

## Reflexiones sobre el dímero-D y la enfermedad tromboembólica venosa

F. Lozano

En mi hospital, y probablemente en otros del estado español, los médicos residentes de primer año, independientemente de su especialidad, comienzan realizando sus guardias médicas en el Servicio de Urgencias. Así cada año, con la llegada de los nuevos MIR, observamos cómo en esas primeras guardias denominadas 'de puerta' se rellena casi de forma sistemática la casilla dedicada a solicitar el dímero-D (DD). Me pregunto si estos noveles residentes, al actuar como médicos clasificadores (*triage*) conocen la utilidad y limitaciones de las pruebas complementarias de diagnóstico que solicitan, y en concreto el verdadero significado clínico del DD. Como recién llegados al hospital seguramente desconocen el método de determinación del DD que emplea su nuevo centro de trabajo, el punto de corte de éste, y sobre todo la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del test que han solicitado. Por el contrario, casi todos saben cómo se forman y de dónde vienen los DD. Se pone así de manifiesto el desequilibrio existente entre sus conocimientos, habilidades y actitudes; los DD se convierten en un nuevo indicador de la excesiva formación teórica que emplean nuestras facultades de Medicina. Pero ésa es otra historia.

### ¿Formación y significado de los dímeros-D?

Los nuevos MIR, gracias a sus flamantes conocimientos teóricos, saben cómo en la formación normal de un coágulo se agrega fibrina, consecuencia de la ruptura del fibrinógeno soluble que circula en la sangre. El trombo resultante es una madeja de monómeros de fibrina entrecruzados. Posteriormente la plasmina (enzima capaz de producir la lisis del trombo) rompe el fibrinógeno y la fibrina produciendo varios productos de degradación, entre los que se encuentra un fragmento peptídico llamado dímero-D. Dicho de otro modo, el fibrinógeno se muestra como una estructura trinodular constituida por dos dominios D separados por otro E; durante la fibrinólisis de la fibrina, la plasmina parte la fibrina cruzada con el factor XIIIa en matrices de formas intermedias; el dímero-D y los fragmentos E son el resultado de la degradación final de la fibrina.

Por eso, siempre es posible encontrar niveles elevados de DD ante un incremento de la actividad fibrinolítica. Por el contrario, y desde un punto de vista teórico, valores normales de DD indican que no existe trombosis. Las elevaciones de DD se detectan en plasma a la hora del inicio de la formación del trombo y dicho aumento suele persistir alrededor de una semana. Así, conviene saber que lo más probable es detectar valores normales de DD en pacientes portadores de una trombosis venosa con más de 7 días de evolución; estaríamos ante un diagnóstico falso negativo.

Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca. Salamanca, España.

Correspondencia: Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca. Paseo de San Vicente, 58-182. E-37007 Salamanca. E-mail: lozano@usal.es

© 2005, ANGIOLOGÍA

Una trombosis venosa profunda (TVP) supone la coagulación de la sangre en el interior de las venas, del sistema venoso profundo habitualmente a nivel de las extremidades inferiores, con la posibilidad del desprendimiento y desplazamiento de parte del coágulo por el torrente circulatorio y su posterior fijación en el pulmón (embolia pulmonar -EP-). Por este motivo nos gusta denominar a esta compleja entidad como enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), pues así nunca se olvidará su complicación potencial más grave, la EP.

Por investigaciones al respecto, sabemos como los DD son una prueba de elevada sensibilidad y baja especificidad (98-100% y 35-39%, respectivamente) en el diagnóstico de las TVP. Esto quiere decir que es positiva en la gran mayoría de TVP, aunque no solamente en ellas. Así existen numerosas situaciones clínicas diferentes a la ETEV (TVP con/sin EP) que cursan con niveles aumentados de DD. Entre ellas se encuentran la sepsis, neoplasias, cirugía reciente, politraumatismos, y un listado donde también, por ser parte de nuestra especialidad, está la isquemia arterial periférica o el ictus de origen isquémico. Lo curioso es que la gran mayoría de estas situaciones son también factores de riesgo de ETEV.

Así las cosas, la verdadera utilidad diagnóstica de los DD depende del elevado valor predictivo negativo de la prueba (98-100%); dicho de otra manera unos valores elevados de DD (prueba positiva) nunca será suficiente para realizar un diagnóstico de TVP, por el contrario valores normales de DD (prueba negativa) son de enorme utilidad para descartar, en un amplio grupo de pacientes, la presencia de una trombosis.

### Problemas e inconvenientes de los dímeros D

Los DD se determinan en plasma mediante diversos métodos (ELISA, VIDAS, inmunofiltración, aglutinación de partículas de látex, aglutinación de hemáties, e inmunoturbidimetría). A la técnica de referen-

cia (ELISA) le han sucedido otras menos laboriosas (individuales), más rápidas (disponible en 30 minutos) y con resultados en algunas técnicas comparables al estándar. Por ello es importante conocer cómo los resultados obtenidos, entre las distintas técnicas, no son comparables entre sí; de hecho cada técnica presenta su sensibilidad y especificidad, así como otras características de interés (rapidez, precio, etc.). De esto se desprende la importancia de conocer la técnica (y sus características) que existe en el hospital donde uno trabaja.

Por otro lado, existen diferentes factores que influyen en el resultado de los DD. Ya hemos comentado lo referente a la evolución de la TVP, y cómo a partir de los siete días disminuye la sensibilidad de la prueba. Esta disminución de la sensibilidad también aparece en los pacientes anticoagulados y en las trombosis de localización distal.

La existencia de comorbilidad (pacientes hospitalizados por neoplasias, postoperados, etc.) representa un importante riesgo de ETEV, pero en este subgrupo de pacientes los DD son de poca utilidad, ya que suelen estar aumentados en ausencia de TVP. También es importante recordar que los DD aumentan con la edad o la variabilidad existente en relación con los diferentes reactivos empleados para la realización de la técnica.

Por último, y en este orden de ideas, es preciso saber que si empleamos los DD como método de cribado, se debe esperar un valor predictivo negativo elevado de la técnica, lo cual depende de la sensibilidad de la misma, pero sobre todo de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Así hemos de ser conscientes de que la prevalencia esperada de TVP no es la misma en la población ambulatoria que acude a un servicio de urgencias que la de la población hospitalizada (mayor prevalencia de ETEV y además portadora de comorbilidad, lo que por sí solo eleva los DD). Estos aspectos son muy importantes para que la prueba sea realmente discriminadora y de utilidad.

## ¿Por qué los dímeros-D en la ETEV?

De todos es conocida la elevada frecuencia de la ETEV y sus graves repercusiones clínicas (morbimortalidad) y socioeconómicas. No obstante, las numerosas formas silentes e inespecíficas de ETEV impiden saber con exactitud cuáles son las cifras reales al respecto. Más aún, los enormes esfuerzos profilácticos (sobre todo desde la aparición de las heparinas de bajo peso molecular) no han logrado una llamativa disminución de la ETEV, probablemente por el incremento de factores de riesgo presente en la actual población (elevada edad, comorbilidad, etc.). Por estos y otros motivos, no es de extrañar la ingente cantidad de literatura médica disponible sobre la ETEV en todas sus vertientes, incluida la diagnóstica.

Tratar o no tratar implica previamente diagnosticar o excluir el proceso en cuestión. Es bien cierto que en una TVP, máxime si se asocia una EP, se puede invertir esta secuencia, es decir, primero tratar y luego confirmar el diagnóstico; sin embargo, lo idóneo en la TVP aislada es diagnosticar antes de tomar la ulterior decisión terapéutica.

Actualmente a pesar de los numerosos avances, el diagnóstico de la TVP continúa siendo un problema de la práctica clínica. De los pacientes que se presentan con síntomas sugestivos de TVP, sólo el 30% la tienen. En el Servicio de Urgencias, donde las decisiones médicas deben tomarse rápidamente, es muy importante identificar a este 70% de pacientes con síntomas que no tienen TVP.

Es sabido que las manifestaciones clínicas y la exploración física de la TVP son de poca utilidad diagnóstica. Con su exclusiva valoración someteríamos a riesgos innecesarios (tratamiento) a muchos pacientes portadores de patologías que simulan una TVP, a los cuales les privaríamos de su verdadero diagnóstico-tratamiento y, por otro lado, también dejaríamos de tratar pacientes asintomáticos pero verdaderos portadores de una TVP. Por ello, no es de extrañar cómo antaño la realización de flebogafías

fuera algo casi rutinario, a pesar de que su práctica conllevara todos los riesgos e inconvenientes de una prueba cruenta. Esta situación cambió con la llegada de las pruebas no invasivas (pletismografía, Doppler, etc.) y sobre todo con la ecografía-Doppler, método que modificó la práctica clínica de los hospitales y sobre todo de los servicios de urgencias a donde diariamente acuden numerosos pacientes con sospecha de TVP. Es bien cierto que el eco-Doppler, en buenas manos, presenta una excelente sensibilidad y especificidad para diagnosticar una TVP, sobre todo las de localización proximal (97% y 94%, respectivamente), pero también es cierto que, dado que la prueba es inocua y relativamente rápida, se ha abusado enormemente de ella, haciendo que su rendimiento diagnóstico no sea el óptimo. Conjuntamente, el eco-Doppler también tiene sus limitaciones y no siempre está disponible (aparato y/o explorador). En la búsqueda de la eficiencia diagnóstica (máxima eficacia/efectividad al menor coste) aparecen diversas estrategias diagnósticas donde se incluye la prueba que nos ocupa. Precisamente la sencillez, rapidez y posibilidad de optimizar recursos son los avales de los DD.

## Aplicación clínica de los dímeros-D en la ETEV

La utilidad de los DD tiene dos frentes: 1. Cribado diagnóstico de la ETEV, aspecto éste bastante consolidado en la literatura médica (con evidencia científica); y 2. Pronóstico de recidiva de TVP, recientemente descrito y pendiente de mayor confirmación.

La determinación sanguínea del dímero-D es una técnica muy útil a la hora de excluir, de forma sencilla y rápida, la existencia de una TVP en un amplio grupo de pacientes. Numerosos estudios clínicos, incluidos españoles, [1,2] apoyan la aplicación de los DD dentro de un algoritmo diagnóstico basado en la estratificación clínica de los pacientes y en las prue-

bas de imagen no invasivas. Estas estrategias reducen el número de pruebas complementarias en grupos seleccionados de pacientes. En este sentido, la comunidad científica parece estar de acuerdo en que pacientes donde coexista baja probabilidad clínica de TVP (mediante el test de Wells u otros igualmente validados) y DD normales (negativos) no es preciso realizar más pruebas diagnósticas (incluso el 'sencillo' eco-Doppler) para concluir con un amplio margen de seguridad para el paciente ( $< 0,5\%$ ) de que no desarrollará una TVP [3]. En opinión de algunos [5], los grupos de bajo y moderado riesgo –no altos– tienden a comportarse de igual modo ante DD negativos. Los pacientes de alta probabilidad clínica, independientemente del resultado de los DD, precisarán una prueba no invasiva que confirme o descarte el diagnóstico. A similares conclusiones llega el trabajo de Martín-Mestre et al, que aparece en este mismo número de *Angiología* [4], investigación cuyo gran mérito es validar en su medio la estrategia diagnóstica propuesta; sus pacientes y su gerente se lo agradecerán.

Aunque estas prácticas son efectivas y eficientes, algunos más prudentes [6] explican que en pacientes sintomáticos y con un supuesto primer episodio de TVP, la estrategia (test Wells + DD) se comporta como un excelente complemento de las pruebas de diagnóstico no invasivas, ya que permite disminuir el número de exploraciones seriadas por paciente, pero no las excluye.

En resumen, por el alto valor predictivo negativo de los DD, su aplicación en los servicios de urgencia es rentable, no así tanto en los pacientes hospitalizados por las consideraciones ya mencionadas.

Para finalizar, añadimos que recientemente se ha sugerido que la medición de los niveles de DD podría tener un valor predictivo de recurrencia, asumiendo que su persistente elevación sería expresión de una situación pretrombótica. De hecho, existen estudios que han observado un aumento de recidiva tras suspender la anticoagulación, en el subgrupo de pacientes con elevación de DD [7]. No obstante, este aspecto está mucho menos estudiado que el anterior y necesita de más estudios prospectivos confirmatorios.

## Bibliografía

1. Del Río-Solá ML, González-Fajardo JA, Martín-Pedrosa M, Gutiérrez V, Carrera S, Vaquero C. Evaluación clínica del dímero-D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología* 1999; 6: 251-8.
2. Aguilar-Franco C, Martínez-Benedicto A, Martínez-Santabárbara A, Del Río-Mayor C, Del Villar-Sordo V, Vázquez-Salvado M, et al. Valor diagnóstico del dímero-D en pacientes con baja probabilidad clínica de trombosis venosa profunda de miembros inferiores. *Med Clin* 2002; 118: 539-42.
3. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimers in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
4. Martín-Mestre FX, Cairols-Castellote MA, Romera A, Herranz C. Diagnóstico en Urgencias de la trombosis venosa de miembros inferiores: valor de los criterios clínicos unidos al dímero-D. *Angiología* 2005; 57: 219-24.
5. Schutgens RE, Ackermans P, Hass FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and non-high pretest probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 593-7.
6. Chunilal SD, Brill-Edwards PA, Stevens, Joval JP, McGinnis JA, Rupwate M, et al. The sensitivity and specificity of a red blood cell agglutination D-dimer assay for venous thromboembolism when performed on venous blood. *Arch Intern Med* 2002; 162: 217-20.
7. 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.