

EL DIMERO-D EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Francisco Rodríguez Panadero.

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

En el presente número de NEUMOSUR Jurado Gámez y colaboradores publican un trabajo sobre el interés del Dímero-D (DD) en el tromboembolismo pulmonar (TEP), y presentan los resultados de estudiar este parámetro en 37 pacientes atendidos en su hospital con aquel diagnóstico de sospecha. A la vista de la aceptable sensibilidad que encuentran en su estudio (85%), concluyen que el DD puede tener valor en aquellos casos en que la gammagrafía pulmonar de perfusión no es concluyente, y también en los que la sospecha clínica de TEP es muy alta. El punto central de su trabajo radica en el hecho de que hay muchos centros hospitalarios, tanto en nuestro país como en otros países, en los que no se dispone de las técnicas vasculares necesarias para una confirmación del TEP con total seguridad. Al tratarse de una entidad en la que se ha dicho que se puede producir un exceso de diagnóstico en más del 50% de las ocasiones, y también se puede infradiagnosticar en otro tanto, el planteamiento de Jurado Gámez y colaboradores es absolutamente coherente y oportuno, al intentar proveerse de una herramienta cómoda y rápida para hacer una clasificación inicial de los pacientes, y decidir cuales han de ser trasladados a otro centro hospitalario para realización de técnicas diagnósticas más agresivas. Por otro lado, en los últimos años se está registrando la tendencia de hacer un diagnóstico no invasivo del TEP, y esta tendencia conduce a subrayar todos los intentos encaminados a un diagnóstico más cómodo, rápido y - si es posible - barato.

El Dímero-D es un producto de degradación de la fibrina (no del fibrinógeno), y hasta la fecha es el más específico. En los últimos siete años han aparecido una serie de trabajos relacionándolo con el diagnóstico del TEP y de la trombosis venosa profunda (TVP), que a efectos prácticos requiere el mismo planteamiento: clínico que aquél, dada la frecuentísima concatenación de ambos procesos^(1,2,3,4). Las preguntas esenciales que cabe hacerse es si el DD es suficientemente fiable para el diagnóstico de trombosis venosa y/o TEP, y si se puede medir con la suficiente rapidez y comodidad como para ser útil en la práctica clínica. Intentaré responder por separado a estas dos preguntas:

La rentabilidad diagnóstica del Dímero-D viene dada por su capacidad de afirmar el diagnóstico de TEP y/o TVP cuando se encuentra elevado (valor predictivo positivo) y de excluir estas afecciones cuando sus valores están por debajo del límite normal (valor predictivo negativo).

El valor predictivo negativo del DD, que señalaría la fiabilidad de este test para descartar la existencia de una trombosis sin necesidad de practicar ulteriores estudios, parece razonablemente bueno en la mayoría de los estudios (por encima del 90%), aunque en la serie de Jurado Gámez y colaboradores es del 60%. Hay que hacer algunas matizaciones, ya que un DD normal (valores por debajo de 500 o incluso 300 µg/l, según los diferentes autores) se encuentra sólo en una proporción reducida de los pacientes en los que se sospecha clínicamente TEP y/o TVP^(5,6). Perrier y colaboradores afirman que un DD por debajo de 500 µg/l puede excluir con fiabilidad un TEP en aquellos pacientes en que la gammagrafía de perfusión pulmonar es sólo de baja o media probabilidad, y por el contrario defienden la necesidad de usar otras técnicas diagnósticas cuando el DD es baj o pero la gammagrafía pulmonar presenta alta probabilidad de TEP⁽⁷⁾.

El valor predictivo positivo del DD es lamentablemente bajo en la gran mayoría de los trabajos (24.7% en la serie de Ginsberg y colaboradores⁽⁵⁾, 30.4% en la de Goldhaber et al.⁽⁸⁾). En la serie de Jurado y cols. que se presenta en este número de NEUMOSUR alcanza un 85%, usando la técnica de aglutinación-látex para determinar

los niveles del DD, y más adelante nos ocuparemos de este aspecto técnico. La mayoría de los autores coinciden en que un DD alto (superior a 500 $\mu\text{g/l}$) obliga a realizar otras técnicas diagnósticas para confirmar o excluir el TEP y/o TVP.

El problema de los falsos positivos del Dímero-D radica en los defectos de las técnicas que se emplean para su determinación, y en que no mide directamente la presencia de una trombosis, sino la activación de la fibrinólisis tras haberse formado un coágulo. Esto conduciría hipotéticamente al resultado paradójico de que un DD muy elevado podría indicar de hecho no una grave trombosis, sino una muy efectiva fibrinólisis de coágulos previamente formados, y que ya están siendo resueltos. Por consiguiente, la presencia de niveles elevados de DD indica que se han formado coágulos, pero que en parte o totalmente están siendo eliminados por el sistema fibrinolítico endógeno. En la misma línea de pensamiento se encontraría la situación - meramente hipotética en la práctica clínica - de que un fracaso completo de la fibrinólisis endógena se presente con un Dímero-D igual a cero, sin que ello indicara en absoluto la ausencia de trombosis intravascular. Estos supuestos extremos nos ayudarán a comprender que no nos hallamos ante el parámetro ideal para detectar la existencia de una trombosis venosa profunda o un tromboembolismo pulmonar, y cómo sería deseable que la activación de la coagulación - o mejor la existencia de un desbalance entre coagulación y fibrinólisis fisiológica secundaria a ella - se pudiera detectar mediante algún parámetro bioquímico. Sin ser perfectos, sí que existen algunos otros tests que podrían resultar más orientadores que el simple DD para estudiar el problema que nos ocupa: la determinación por ELISA de los niveles del complejo trombina-antitrombina III (TAT) se ha mostrado muy sensible para detectar activaciones incluso discretas de la coagulación⁽⁹⁾, y más recientemente Kario y colaboradores han encontrado que la monitorización del cociente entre TAT y los complejos de plasminaantiplasmina (PAP) son de gran interés en el manejo clínico de la coagulación intravascular diseminada⁽¹⁰⁾. Nosotros mismos hemos utilizado el cociente entre TAT y Dímero-D para estudiar las modificaciones del balance entre coagulación y fibrinólisis en la cavidad pleural y en la sangre de pacientes sometidos a pleurodesis con talco, y este coeficiente se ha mostrado especialmente eficaz⁽¹¹⁾.

El uso del DD como herramienta diagnóstica no invasiva en el TEP y la trombosis venosa profunda parece ser más útil en pacientes que no se encontraban hospitalizados en el momento en que se presenta la sintomatología sugestiva de enfermedad tromboembólica. La peor rentabilidad diagnóstica del DD en pacientes hospitalizados por otra causa se debería al papel favorecedor de falsos positivos por parte de entidades como infecciones, neoplasias, afecciones coronarias o cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca o problemas reumáticos⁽¹²⁾. Para Bower y colaboradores, un DD por debajo de 250 $\mu\text{g/l}$ (medido por técnica de ELISA) en pacientes ambulatorios con sospecha de trombosis venosa profunda descartaría esta afección en el 99% de los casos⁽¹³⁾.

El Dímero-D es también particularmente útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento del TEP o la TVP mediante agentes fibrinolíticos, lo que permitiría el ajuste preciso de las dosis necesarias para obtener un efecto óptimo⁽¹⁴⁾.

Las discrepancias que se observan entre los valores predictivos positivo (bastante alto) y negativo (bastante bajo) obtenidos por Jurado y colaboradores y la mayoría de los que se encuentran en la bibliografía podrían deberse a la existencia de algún tipo de sesgo en su serie (que los propios autores apuntan en la discusión de su trabajo), y que estaría relacionado con la alta tasa de TEP confirmados - 73% - muchos de los cuales lo fueron exclusivamente por gammagrafía pulmonar de perfusión «de alta probabilidad». Otra posible fuente de discrepancia podría residir en la técnica de látex usada para la medida del Dímero-D. Van Beek y colaboradores compararon dos técnicas de látex y cuatro de ELISA para determinación del DD en 151 pacientes, y concluyeron que los métodos basados en la aglutinación por látex no eran fiables, e incluso observaron marcadas variaciones en las técnicas de ELISA⁽¹⁵⁾. Para Carter y colaboradores⁽⁴⁾ mejoraría suficientemente la técnica del látex si se pudiese aumentar su sensibilidad

intrínseca hasta hacerla capaz de medir valores de DD inferiores a 185 $\mu\text{g/l}$, lo que al parecer no se ha logrado aún. De Moerloose y colaboradores han publicado recientemente su punto de vista sobre el uso combinado de las técnicas de látex y ELISA en la aproximación diagnóstica a la enfermedad tromboembólica, después de haber estudiado a 334 pacientes⁽¹⁶⁾. Según sus conclusiones, se debe comprobar por técnica de ELISA la negatividad de un DD obtenido por látex (valores inferiores a 500 $\mu\text{g/l}$), antes de descartar la existencia de una enfermedad tromboembólica.

La gran ventaja de la técnica del látex es su rapidez, que posibilita su uso en salas de urgencia, y su mayor desventaja es la deficiente sensibilidad que muestra para detectar los valores bajos de DD. Recientemente se ha lanzado al mercado un kit de «micro-ELISA» para medir el Dímero-D, basado en una técnica de inmunofiltración y posterior tinción de los complejos DD-antiDD con oro coloidal⁽¹⁷⁾. Nosotros tenemos ya alguna experiencia con este nuevo método, que es capaz de detectar valores inferiores a 500 $\mu\text{g/l}$ y se puede realizar en menos de 10 minutos. Si esta técnica resulta validada por otros estudios, podremos probablemente disponer de una herramienta suficientemente fiable para la aproximación diagnóstica a la enfermedad tromboembólica de un modo rápido y no invasivo, siempre que por supuesto se tengan presentes todas las consideraciones que hemos hecho anteriormente.

BIBLIOGRAFIA

1. Heaton DC, Billings W, Hickton CM. Assessment of D dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1987; 110:588-591.
2. Bounameaux H, Schneider PA, Reber G, de Moerloose Ph, Krahenbuhl B. Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989;91:8285.
3. Heijboer H, Ginsberg JS, Miller HR, Lensing AWA, Colly LP, Wouterten Cate.I. The use of D-dimer test in combination with non-invasive testing versus serial non-invasive testing alone for the diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1992; 67: 510-513.
4. Carter CJ, Doyle DL, Dawson N, Fowler S, Devine DV. Investigations into the clinical utility of latex D-dimer in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 69:8-11.
5. Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, Donovan D, Panju A. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104:1679-1684.
6. Quinn RJ, Nour R, Butler SP, Glenn DW, Travers PL, Wellings G, Kwan YL. Pulmonary embolism in patients with intermediate probability lung scans: Diagnosis with Doppler venous US and D-dimer measurement. *Radiology* 1994; 190:509-511.
7. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Unger PF, Junod A. Contribution of D-dimer plasma measurement and lower-limb venous ultrasound to the diagnosis of pulmonary embolism: A decision analysis model. *Am Heart J* 1994; 127:624-635.
8. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, Haire WD, Toltzis R, Blacklow SC, Doolittle MH, Weinberg DS. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993; 270:2819-2822.
9. Pelzer H, Schwarz A, Heimbürger N. Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with enzyme-linked immunosorbent assay. *Thromb Haemost* 1988; 59:101-106.
10. Kario K, Matsuo T, Kodama K, Matsuo M, Yamamoto K, Kobayashi H. Imbalance between thrombin and plasmin activity in disseminated intravascular coagulation. Assessment by the Thrombin-Antithrombin-III complex/Plasmin-Alpha2-Antiplasmin complex ratio. *Haemostasis* 1992; 22:179186.

11. Rodriguez Panadero F, Segado A, Martin Juan J, Ayerbe R, Torres Garcia I, Castillo J. Failure of tale pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995. En prensa.
12. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux H. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993; 69:125-130.
13. Bower DJ, Kuno R, Thopu A, Cannella KS, Aguayo SM. Excluding acute deep venous thrombosis by measuring D-dimer levels: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149,4 (Part 2):A15.
14. Knecht MF, Heinrich F, Spanuth E. Evaluation of plasma D-dimer in the diagnosis and in the course of fibrinolytic therapy of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Res* 1992; 67:213-220.
15. Van Beck EJR, Van den Ende B, Berckmans RJ, Van der Heide YT, Brandjes DPM, Sturk A, ten Cate JW. A comparative analysis of D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1993; 70:408-413.
16. De Moerloose P, Minazio Ph, 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.
17. Gogstad GO, Dale S, Brosstad F, Brandsnes O, Holtlund J, Mork E, Gärtner E, Borch SM. Assay of D-dimer based on immunofiltration and staining with gold colloids. *Clin Chem* 1993; 39,10: 2070-2076.