

Original

Sensibilidad y valor predictivo negativo del dímero-D en enfermos con enfermedad tromboembólica venosa

A. Ramos, M.^a C. Montero, R. Luna, J. Yagüe, M.^a J. García, H. Bañas¹SERVICIO DE MEDICINA INTERNA III Y HEMATOLOGÍA¹. HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA PUERTA DE HIERRO. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

RESUMEN

Objetivo: Conocer la sensibilidad y el valor predictivo negativo de una nueva técnica de látex para la determinación de niveles de dímero-D (D-D) en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). **Métodos:** Análisis retrospectivo de enfermos con ETEV en quienes se determinó la concentración plasmática de D-D mediante STA-LIATEST dímero-D (Boehringer Mannheim). **Resultados:** Diecinueve pacientes presentaron tromboembolismo pulmonar (TEP), catorce enfermos tuvieron trombosis venosa profunda (TVP) y en 6 individuos se objetivaron TVP y TEP. Todos los pacientes tuvieron unos niveles de D-D superiores a 0,4 µg/ml. El valor medio fue de $11,3 \pm 11,1$ µg/l (rango: 1-59,9 µg/ml). Los pacientes que padecían neoplasias malignas (n=8) presentaron concentraciones de dímero-D ($16,8 \pm 8,3$ µg/ml) superiores a los del resto de pacientes ($9,9 \pm 11,4$ µg/ml; $p < 0,05$). Así mismo, los pacientes que habían sufrido un traumatismo en los 2 meses previos tuvieron un dímero-D ($4,8 \pm 3,5$ µg/ml) que fue inferior al del resto de pacientes estudiados ($12 \pm 11,4$ µg/ml; $p < 0,05$). **Conclusiones:** La sensibilidad y el valor predictivo negativo de la STA-LIATEST dímero-D fue del 100% en nuestro medio.

Palabras Clave: Embolismo pulmonar. Dímero-D.

ABSTRACT

Sensitivity and negative predictive value of D-dimer in patients with venous thromboembolic disease

Objective: To establish the sensitivity and negative predictive value of a new latex agglutination technique for the determination of D-dimer (D-D) levels in patients with venous thromboembolic disease (VTED). **Methods:** A retrospective analysis was carried out in patients with VTED whose plasma D-D concentration was determined using the D-dimer STA-LIATEST (Boehringer Mannheim). **Results:** Nineteen patients presented pulmonary thromboembolism (PTE) and 14 had deep vein thrombosis (DVT), while 6 patients were found to have both PTE and DVT. All the patients had D-D levels of over 0,4 µg/ml. The mean value was 11.3 ± 11.1 µg/ml (range: 1 to 59.9 µg/ml). The patients with malignant neoplasms (n=8) presented significantly higher D-D concentrations (16.8 ± 8.3 µg/ml) than the remainder of the series (9.9 ± 11.4 µg/ml; $p < 0.05$). In contrast, those who had been injured within the preceding two months showed lower D-D levels (4.8 ± 3.5 µg/ml) than the rest of the patients studied (12 ± 11.4 µg/ml; $p < 0.05$). **Conclusions:** The sensitivity and negative predictive value of the D-dimer STA-LIATEST were 100% in our series.

Key Words: Pulmonary embolism. D-dimer.

INTRODUCCIÓN

La posible existencia de trombosis venosa profunda (TVP) o de tromboembolismo pulmonar (TEP) se plantea con mucha frecuencia en enfermos atendidos en los Servicios de Urgencias. La sospecha y posterior confirmación de estos padecimientos, que son expresiones distintas de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), requieren que el médico conozca adecuadamente las peculiaridades de esta entidad y sus métodos diagnósticos.

La presentación clínica de los pacientes con TEP no es lo suficientemente específica como para que el diagnóstico pueda establecerse en base a los síntomas¹. Este hecho condiciona que, hasta en un 70%, la existencia de esta enfermedad no sea sospechada *antemortem*². Por otra parte, sólo el 41% de los pacientes con TEP tienen una gammagrafía de ventilación-perfusión de alta probabilidad de TEP, que permite confirmar el diagnóstico³. En muchas ocasiones debemos recurrir a otras exploraciones como la ecocardiografía y el eco-Doppler de miem-

Correspondencia: Antonio Ramos Martínez. Medicina Interna III. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres Nº 4. 28034 Madrid.**Fecha de recepción:** 3-1-2000
Fecha de aceptación: 31-1-2000



TABLA 1. Características de los pacientes incluidos en este trabajo y de un conjunto de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa atendidos en el hospital durante el año anterior

	Pacientes estudiados (n = 39)	Pacientes no estudiados (n = 96)
Edad (años)	72 ± 6	69 ± 17
Sexo femenino	19 (48)	51 (53)
Antecedentes de TEP	3 (8)	7 (7)
Antecedentes de TVP	7 (18)	11 (11)
Neoplasia	8 (21)	16 (17)
Cirugía	5 (13)	18 (19)
Traumatismo	4 (10)	19 (20)
Exitus	3 (8)	6 (6)

La edad se ha expresado con la media y desviación estándar. Entre paréntesis se expresa el porcentaje. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos

bros inferiores para poder acercarnos al posible diagnóstico, que se confirma o descarta definitivamente con la arteriografía pulmonar o la tomografía computarizada (TC) helicoidal⁴.

La concentración plasmática del dímero-D (D-D), un producto de la degradación de la fibrina, está elevada en la mayoría de pacientes con ETEV⁵. En consonancia con este hecho, varios estudios han demostrado que el hallazgo de una concentración plasmática de D-D normal, empleando la técnica de ELISA, permite excluir la existencia de TEP⁶⁻⁹. Esta circunstancia también ha sido demostrado en la población geriátrica, en quienes se plantea con mucha frecuencia esta posibilidad diagnóstica¹⁰. Los requerimientos de esta técnica, en lo referente a tiempo de ejecución y experiencia en la interpretación, condicionan que no esté disponible en algunos hospitales permanentemente¹¹. Por otra parte, también conviene destacar que los trabajos basados en la determinación del D-D por la técnica de látex realizados en los últimos años habían mostrado una sensibilidad inaceptablemente baja, que condicionaban su escasa utilidad como prueba tamiz¹².

El objetivo de este trabajo fue conocer la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la determinación del D-D empleando una nueva técnica de látex, disponible durante las 24 horas del día, y que ha mostrado una sensibilidad muy alta en investigaciones realizadas en otros países^{13,14}.

MÉTODOS

El estudio se realizó en la Clínica Puerta de Hierro, un hospital terciario de 500 camas que atiende a una población de 400.000 personas. Se estudió, retrospectivamente, la documentación de los pacientes que ingresaron desde el Servicio

de Urgencias por presentar ETEV (TVP y/o TEP) de menos de 1 semana de evolución a los que se determinó los niveles plasmáticos de D-D. El período de estudio comprendió desde enero hasta septiembre del año 1999. Debido a que no existía un protocolo establecido sobre la obtención de D-D en pacientes con sospecha de ETEV, sólo al 40 % de los pacientes se les realizó esta prueba. Para conocer si los pacientes estudiados (n=39) eran representativos del conjunto de los pacientes ingresados en nuestro hospital por ETEV, se efectuó una comparación de las características de los pacientes incluidos en el estudio con una cohorte de 96 pacientes ingresados por ETEV en nuestra institución durante el año precedente (1998). No hubo diferencias significativas en lo referente a edad, sexo y antecedentes patológicos predisponentes de ETEV entre los 2 grupos (Tabla 1).

Se consideró que un paciente presentaba TEP si tenía una gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) de alta probabilidad (n=22) o una arteriografía con signos de TEP (n=3)¹. La probabilidad asignada a los distintos resultados de la gammagrafía de V/Q fue la considerada en el estudio PIOPED³. El diagnóstico de TVP se basó en la existencia en las extremidades de algún signo clínico sugestivo de TVP como calor, rubor, edema o signo de Homans junto a signos de TVP en la ecografía-doppler de las extremidades superiores o inferiores. La técnica del D-D fue realizada por técnicos de laboratorio bajo la supervisión de un hematólogo, quienes desconocían las características clínicas de los pacientes. La técnica utilizada (STA-LIATEST dímero-D, Boehringer Mannheim) está basada en el grado de turbidez del plasma tras la adición de micropartículas de látex unidas a anticuerpos monoclonales anti-dímero-D¹⁵. Se consideró positiva una concentración de D-D superior a 0,4 µg/ml.

TABLA 2. Concentración del dímero-D plasmático (µg/ml) en pacientes con determinados factores de riesgo

	Pacientes con factor de riesgo		Pacientes sin factor de riesgo (n = 96)	
Neoplasia	(n = 8)	17 ± 8	10 ± 8	p<0,05
Traumatismo	(n = 4)	5 ± 3	12 ± 11	p<0,05
Cirugía	(n = 5)	14 ± 5	11 ± 11	NS

El número de pacientes con cada factor de riesgo se ha expresado entre paréntesis. La cirugía y el traumatismo se refieren a los 2 meses previos. NS: no significativo

Se recogieron retrospectivamente un conjunto de variables clínicas como edad, sexo, antecedentes de TEP o TVP en los últimos 10 años, antecedente de cirugía o traumatismo en los 2 meses previos, presencia de neoplasia, embarazo, tratamiento estrogénico, estudio de coagulación, recuento de plaquetas, D-D, mortalidad y mortalidad atribuible a la ETEV.

Para comparar valores cualitativos se empleó el test de la Chi-cuadrado. Las variables cuantitativas fueron evaluadas mediante el test de ANOVA y de Kruskal-Wallis al tratarse, en todos los casos, de comparaciones entre 2 grupos.

RESULTADOS

En 19 pacientes se evidenció la existencia de TEP, en 14 se demostró TVP y en seis se objetivó la presencia de TVP y TEP. La edad media de los 39 pacientes estudiados fue de 72 ± 16 años. Veinte pacientes (51%) eran varones y 19 (49%) eran mujeres. Ocho pacientes padecían neoplasias (21%), cinco habían sido sometidos a cirugía durante los 2 meses precedentes (13%) y cuatro enfermos habían sufrido un traumatismo previo (10%). Un paciente presentaba déficit de proteína C y 2 enfermos Factor V de Leiden. No hubo casos de pacientes embarazadas y sólo una paciente recibía tratamiento estrogénico sustitutivo. Veinticinco pacientes padecieron TEP, de los que tres fallecieron durante el ingreso (12%). El TEP fue la causa de fallecimiento en 2 enfermos.

El D-D estaba elevado en todos los pacientes estudiados y su valor medio fue de 11,3 ± 11,1 µg/l (rango: 1-59,9 µg/ml). Por tanto la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la prueba fueron del 100% en la muestra estudiada.

Los pacientes con edad igual o superior a 75 años presentaron unos niveles de D-D (9,3 ± 8,2 µg/ml) más bajos que los pacientes más jóvenes (13,6 ± 13,5 µg/ml). Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Los pacientes que padecían neoplasias malignas presentaron concentraciones de D-D superiores que en el resto de pacientes (p < 0,05, tabla 2). Los pacientes que habían sufrido un traumatismo en los 2 meses previos tuvieron una concentración de D-D inferior a la del resto de pacientes estudiados (p < 0,05, Tabla 2)

Los pacientes en los que sólo se demostró TVP tuvieron una concentración de D-D de 13,4 ± 16,1 µg/ml y la de pacientes con TEP exclusivamente fue de 9,6 ± 8 µg/ml (p > 0,05).

DISCUSIÓN

El resultado más destacable de esta serie es que todos los pacientes con ETEV tuvieron una concentración plasmática de D-D elevada. Este resultado confiere a esta técnica una sensibilidad y valor predictivo negativo muy alto, que fue del 100% en la muestra estudiada. Otra virtud de esta prueba es la posibilidad de ser realizada a lo largo de toda la jornada por ser una técnica sencilla y rápida en su ejecución¹³. Su principal utilidad, por tanto, es la de poder descartar, con un alto nivel de seguridad, la existencia de TVP o TEP en nuestros enfermos. Esta técnica supone un avance considerable sobre la determinación de D-D mediante la técnica de ELISA, dado que la lentitud y laboriosidad de ésta la convertían en una prueba inaccesible para la mayoría de los enfermos atendidos en los Servicios de Urgencias¹⁶.

Los trabajos sobre la técnica de látex realizados a principios de la década de los 90 demostraron una sensibilidad demasiado baja (hasta de un 67%) para una prueba tamiz de la ETEV¹¹. Cuando se revisaron estos trabajos se observó, sin embargo, que algunos estudios estaban basados en técnicas diagnósticas indirectas, lo que pudo condicionar la obtención una sensibilidad inapropiadamente baja¹².



Aunque en nuestro trabajo no hemos incluido pacientes sin ETEV, ha sido descrito que muchos pacientes que no padecen esta enfermedad presentan concentraciones plasmáticas elevadas de D-D¹⁷. Este hecho, sin duda, constituye el principal inconveniente de esta prueba¹¹. Es bien conocido que circunstancias como la coagulación intravascular diseminada, embarazo, infección, enfermedad hepática, cirugía, traumatismo, trombosis arteriales o neoplasias pueden acompañarse de concentraciones plasmáticas elevadas de D-D y constituir falsos positivos^{17,18}. Lamentablemente, la proporción de enfermos atendidos en los Servicios de Urgencias con concentraciones plasmáticas de D-D normales se sitúa entre el 15 y el 30%^{19,20}. Esto limita el número de enfermos en quienes podemos eludir la realización de exploraciones adicionales como la gammagrafía de ventilación-perfusión, eco-Doppler, ecocardiograma o arteriografía pulmonar, entre otras, merced a unos niveles normales de D-D en plasma que descarten la ETEV.

Otros autores han encontrado resultados semejantes a los nuestros utilizando la misma^{8,13,21} o diferente técnica de látex^{11,14,21}. No obstante, y dada la potencial gravedad de estos pacientes, es recomendable que cada institución compruebe la rentabilidad diagnóstica de esta prueba en su medio.

Aunque en nuestro estudio la sensibilidad de la prueba fue del 100%, y, por tanto, la posibilidad de ETEV en un enfermo con niveles de D-D normales es altamente improbable, ante un cuadro clínico muy sugestivo de TEP o TVP, deberían realizarse las exploraciones complementarias pertinentes para descartarlas. Y en este contexto, queremos subrayar el hecho de que la sensibilidad de esta prueba disminuye lenta y progresivamente al alejarnos en el tiempo del inicio de la enfermedad. Así, ante un enfermo cuya sintomatología esté presente durante más de una semana no se debería descartar ETEV ante un D-D normal²⁰. También se ha especulado con la posibilidad de que esta prueba también pudiera ser negativa si el paciente acude al hospital sólo unos minutos después del inicio de los síntomas⁸. No obstante, no hay estudios que hayan analizado la utilidad de repetir su determinación a lo largo de la estancia del enfermo en el hospital¹¹.

Ya se ha señalado que una de las limitaciones de nuestro trabajo es el no haber estudiado pacientes sin ETEV. No obstante, este hecho no afecta al cálculo del valor predictivo negativo ni de la sensibilidad debido a que todos los pacientes presentaron un D-D elevado. Obviamente, no podemos calcu-

lar la especificidad ni el valor predictivo positivo en nuestros enfermos, y suponemos que es bajo debido a la gran cantidad de circunstancias clínicas distintas de la ETEV que puede elevar el D-D plasmático, tal y como ha sido puesto de manifiesto por otros autores^{11,17,18}.

Entre las estrategias diagnósticas que complementan a la determinación de D-D destaca la de Egermayer et al²², que encontraron un valor predictivo negativo de la concentración del D-D menor de 0,5 µg/ml del 99% y de la pO₂ mayor o igual a 80 mm de Hg del 97%. Combinando ambas pruebas consiguieron un valor predictivo negativo del 100%. Considerar la pO₂ puede ser de utilidad para descartar la existencia de ETEV con mayor seguridad²². Los autores argumentaron que si se hubiese utilizado este protocolo diagnóstico se podrían haber evitado la realización del 50% de las gammagrafías de perfusión-ventilación.

Algunos autores^{19,23} quieren establecer una pauta diagnóstica de la ETEV basada en varios escalones. El primero estaría constituido por la sintomatología y los signos exploratorios, donde también se incluirían las pruebas clínicas rutinarias como radiografía de tórax o el ECG. El segundo escalón sería la determinación del D-D, lo que permitiría rechazar la existencia de ETEV si sus niveles no estuvieran elevados. A continuación se situaría el eco-Doppler de miembros inferiores (que con frecuencia es positivo en enfermos con TEP en ausencia de signos clínicos de TVP)⁴. En el cuarto lugar tendríamos a la gammagrafía de ventilación-perfusión. Sólo una porción pequeña de casos (menos del 10%) necesitaría arteriografía pulmonar o flebografía radiológica para confirmar la existencia de ETEV^{19,23}.

Se ha especulado sobre una hipotética fibrinólisis más intensa en las arterias pulmonares que en las venas de los miembros inferiores en pacientes con ETEV²⁴; sin embargo nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en la concentración del D-D entre pacientes con TVP y pacientes en los que sólo se demostró TEP. No obstante, hay que señalar que con frecuencia existen trombos o émbolos cuya presencia no se investiga en profundidad por la ausencia de síntomas pertinentes⁵.

En resumen, consideramos que la determinación del D-D mediante esta técnica permite excluir la existencia de ETEV en un número considerable de pacientes atendidos en los Servicios de Urgencia y que, por tanto, se debería incluir en los protocolos diagnósticos de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Eng J Med* 1998;339:93-104.
- 2- Rosenow EC. Venous and pulmonary thromboembolism: an algorithmic approach to diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:45-9.
- 3- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-97.
- 4- Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treat-

ment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994;154:289-97.

5- 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 Intern Med* 1996;156:531-6.

6- Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of DE-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1-6.

7- Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, Donovan D, Panju A. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1679-84.

8- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337:196-200.

9- Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott CG, Haire WD, Toltzis R, Blacklow SC, et al. Quantitative D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819-22.

10- Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, Lafond P, Page Y, Venet C, et al. Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly

patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998;79:38-41.

11- Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Taylor TB, Johnson SM, et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445-9.

12- Lichey J, Reschowski I, Dissmann T, Priesnitz M, Hoffmann M, Panju A. D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1679-84.

13- Meyer G, Fisher AM, Colignon MA, Benazzouz A, Monge F, Sors H, et al. Diagnostic value of two rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism: comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:603-8.

14- Brenner B, Pery M, Lanir A, Jabereen A, Markel A, Kaftoni JK, et al. Application of a bedside whole blood D-dimer assay in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:219-22.

15- STA-LIATEST dímero-D. Cuaderno de instrucciones. Boehringer Mannheim S.A. 1997:1-17

16- de Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism *Thromb Haemost* 1996;75:11-3.

17- Whitaker A, Rowe E, Masci P, Gaffney P. Identification of D dimer-E

complex in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 1980;18:453-9.

18- Foti M, Gurewich V. Fibrin degradation products and impedance plethysmography. *Arch Intern Med* 1980;140:903-6.

19- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.

20- Lichey J, Reschowski I, Dissmann T, Priesnitz M, Hoffmann M, Lode H. Fibrin degradation product D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Klin Wochenschr* 1991;69:522-6.

21- 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 on patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995;91:2184-7.

22- Egermayer P, Town GI, Turner JG, Heaton DC, Mee AL, Beard EJ. Usefulness of D-dimer, blood gas, and respiratory rate measurements for excluding pulmonary embolism. *Thorax* 1998;53:830-4.

23- de Moerloose P, Michiels JJ, Bounameaux H. The place of D-dimer testing in an integrated approach of patients suspected of pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*, 1998;24:409-12.

24- Veinot JP, Ford SE, Price SE. Subacute cor pulmonale due to tumor embolization. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:131-4.