ORIGINAL

DÍMERO-D Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. ¿PODRÍA CONTRIBUIR AL DIAGNÓSTICO?

J. L. López-Campos Bodineau[1], M. Arenas Gordillo[1], R. Otero Candelera[1], A. Cayuela Domínguez[3], E. Martín Rodríguez[1], J. A. Rodríguez Portal[2], J. Castillo Gómez[1].

[1]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. [2]Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. [3]Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

OBJETIVOS: evaluar el papel del dímero-D (DD) medido por técnica cuantitativa rápida en el diagnóstico de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV).

MÉTODOS: se incluyeron a todos los pacientes que se presentaron en urgencias por sospecha de ETEV entre Febrero y Noviembre de 1999 y se obtuvieron muestras de sangre para medir el DD por ELISA rápido cuantitativo (mini-VIDAS). A todos los pacientes se les realizó ecografía de miembros inferiores y gammagrafía pulmonar de perfusión. La flebografía de miembros inferiores y la arteriografía pulmonar se realizaron cuando fue necesario para alcanzar un diagnóstico definitivo. Se calculó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo para el DD. El punto de corte se estableció en 500 ngr/mL.

RESULTADOS: se incluyeron 100 pacientes: 44 hombres y 56 mujeres. La edad media fue de 59±14 años. La sensibilidad y el valor predictivo negativo del DD por ELISA fueron del 100%, mientras que la especificidad fue del 33% y el valor predictivo positivo fue del 27%.

CONCLUSIONES: la determinación de DD por mini-VIDAS es un método fiable para descartar el diagnóstico de ETEV aguda en pacientes ambulatorios, por lo que debería ser incluido en algoritmos diagnósticos.

Palabras clave: Embolismo pulmonar, Trombosis venosa profunda, Dímero-D.

D-DIMER AND VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE. COULD IT CONTRIBUTE TO DIAGNOSIS?

ABSTRACT

OBJECTIVES. This study aims to evaluate the role of D-dimer (DD) measured by means of a rapid quantitative assay in the diagnosis of Venous Thromboembolic Disease (VTED).

METHODS. One hundred consecutive outpatients who presented at the Emergency Room with a suspected VTED between February and November 1999 were studied in order to either confirm or rule out this diagnosis. In the first visit blood samples were obtained to measure D-dimer by means of a rapid quantitative enzyme linked immunosorbent assay (ELISA: mini-VIDAS). All the patients were studied with venous compression ultrasonography of the lower limbs and lung perfusion gammagraphy. Contrast venography of the lower limbs and pulmonary arteriography were performed when necessary to achieve a diagnosis. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated for DD in the diagnosis of VTED. Cut-off value was set at 500 ngr/mL.

RESULTS. A hundred patients were included: 44 male and 56 female. Mean age was: 58.75 ± 14.5. ELISA DD sensitivity and negative predictive value were 100%, whereas specificity was 33% and positive predictive value was 27%.

CONCLUSIONS. The determination of DD by means of mini-VIDAS technique is an accurate method to rule out the diagnosis of acute VTED in outpatients that should be included in diagnostic algorithms.

Key words: Pulmonary embolism, Deep venous thrombosis, D-dimer.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una enfermedad compleja que comprende dos entidades clínicas, la trombosis venosa profunda de miembros inferiores (TVP) y su complicación más temida el embolismo pulmonar (EP). Ambas entidades se caracterizan por una amplia expresión clínica y por la inespecificidad de sus síntomas y signos[1]. A esto se le une que las pruebas de fácil acceso en la mayoría de los servicios de urgencias no aportan una certeza al diagnóstico (radiografías de tórax, EKG, gasometría arterial).

Recibido: 15 de febrero de 2004. Aceptado: 5 de julio de 2004.

Correspondencia:
José Luis López-Campos Bodineau
Avda. Reina Mercedes, 35 – 6ºD
41012 Sevilla
Teléfono y fax: +34 956002921
lcampos@neumosur.net

Para el diagnóstico de seguridad de ambas entidades necesitamos pruebas vasculares de imagen[2, 3, 4], la flebografía de miembros inferiores en las TVP y la arteriografía pulmonar en los EP, aunque recientemente el TAC helicoidal con contraste se nos presente como una opción cada vez más valida. Sin embargo, estas pruebas son invasivas y caras y no son accesibles en todos los niveles asistenciales[5, 6, 7]. Si tuviéramos que practicar alguna de estas pruebas a todas las sospechas clínicas de TVP o de EP, especialmente en las de baja probabilidad clínica[8], para descartar o confirmar un diagnóstico, incurriríamos en un gasto excesivo de recursos y en una mala práctica médica sometiendo al paciente a exámenes innecesarios.

Los algoritmos diagnósticos, estrategias y guías han querido abordar este problema en la ETV. En un algoritmo diagnóstico ideal la primera prueba a realizar en un paciente con sospecha de ETV sería un test con gran sensibilidad a expensas de una especificidad no tan brillante. En un segundo plano se realizarían pruebas más específicas que sensibles. De esta combinación de pruebas sensibles pero no específicas y de pruebas específicas pero no sensibles se obtendría la rentabilidad clínica del algoritmo [9].

El dímero D (DD) es un producto de la degradación de la fibrina que se ha demostrado que está elevado en pacientes con ETV y en otras condiciones patológicas: cardiopatía isquémica, procesos infecciosos, neoplasias, traumatismos y estados posquirúrgicos[10]. Desde un principio se confió en el papel del DD como el test que diagnosticaría a los pacientes de ETV desde Urgencias. Posteriormente se descubrió que el papel del dímero era muy diferente dependiendo del método de medición. El método ELISA parecía más fiable que el látex, pero la técnica era más costosa y menos rápida[11]. Con este trabajo nos propusimos utilizar la determinación de DD por método ELISA rápido cuantitativo en nuestros pacientes con ETV para determinar su sensibilidad. Este fue uno de los trabajos iniciales que fundamentó el desarrollo de nuestro algoritmo diagnóstico para el manejo de pacientes ambulatorios con TVP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño. Estudio observacional prospectivo en el que se estudiaron a todos los pacientes que acudieron a urgencias por una sospecha de ETV, bien como expresión de TVP o bien como EP, entre Febrero y Noviembre de 1999. La sospecha clínica se establecía a juicio del médico responsable de urgencias según los síntomas y signos que presentaba el paciente. En todos los casos se extrajeron en esta primera consulta médica muestras sanguíneas destinadas a la determinación de DD. El seguimiento de los pacientes se realizó en la planta de hospitalización o en consultas externas de Neumología dependiendo de su expresión clínica.

Para llegar a un diagnóstico definitivo, todos los pacientes se estudiaron mediante gammagrafía de perfusión pulmonar y ecografía de miembros inferiores. En los casos en los que el diagnóstico no pudo ser posible se recurrió a la flebografía de miembros inferiores y a la arteriografía pulmonar para confirmarlo o excluirlo.

Medición del dímero-D. Las muestras sanguíneas eran obtenidas por punción de una vena periférica e introducidas en un tubo Vacutainer con citrato sódico. Tras centrifugación a 3000 G durante 15 minutos, se alicuotaba el sobrenadante y se procedía a la medición de DD. En algunos pacientes, aquellos que acudían a urgencias en horario de 15,00 a 8,30 h o en días festivos se procedía a la congelación de la muestra tras la centrifugación a –70ºC, para proceder a la determinación del dímero D en un plazo no superior a las 48-53 horas. El test usado para medir el DD fue el mini-Vidas de BioMérieux (Marcy L´Etoile, France). El método se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El punto de corte se estableció en 500 ngr/mL[10].

Análisis estadístico. Para describir la distribución de las variables, se emplearon las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, mientras que para la cuantitativas se utilizó el binomio media y desviación estándar. La validez diagnóstica se expresó como sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos. Además, se calcularon como los cocientes de probabilidad para un resultado positivo y negativo. El test de Mann-Whitney se usó para comparar los niveles de DD entre grupos. El valor de p se consideró significativo cuando era menor de 0,05.

RESULTADOS

El grupo inicial estaba compuesto por 143 pacientes. En 35 no se pudo obtener una determinación de DD por errores de coordinación entre los servicios de urgencias y el de neumología. En ocho pacientes no se obtuvo un diagnóstico definitivo seguro por no poderse llevar a cabo las técnicas diagnósticas necesarias por diversos motivos, como limitación física o comorbilidad importante del paciente. En el grupo final contamos con 100 pacientes para el análisis, 56 mujeres y 44 hombres, con edades comprendidas entre 22 y 87 (59±14) años.

Se confirmó el diagnóstico de ETV en 20 pacientes (6 EP y 14 TVP) y en 80 pacientes se descartó. Para el diagnóstico de ETV se emplearon técnicas no invasivas, salvo en dos casos que requirieron una flebografía. Ninguna arteriografía fue necesaria. Los principales diagnósticos alternativos se muestran en la tabla 1. El resto de los 38 diagnósticos del grupo de miscelánea fueron diferentes cuadros como bursitis, ciática, dermatitis, edema postraumático, erisipela, eritema nodoso, fallo

ventricular izquierdo, isquemia arterial, linfedema y tendinitis.

El DD era significativamente más alto ($p<0.0005$) en los pacientes con diagnóstico de ETV (3629 ± 3300 ngr/mL) que en aquellos en los cuales se descartó la ETV (1041 ± 1255 ngr/mL), como se expresa en la figura 1. Los niveles de DD según el diagnóstico final permitieron calcular la validez diagnóstica del DD que aparece resumida en la tabla 2. El cociente de probabilidad para un resultado positivo fue de 1,49, mientras que para un resultado negativo fue 0.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos querido estudiar el papel del DD medido mediante un ELISA rápido (mini-VIDAS) en pacientes ambulatorios con sospecha de ETV, como paso inicial para posteriormente desarrollar una estrategia ambulatoria diagnóstica y de tratamiento domiciliario. Las expectativas que se han tenido de la utilidad del DD en la ETV estaban centradas en su alto valor predictivo negativo. El DD podría ser considerado como el primer test objetivo que, unido a la valoración clínica, determinara a que pacientes habría que realizar pruebas de diagnóstico por imagen. Sin embargo, la selección de pacientes según el DD depende en gran medida de la técnica empleada para su determinación. Se han estudiado diversas técnicas en el diagnóstico de la ETV, siendo la técnica ELISA la que obtiene mayor sensibilidad. Esta técnica, habitualmente larga y costosa, está actualmente disponible en un test rápido y cuantitativo, el cual podemos obtener resultados en menos de una hora[12]. Otros dos métodos que también han sido evaluados son los de aglutinación por látex en sangre y en plasma [13, 14]. Estos métodos son menos sensibles que el ELISA pero más específicos y tienen la ventaja de ser más simples de realizar y menos caros.

Algunos autores piensan que asumir un 100% de sensibilidad en el test ELISA Vidas-BioMérieux podría ser peligroso porque pocos tests presentan tal sensibilidad permanentemente. Sin embargo, no podemos menos que sumarnos a los trabajos que publicaron las excelentes cotas en sensibilidad alcanzadas con este método [9, 10, 15]. Estos datos publicados revelan una sensibilidad y especificidad del método Vidas del 97,3% y 42,6% respectivamente; del 85% y 75% para el SimpliRED (látex) y del 87 y 71% para el ILtest.

Por otro lado, el cociente de probabilidad encontrado para un resultado positivo no cambia significativamente la probabilidad pre-test. Sin embargo, el cociente de probabilidad para un resultado negativo haría una probabilidad post-test extremadamente baja y por lo tanto el diagnóstico de ETV sería muy improbable. Estos datos nos hacen pensar que el DD evaluado es una buena herramienta para excluir ETV con un punto de corte de 500 ngr/mL. Por tanto, ante un paciente con baja sospecha clínica[8] y dímero D (ELISA rápido) < 500 ngr/mL, parece razonable excluir ETV.

A la hora de utilizar esta técnica e interpretar sus resultados es importante tener en cuenta que el valor predictivo negativo del DD se modifica dependiendo de su sensibilidad y de la prevalencia de la ETV en la población estudiada. En los enfermos hospitalizados por diversas causas, no extrañaría el número elevado de falsos positivos utilizando un método ELISA, por lo que tests más específicos que el ELISA llegarían a un alto valor predictivo negativo. De hecho, se ha demostrado que el valor predictivo negativo de un DD varía dependiendo de la probabilidad clínica, o dicho de otro modo, de la prevalencia de la enfermedad [14]. En nuestra serie eran todos los pacientes ambulatorios que acudían a Urgencias por sospecha de TVP y/o EP, población en la que interesa un test más sensible que específico, que resulte en un valor predictivo negativo cercano al 100%.

La elección del test del DD para ser incorporado a nuestras herramientas diagnósticas es muy importante siempre que se tengan en cuenta todos los aspectos comentados. Posteriormente, tendríamos que evaluar su sensibilidad y especificidad en nuestros pacientes y reflexionar cual sería el lugar que ocuparía en nuestro algoritmo diagnóstico.

TABLA 1
DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Diagnósticos	**Casos**
Quiste de Baker	11
Flebitis superficial	11
Artritis	9
Edemas de miembros inferiores durante el embarazo	5
Hematoma	2
Traumatismo muscular	2
Miscelánea	38
Total	80

TABLA 2
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL DÍMERO-D.

Parámetro	**Valor**	**Intervalo confianza 95%**
Sensibilidad	100%	100% – 100%
Especificidad	33,75%	15,21% – 52,29%
Valor predictivo positivo	27,4%	9,92% – 44,88%
Valor predictivo negativo	100%	100% – 100%

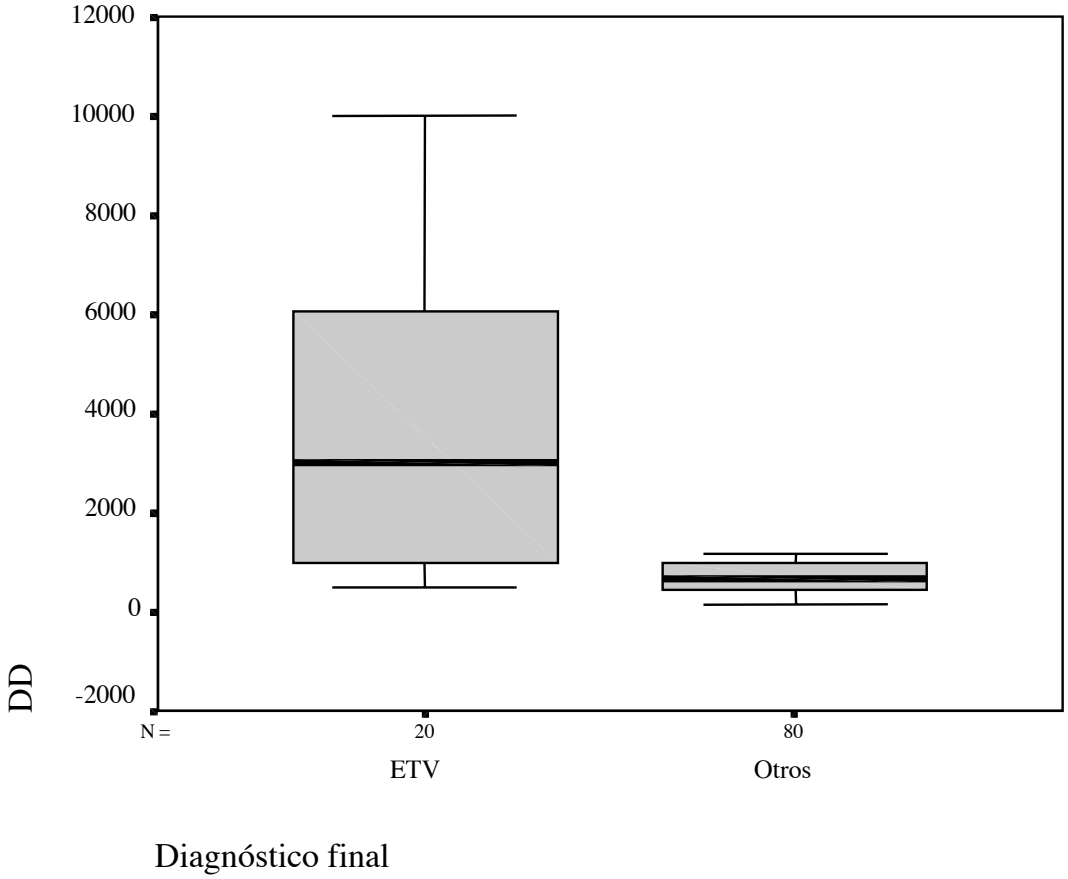

Fig. 1. Valores de DD según diagnósticos

BIBLIOGRAFÍA

1. Hyers TM. Venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1-14.
2. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1043-1066.
3. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996; 335: 1816-1828.
4. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. Circulation 1996; 93: 2212-2245.
5. Redman HC. Deep venous thrombosis: is contrast venography still the "gold standard"? Radiology 1988; 168: 277-278.
6. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 1992; 85: 462-468.
7. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, Newman GE, Suhocki PV, Payne CS, et al. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1,434 patients. Radiology 1996; 198: 61-65.
8. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-1798.
9. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. Arch Inter Med 1996; 156: 531-536.
10. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. Thromb Haemost 1994; 71: 1-6.
11. De Moerloose P, Minazio P, Reber G, Perrier A, Bounameaux H. D-dimer determination to exclude pulmonary embolism: a two-step approach using latex assay as a screening tool. Thromb Haemost 1994; 72: 89-91.
12. Freyburger G, Trillaud H, Labrouche S, Gauthier P, Javorschi S, Grenier N. Rapid ELISA D-dimer testing in the exclusion of venous thromboembolism in hospitalized patients. Clin Appl Thrombosis Haemostasis 2000; 6: 77-81.
13. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, O´Rourke K, Keeny M, Kearon C. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboemblism. Br J Haematol 2001; 115: 140-144.
14. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson DR, Crowther M, Weitz JL. Sensitivity and specificity of a D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129: 1006-1011.
15. 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: 412-416.