia de casos en los que resulta de utilidad clínica; sin embargo, es seguro descartar la recurrencia de TEP si presentan dicha combinación.

Embarazo: como primera observación no existe ningún puntaje de riesgo que haya sido validado para categorizar la probabilidad clínica de ETV durante el embarazo. Por

otro lado, después de la 16ª semana de embarazo, el DD comienza a elevarse por encima de los valores normales; es normal solo en el 22% de las pacientes durante el segundo trimestre y casi en ninguna durante el tercero. Recién a los 45 días del parto los valores vuelven a la normalidad en el 93% de las mujeres con parto vaginal y en el 83% de aquellas sometidas a cesárea.

Pacientes internados por otra causa: en 1999 Miron y cols.¹⁹ analizaron a 114 pacientes internados por causas clínicas o quirúrgicas con sospecha de TEP y encontraron que solo 5 presentaron dosaje de DD normal (con método ELISA) y ninguno de ellos era paciente quirúrgico. De estos 5 casos, solo uno tuvo BPC, es decir que el dosaje solo resultó de utilidad para descartar TEP en el 2% de los pacientes internados.

Conclusión de situaciones especiales

El dosaje de DD continúa siendo útil para descartar la TVP y el TEP, aunque en una menor proporción de pacientes ancianos, con cáncer activo, internados, con antecedentes de ETV, en embarazadas y en aquellos con síntomas de varios días de evolución y con tratamiento anticoagulante.

REFERENCIAS

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
2. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. Circulation. 1996;93(12):2212-45.
3. Caprini JA, Tapson VF, Hyers TM, et al. Treatment of venous thromboembolism: adherence to guidelines and impact of physician

knowledge, attitudes, and beliefs. *J Vasc Surg.* 2005;42(4):726-33.

4. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):17-26.

5. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350(9094):1795-8.

6. 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(3):416-20.

7. 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(2):108-11.

8. 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(13):1227-35.

9. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultraso-

nography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ.* 1998;317(7165):1037-40.

10. 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(2):98-107.

11. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295(2):172-9.

12. Carrier M, Le Gal G, Bates SM, et al. D-dimer testing is useful to exclude deep vein thrombosis in elderly outpatients. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1072-6.

13. Söhne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, et al. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost.* 2005;94(1):206-10.

14. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109(5):357-61.

15. ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, et al. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1880-4.

16. Di Nisio M, Rutjes AW, Büller HR. Combined use of clinical pretest probability and D-dimer test in cancer patients with clinically suspected deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):52-7.

17. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):839-45.

18. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):176-80.

19. 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(6):1365-70.



CURSOS DE POSGRADO MODALIDAD VIRTUAL 2011

¿Qué es el Campus Virtual?

El Campus Virtual es una propuesta de educación a distancia a través de Internet, donde desarrollamos cursos y otras actividades de actualización para profesionales de la salud, tanto del ámbito nacional como internacional.

CONTAMOS CON CURSOS ESPECIALIZADOS EN:

- *Cardiología
- *Clínica Médica
- *Emergentología
- *Epidemiología y Estadística
- *Gestión en Salud
- *Infectología
- *Informática Médica
- *Medicina Familiar
- *Neonatología
- *Nutrición
- *Oftalmología
- *Pediatria
- *Salud Mental
- *Terapia Intensiva



DESCUENTOS POR GRUPO INSTITUCIONAL



INSCRIPCIÓN ONLINE
www.hospitalitaliano.org.ar/campus



INFORMES
Gascón 450 1er Piso . Campus Virtual
(54-11) 4959-0200 interno 4518 / 4519
campus@hospitalitaliano.org.ar
Horario de Atención: 8.30 a 13 y 14 a 16 hs.

Para recibir información sobre nuestros cursos envíe un mail a campus@hospitalitaliano.org.ar, indicando las especialidades en las cuales se encuentre interesado.