

Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso

Use and limitations of D-dimer in the exclusion of venous thromboembolism

Duboscq C¹, Ceresetto JM¹, Martinuzzo M², Bottaro F³, Ramos G⁴, Echenagucia M⁵, Saavedra J⁶, Gálvez KM⁷, Garzón A⁸, Díaz L⁹, Sua LF¹⁰

EN REPRESENTACIÓN DEL COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR DE LATINOAMERICA (SAC -LATAM) DE INSTRUMENTATION LABORATORY (COMPAÑÍA WERFEN).

¹Servicio de Hematología. Hospital Británico de Bs As Argentina;

²Laboratorio central del Hospital Italiano de Buenos Aires.

³Servicio de Hematología Hospital Italiano de Buenos Aires;

⁴Servicio de Emergencia; Hospital Británico de Bs As Argentina;

⁵Laboratorio de Referencia en Hemostasia y Hematología H&Hlab, Bogotá Colombia;

⁶Laboratorio de Hemostasia y Trombosis del Banco Municipal de Sangre, Caracas, Venezuela;

⁷Servicio de Urgencias; Hospital General Regional No 200 del Instituto Mexicano del Seguro Social Estado de México;

⁸Hematólogo, Unidad de Cancerología; Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia;

⁹Departamento Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Colombia;

¹⁰Cátedra de Hematología, Unidad de Hemostasis y Trombosis UdelaR Uruguay;

¹¹Laboratorio de Hematología Especial y Hemostasia. Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio. Fundación Valle del Lili. Cali. Colombia.

cduboscq58@hotmail.com

Fecha recepción: 20/02/2018

Fecha aprobación: 04/04/2018



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 1: 55-65
Enero - Abril 2018

Palabras claves: dímero D, tromboembolismo venoso, exclusión, guías.

Keywords: D dimer, venous thromboembolism, exclusion, guidelines.

Resumen

El dímero D es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Hace un tiempo que se ha demostrado la utilidad de la medición de dímero D como valor predictivo negativo en la exclusión de la enfermedad tromboembólica en pacientes con *pre-test* clínico bajo o moderado. Sin embargo, la aparición de nuevas metodologías, que expresan los resultados en diferentes unidades y que tienen distinto grado de aprobación para su utilización en el algorit-

mo de exclusión de la enfermedad tromboembólica, ha generado cierto grado de confusión. El objetivo de esta revisión es recopilar y difundir las recomendaciones de las distintas guías internacionales sobre la utilización del dímero D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. Se discuten los diferentes grados de aprobación de la Food and Drug Administration para los métodos de laboratorio (ayuda en el diagnóstico vs exclusión), las

unidades en que se deben expresar los resultados, qué información debe figurar cuando se informa un resultado de dímero D, cómo establecer los puntos

de corte de los distintos métodos y en qué pacientes puede utilizarse el ensayo de dímero D para excluir enfermedad tromboembólica.

Abstract

D-dimer is a marker of thrombin and plasmin generation. The usefulness of D-dimer measurement as a negative predictive value in the exclusion of thromboembolic disease in patients with low or moderate clinical pretest has been demonstrated for some time. However, the appearance of new methodologies, which express the results in different units and have a different degree of approval for use in thromboembolic disease, exclusion algorithm has generated a degree of confusion. The objective of this review is to compile and disseminate the

recommendations of the different international guidelines on the use of D-dimer in the diagnosis of thromboembolic disease. The different degrees of approval of the Food and Drug Administration are discussed for the laboratory methods (help in the diagnosis vs. exclusion), the units in which the results should be expressed, what information should be included when a D-dimer result is reported, how to establish the cut-off points of the different methods and in which patients the D-dimer assay can be used to exclude thromboembolic disease.

Introducción

El dímero D (DD) es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Su vida media está entre 6 a 8 horas. Lo que se mide en un ensayo de DD no es una molécula única, sino un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados por acción del FXIIIa y calcio iónico. En una primera etapa la trombina, generada durante la activación del sistema de coagulación, convierte

el fibrinógeno a fibrina no entrecruzada y activa al FXIII. En una segunda etapa, el FXIIIa entrecruza covalentemente los fragmentos D con otros fragmentos D de los monómeros de fibrina adyacentes (lo que origina la fibrina entrecruzada); por último la plasmina (formada en la superficie de la fibrina por activación del plasminógeno) degrada la fibrina en sitios específicos generando los fragmentos DD, DDE, EDDE y DE (Figura 1)⁽¹⁻⁴⁾.

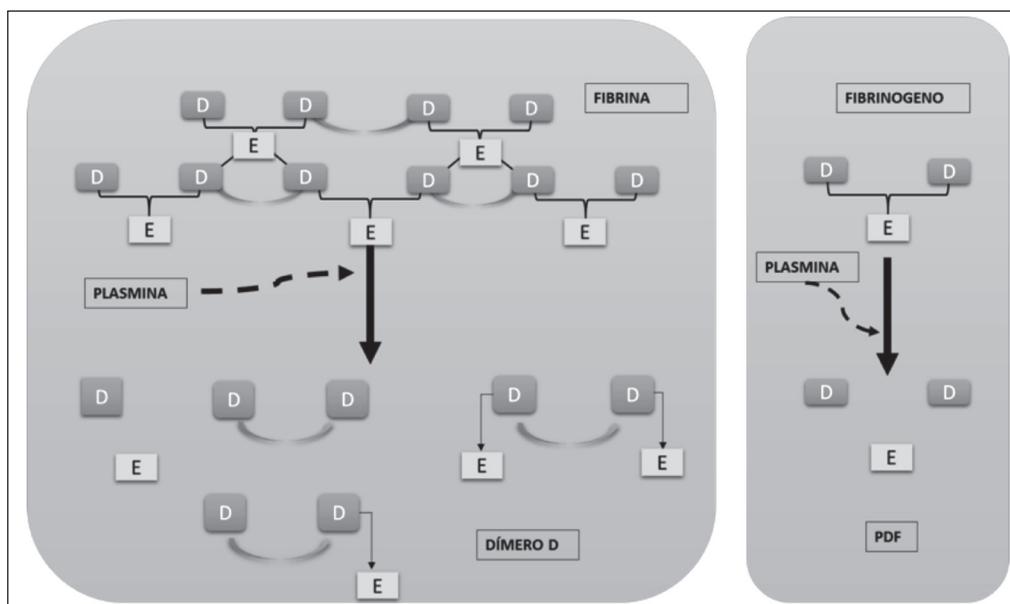


Figura 1. Esquema de formación de los dímeros D por acción de la plasmina. La denominación de dímero D se refiere a un conjunto de fragmentos heterogéneos generados por acción de la plasmina sobre la fibrina entrecruzada

Debido a que el sistema hemostático está en equilibrio dinámico, el nivel plasmático de DD no es cero en la población normal y aumenta con la edad. Es decir, existe un valor detectable de DD en sangre en la mayoría de los individuos normales.

El DD NO es específico de trombosis. Existen distintas condiciones fisiopatológicas en las cuales puede encontrarse elevado. La magnitud del aumen-

to varía con las condiciones fisiopatológicas del paciente. La **tabla 1** muestra las diferentes condiciones en las cuales es posible encontrar una elevación del dímero D. El objetivo de este documento es recopilar y difundir las recomendaciones de las distintas guías internacionales sobre la utilización del DD en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. (ETV).

Tabla 1. Condiciones de elevación del dímero D^(1,2)

Causas fisiológicas	Causas relacionadas a un evento trombótico	Causas que producen elevación del dímero D sin la presencia de ETV
<ul style="list-style-type: none"> - Período neonatal - Embarazo - Edad avanzada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatía isquémica - Trombosis arterial periférica - Trombosis venosa profunda - Tromboembolismo de pulmón - <i>Stroke</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Coagulopatía intravascular diseminada - Enfermedad renal - Enfermedad hepática - Hemorragia - Síndrome de estrés respiratorio - Infección - Neoplasias - Cirugía recientes - Trauma, quemaduras - Procesos inflamatorios - Reabsorción de hematomas

Métodos para la determinación de DD en el laboratorio

Existen diversos ensayos para la determinación de la concentración plasmática de DD que utilizan distintas metodología, distintos anticuerpos y presentan distintas sensibilidades.

Estos métodos se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1) Los semicuantitativos, son ensayos de aglutinación en placa con anticuerpos monoclonales contra epítopes específicos de DD no expuestos en productos de degradación del fibrinógeno. Son rápidos y económicos, pero carecen de suficiente sensibilidad para la exclusión de tromboembolismo venoso (TEV); se pueden utilizar únicamente como marcador de formación de fibrina y posterior seguimiento de otro tipo de patologías, como las coagulopatías por consumo o coagulación intravascular diseminada. De acuerdo al *Check list* del College of American Pathologist (CAP), si el laboratorio utiliza este tipo de métodos debe colocar en nota aclaratoria de que el resultado informado no puede ser utilizado para la exclusión de tromboembolismo venoso⁽⁵⁾.

2) Los cuantitativos, son altamente específicos, sensibles y con diferentes principios de medición. Los resultados se pueden obtener entre 30 y 40 minutos. El primer método, considerado de referencia, fue el enzimoimmunoensayo; sin embargo, existen actualmente otras metodologías con diferentes puntos finales ampliamente utilizadas como: inmunoquimioluminiscencia, inmunoturbidimetría o inmunofluorescencia, muchas de ellas con mayor nivel de automatización e incluso desarrolladas como dispositivos *point of care*. Estas metodologías utilizan distintos anticuerpos monoclonales y expresan los resultados en distintas unidades. Así mismo, no todas tienen aprobación por FDA para exclusión de TEV y, por ende, no todos los ensayos podrían ser aplicados en el algoritmo de exclusión de esta enfermedad.

La FDA tiene dos niveles de aprobación para los ensayos que permiten cuantificar el DD plasmático (**Tabla 2**): a) el ensayo podrá ser utilizado para ayuda en el diagnóstico de TEV, lo cual quiere decir que

debe ser utilizado en conjunto con alguna imagen diagnóstica y, por lo tanto, no sirve como único parámetro para excluir TEV, ni siquiera en aquellos pacientes con *pretest* clínico bajo; b) el método podrá ser utilizado para la exclusión de TEV, lo cual

significa que si el paciente tiene un índice clínico de probabilidad baja o intermedia, un DD menor al punto de corte excluye el tromboembolismo, sin la necesidad de imágenes diagnósticas.

Tabla 2. Nivel de evidencia que debe cumplir el ensayo de dímero D para ser clasificado por FDA como un método de ayuda en el diagnóstico o método de exclusión de TEV⁽⁴⁾

INDICACIONES DE LA FDA PARA EL USO		
CRITERIO	AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO	EXCLUSIÓN DE TEV
	Interpretación del DD en el contexto clínico con ayuda de una imagen	Interpretación del resultado de DD junto al pretest de probabilidad
Mínimo de sitios externos donde se estudia	Tres sitios	Tres sitios
Número de muestras	Nro significativo de muestras de pacientes no internados con TEV diagnosticado (>10% de prevalencia para TEV y TVP)	Nro significativo de pacientes consecutivos que se presentan en una guardia o paciente clínico con sospecha de TEV (>10% de prevalencia para TEP y TVP)
Criterio de validación	Los valores de DD se comparan con un dispositivo conocido	Los valores de DD se comparan con el desenlace final a través de imágenes y el seguimiento del paciente para confirmar el resultado negativo
Sensibilidad	No definida	≥95%
VPN	≥97%	≥97%
Punto más bajo IC del VPN	≥95%	≥95%
Punto más bajo de la sensibilidad	No definido	≥90%

IC: intervalo de confianza

Cabe resaltar que entre los criterios recomendados por la guía del CLSI H59-A del año 2011, para la selección de la prueba son de vital importancia el valor predictivo negativo y la sensibilidad del test, lo cual estaría relacionado con la menor incidencia de falsos negativos, aumentando la capacidad de excluir la enfermedad. (Tabla 3)

Tabla 3. Características de los ensayos que se utilizan para la exclusión de enfermedad tromboembólica en pacientes de riesgo bajo o intermedio según la norma CLSI H59-A⁽⁴⁾

Valor predictivo negativo (VPN)	≥ 98 %
El 95 % del límite inferior del intervalo de confianza del valor predictivo negativo (VPN)	≥ 95 %
Sensibilidad	≥ 97 %
El 95 % del límite inferior del intervalo de confianza de la sensibilidad	≥ 90 %

La FDA ha aprobado 8 ensayos automatizados para la **exclusión** de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar (TEP) en conjunto con la valoración clínica *pretest*. Otras pruebas disponibles sólo han sido aprobadas con fines diagnósticos como “*an aid in diagnosis*” (apoyo en el diagnóstico) porque no han presentado ante FDA los estudios clínicos que demuestren suficiente sensibilidad y

valor predictivo negativo para excluir con certeza dicha patología. (Tabla 4)⁽⁶⁾.

En los últimos años han tomado mucho auge las aplicaciones *point of care*, que utilizan sangre total o plasma. La principal ventaja de estos dispositivos es la rapidez y el fácil acceso en algunos servicios de urgencias. En general, la metodología de estos equipos son inmunoensayos tipo sándwich homogéneos que utilizan anticuerpos monoclonales con diferentes métodos de detección como hemoaglutinación, fluorescencia, quimioluminiscencia u otros. Sólo un dispositivo *point of care* tiene la aprobación de FDA para exclusión de tromboembolismo venoso y dos fueron aprobados con la categoría ayuda en el diagnóstico (Tabla 5). Los ensayos de aglutinación en placa (látex rápidos), mencionados más arriba, no entran en la categoría de *point of care*.

Con respecto a las unidades reportables de dímero D, éstas varían dependiendo del ensayo y del calibrador utilizado. Para el que utiliza como calibrador fragmentos de purificados obtenidos del coágulo de fibrina digerido por plasmina, los resultados se expresan en unidades de DD (D-DU); si, en cambio, el calibrador utiliza fragmentos obtenidos por digestión con

plasmina controlada de fibrinógeno purificado coagulado en presencia de FXIIIa, se expresan en unidades FEU (unidades equivalentes de fibrinógeno)^(7,8). Teniendo en cuenta que la masa de fibrinógeno es aproximadamente 1.75 veces la de DD, el resultado expresado en DDU x 2 es aproximadamente el resultado expresado en FEU (**Figura 2**).

Las guías internacionales recomiendan informar el resultado en las unidades originales dadas por cada casa fabricante y reiteran que el cambio de unidades puede incrementar el error en cada ensayo.

El *check list* del CAP 2016 estableció la importancia de chequear el cálculo en caso de realizar conversiones a unidades FEU, que es la unidad más utilizada entre los médicos, este control debe ser realizado por el laboratorio que emite el resultado de acuerdo a verificaciones periódicas sistemáticas (**Tabla 6**).

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta cuando se realiza esta prueba en el laboratorio y contribuye a obtener resultados con todos los atributos de la calidad, es el manejo de las variables preanalíticas. Según la Guía de la CLSI H59: A Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease, 1st Edition, 2011, la muestra puede ser plasma o sangre entera extraída por aguja o sistema vacío o punción digital. De acuerdo al método seleccionado, se puede utilizar citrato de sodio 3,2 %, EDTA o heparina. El procesamiento, transporte y almacenamiento debe realizarse según la norma CLSI H21 de muestras para estudios de coagulación⁽⁹⁾. Adicionalmente, es importante recordar que el DD es estable a temperatura ambiente por 24 horas y la muestra se puede almacenar hasta 24 meses a -24° o -74°C⁽⁴⁾.

Tabla 4. Ensayos de dímero D cuantitativos para laboratorio general

Ensayo	Metodología	Fabricante	Tipo unidad	Punto de corte informado	Aprobación de FDA para TEV
Advance D-Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Dade diagnostic	mg/L FEU	Dependiente del instrumento	Apoyo en diagnóstico
Auto Blue 400 D -Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Helena Biosciences	ng/mL DDU	200 ng/mL DDU	No disponible
Auto Blue 700 D -Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Helena Biosciences	ng/mL DDU	200 ng/mL DDU	No disponible
Diazyme D -Dimer Assay	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Diazyme Laboratories	µg/mL FEU	<0,5 µg/mL FEU	Apoyo en diagnóstico
Hemosil AcuStar D -Dimer	Enzimo inmunoensayo con quimioluminiscencia	Instrumentation Laboratory	ng/mL FEU	500 ng/mL FEU	Exclusión
Hemosil D- dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Instrumentation Laboratory	ng/mL DDU	243 ng/mLDDU	Exclusión
Hemosil D-Dimer HS	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Instrumentation Laboratory	ng/mL DDU	243 ng/mLDDU	Exclusión
Hemosil D- Dimer 500 HS 500	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Instrumentation Laboratory	ng/mL FEU	500 ng/mL FEU	Exclusión
INNOVANCE D Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Siemens AG	ng/mL FEU	500 ng/mL FEU	Exclusión
MDAW D-dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	BioMerieux	No disponible	No disponible	Apoyo en diagnóstico
Nordic Red D- dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Nordic Biomaker AB	ng/mL DDU	200 ng/mL DDU	No disponible
STA Liatest D- Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Diagnostica Stago, Inc	µg/mL FEU	<0,5 µg/mL FEU	Exclusión
Tina -quant D- Dimer BM	Inmunoturbidimetría cuantitativa	FHoffman. La Roche Ltd	µg/mL FEU	<0,5 µg/mL FEU	Exclusión
TriniLIA-D-Dimer	Ensayo de aglutinación con partículas de poliestireno	Tcoag Ireland Ltd	FEU 0 DDU	No disponible	No disponible
VIDAS D-Dimer	ELISA tipo sándwich en plasma citratado	BioMerieux SA	ng/mL FEU	500 ng/mL	Exclusión

Tabla 5. Dispositivos “point of care” para la determinación de dímero D

Point of care	Metodología	Fabricante	Unidades	Punto de corte	Aprobación de FDA para exclusión
Triage D- dimer	Inmunoensayo fluorescente	Alere	ng/mL DDU	No disponible	Apoyo en diagnóstico
AxSymD-Dimer	Enzimoimmunoensayo con quimioluminiscente	Abbot Laboratories Inc	ng/mL FEU	500 ng/mL	No disponible
ROCHE Cardiac D-Dimer	Inmunocromatografía	F.Hoffman-La Roche	ng/mLFEU	500 ng/mL	Apoyo en diagnóstico
Dade Dimer test	Aglutinación semicuantitativa	Siemens AG	No disponible	Positivo o negativo	No disponible
Nyocard D Dimer	Inmunofiltración	Nycomed Pharma	mg/mL DDU	0,5 mg/mL	No disponible
PATHFAST D Dimer	Enzimoimmunoensayo quimiluminiscencia	Mitsubishi Kagaku Iatron Inc	µg/mL FEU	0,686 µg/mL FEU	No disponible
Simple RED D -Dimer	Aglutinación semicuantitativa	Agen Biomedical Limited	No disponible	Positivo o negativo	CLIA moderada complejidad
Stratus CS Acute Care D -Dimer	Inmunoensayo fluorescente	Siemens AG	ng/ mL FEU	450 ng/mL	Exclusión

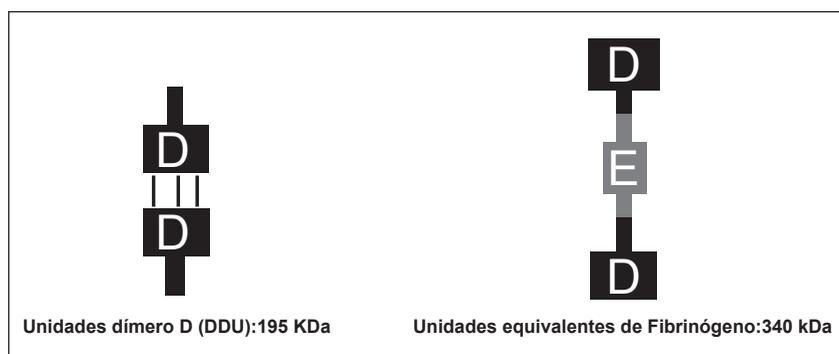


Figura 2. Diferencias en las unidades de dímero D. Las unidades DDU expresan el peso del fragmento de dímero D propiamente dicho, en cambio, las unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU) expresan el peso del fragmento en términos del fibrinógeno (de la fibrina) de la cual el dímero D proviene. Así, 2 ng/mL FEU es equivalente a 1 ng/mL DDU.

Tabla 6. Cálculos de conversión de unidades (Check List del College of American Pathologists)⁽⁵⁾

Manufacturer Units	Final Units	Correct Conversion Factor	Equivalency Equation
FEU ng/mL	D-DU ng/mL	0.5	1 FEU ng/mL = 0.5 D-DU ng/mL
FEU ng/mL	D-DU µg/mL	0.0005	1 FEU ng/mL = 0.0005 D-DU µg/mL
FEU µg/mL	FEU ng/mL	1000	1 FEU µg/mL = 1000 1 FEU ng/mL
D-DU µg/mL	FEU ng/mL	2	1 D-DU ng/mL = 2 FEU ng/mL
D-DU µg/mL	FEU ng/mL	2000	1 D-DU µg/mL = 2000 FEU ng/mL
D-DU µg/mL	D-DU ng/mL	1000	1 D-DU µg/mL = 1000 D-DU ng/mL

Una pregunta frecuente es: ¿cómo se establece el punto de corte para cada método? Para el caso de los reactivos calificados para exclusión de TEV, el fabricante debe establecer el punto de corte y el valor debe ser aprobado por la agencia regulatoria. Esta información debe constar en el inserto del reactivo. Los puntos de corte para exclusión de TEV no son intercambiables entre los distintos métodos; la recomendación de la guía CLSI H59 A es que los laboratorios utilicen sólo ensayos que informen el punto de corte propio.

Cuando el laboratorio utilice un ensayo en que el fabricante no informa el punto de corte, éste puede ser tomado de la literatura científica, que utiliza el

mismo método; siempre teniendo presente que lo publicado tenga un número apropiado de pacientes (n=200 ó 300). El punto de corte también puede ser determinado por un laboratorio o grupo de laboratorios si no existen publicaciones, pero hay que constatar criterios y número de los pacientes⁽⁴⁾.

Para estandarizar los informes de la determinación de dímero D la guía CLSI H59 A recomienda informar en las unidades que corresponden al método utilizado. En el informe debe constar el valor numérico, las unidades, el intervalo de referencia (IR) y el punto de corte para exclusión de TEV. Como se muestra en el presente ejemplo:

Figura 3. Informe de resultados de dos pacientes con ensayos que utilizan distintas unidades de DD

Dímero D: 522 ng/mL DDU	IR: 0-233 ng/mL DDU
Método: inmunoturbidimétrico Punto de corte para	TEV: 243 ng/mL DDU
Dímero D: 920 ng/mL FEU	IR: < 500 ng/mL FEU
Método: inmunoturbidimétrico Punto de corte para	TEV: 500 ng/mL FEU

Utilización de los algoritmos diagnósticos para la exclusión de enfermedad tromboembólica

La **figura 4** permite evidenciar la utilidad del DD en el diagnóstico del tromboembolismo venoso. En pacientes que presentan síntomas de TVP, como edema unilateral, dolor o inflamación en una pierna o se tiene la sospecha clínica de TVP, se debe calcular el índice de Wells que predice la probabilidad clínica de TVP antes de realizar el eco Doppler. Si el índice de probabilidad es bajo o intermedio, entonces una prueba de dímero D negativa, realizado por lo métodos aprobados para exclusión, excluye TEV. Y no será necesario realizar el ecodoppler.

Las guías ACCP 2012, a partir de diferentes estudios y meta análisis, proponen como estrategia diagnóstica para un primer evento de TVP de miembros inferiores en pacientes ambulatorios con probabilidad clínica baja o moderada usar al DD como primer método de evaluación (nivel evidencia grado 2B). Si el DD es negativo se excluye la TVP sin hacer una ecografía proximal (grado 1B)⁽¹⁰⁻¹²⁾. En este grupo con menor riesgo *pretest* bajo o moderado, sólo en los pacientes con condiciones comórbidas potencialmente asociadas a un resultado positivo de DD (ver tabla N° 1) se recomienda usar la ecografía como primera alternativa diagnóstica, sin efectuar la prueba de DD dímero DD. Por otro lado, en caso de

que el riesgo clínico sea muy probable (alta probabilidad) la recomendación del consenso internacional es NO usar al dímero D como método diagnóstico (recomendación grado 1B)⁽¹³⁾.

La **figura 5** muestra el algoritmo para pacientes con sospecha de TEP. En pacientes con sospecha de TEP o con síntomas clínicos compatibles, se debe realizar el índice de Wells o similar para TEP o el índice revisado de Ginebra para calcular la probabilidad antes de hacer la imagen. Si la probabilidad clínica es baja o moderada, entonces se debe realizar la determinación de dímero D cuantitativo con un método de exclusión; si da negativo el TEP puede ser excluido sin utilizar imágenes^(4,10-18).

Hay varios estudios que demuestran el costo/efectividad de utilizar el dímero D para excluir TEV en pacientes de sospecha clínica baja. Por ejemplo, en el estudio de Lucassen en pacientes con probabilidad clínica de TEP baja o moderada (Wells < 4) y DD menor a 500 mcg/L, entre el 20 y 30% de los casos se puede evitar la TC ante la sospecha de embolia pulmonar⁽¹⁷⁾. Y si en esta población se ajustara el valor de corte de dímero D a la edad (en mayores de 50 años el valor de corte sería edad x 10 mcg/L según lo propuesto por Van Es), el número de pacientes en los que se evitaría hacer una imagen se incrementa otro 5-6%⁽¹⁸⁾. Recientemente se postuló

que la determinación de dímero D con un valor menor a 750 mg/L como único parámetro en pacientes ambulatorios sería suficiente para descartar un TEP sin TC ni evaluación clínica de riesgo⁽¹⁹⁾.

Pero en un estudio posterior sobre 7000 pacientes no se pudo confirmar esta hipótesis, especialmente en los pacientes con alta probabilidad clínica⁽²⁰⁾.

Es importante tener en cuenta que el ensayo de DD

nunca debe utilizarse solo, siempre debe estar asociado con el *pretest* clínico y se debe conocer el tipo de ensayo que se utiliza, es decir si es un método clasificado como de exclusión o de ayuda diagnóstica. Además, sólo se debería utilizar en pacientes con *pretest* de probabilidad baja o intermedia. Para los de probabilidad alta se debe utilizar directamente la imagen⁽¹³⁻¹⁸⁾.

Figura 4. Algoritmo para diagnóstico de TVP

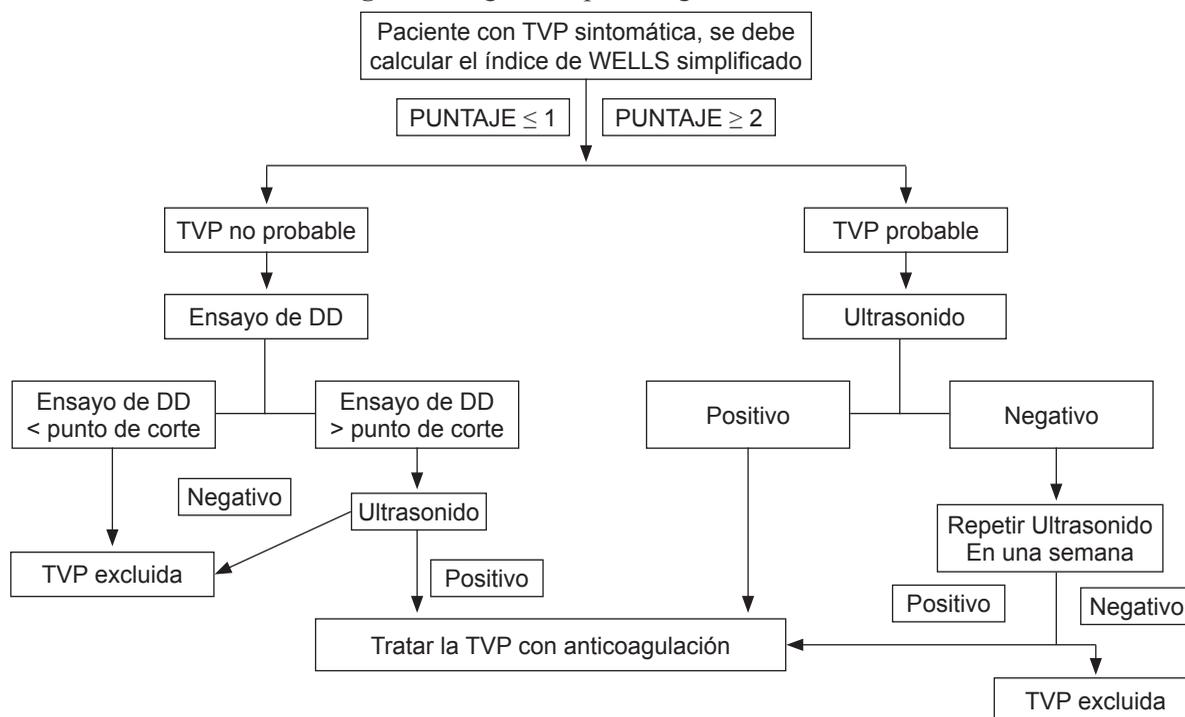
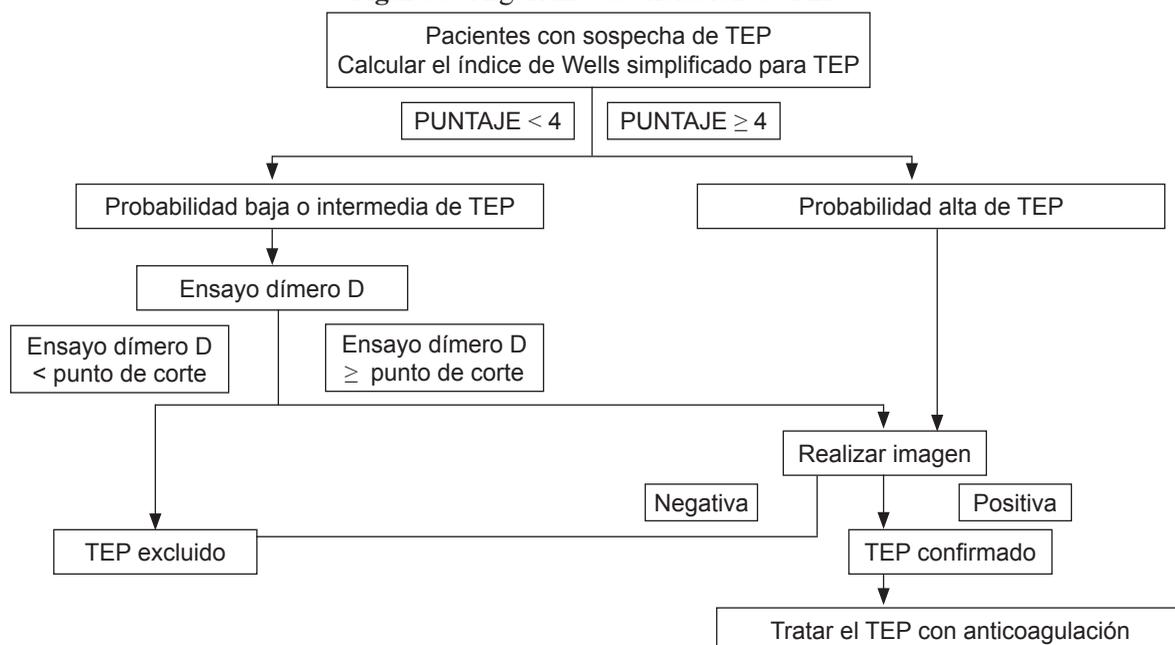


Figura 5. Algoritmo de exclusión de TEP



En pacientes hospitalizados no se recomienda utilizar el dímero D para excluir TEV por el alto porcentaje de falsos positivos secundarios a otras comorbilidades. La determinación de dímero D hay que realizarla antes de iniciar la terapia con heparina o con nuevos anticoagulantes directos. Este ensayo tampoco tiene valor para excluir TEV si el paciente recibió tratamiento trombolítico⁽²¹⁾.

No hay evidencia suficiente para utilizarlo en embarazadas, ya que pese a algunos pocos intentos realizados en determinar un punto de corte más elevado para exclusión de TEV (el DD aumenta en cada trimestre del embarazo), no hay consenso en los mismos y no está incluido en las guías. Tampoco debe utilizarse para excluir la presencia de trombosis en pacientes con cáncer^(1,13,22).

Dado que está probado que el nivel plasmático aumenta con la edad, la utilidad del dímero D y el costo/beneficio de utilizarlo en pacientes añosos es más bajo que en individuos jóvenes. Se han realizado estudios para tratar de adaptar el punto de corte a la edad, utilizando un punto de corte calculado como la década de vida x 10 o la edad x 10 ng/mL FEU, demostrando ser seguro para la exclusión de TEV en estos pacientes, pero esto no ha acumulado suficiente grado de evidencia para ser aprobado por la FDA ni ser establecido en las guías internacionales, por lo que su uso no está recomendado aún. En un trabajo reciente que evalúa diferentes estrategias para fijar los puntos de corte del dímero D, encontraron que la proporción de pacientes (n=1649) con un resultado negativo de dímero D ajustadas por edad no era significativamente diferente que cuando se utilizaba un punto de corte estándar sin tener en cuenta la edad; los autores señalan que no sería necesario el ajuste ya que no es más útil que usar el punto de corte estándar⁽²³⁾.

Utilización del DD en el algoritmo diagnóstico en Latinoamérica

La determinación de dímero D prácticamente no se utiliza como regla general en el algoritmo diagnóstico de la enfermedad tromboembólica y tampoco existen registros confiables de esta enfermedad en la región. En países como Argentina, Chile, Brasil y Uruguay es utilizado en grandes centros, pero tampoco se lo emplea en forma uniforme dentro de cada uno de los países. Se evidencia que existe en algunos escenarios poca confiabilidad en la utilidad de

la prueba de dímero D y que las razones pudieran ser muchas, en primer lugar, la falta de adherencia a guías médicas, con poco uso del algoritmo indicado (probabilidad *pretest* + dímero D) y el uso indiscriminado de imágenes diagnósticas; en segundo lugar, existe una frecuente solicitud de dímero D en casos clínicos en los cuales, por la poca especificidad de la prueba, no sería correcto utilizarlo. Este último hecho lleva a obtener resultados positivos en pacientes que finalmente no tienen TEV, razón por la cual el médico comienza a del dímero D como herramienta para excluir TEV en pacientes con *pretest* clínico bajo o moderado. Además, existe una gran variabilidad de metodologías, principios de medición y diferentes unidades de reporte, factores que dificultan la comparación de resultados entre los diferentes laboratorios.

Un punto que probablemente en nuestra región haya generado que la prueba de dímero D no se use acorde al algoritmo previamente mencionado, es la pérdida de credibilidad de los médicos en la veracidad del resultado de los ensayos de dímero D, por ello se enfatizó en la importancia que tienen los laboratorios al seleccionar una prueba de dímero D y que posterior a su correcta selección, puedan comunicar las características de la misma por medio del reporte del resultado. La lista de verificación del CAP y las guías CLSI H59, señalan con claridad los aspectos que deben ser descriptos en el reporte, entre ellos, el nivel de aprobación por la FDA al reactivo (para determinación, ayuda o exclusión de la TEV en conjunto con el análisis de la probabilidad clínica *pretest*), las unidades y los valores de referencia y los puntos de corte para la exclusión.

Entre los factores comunes a la mayoría de nuestros países se encuentran la falta de claridad en la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en nuestras regiones, la ausencia de guías específicas o la falta de adherencia a las mismas, la necesidad de educación y concientización para la adecuada sospecha y la aplicación del algoritmo de valoración de la enfermedad tromboembólica venosa, así como la necesidad de ser costo/beneficio efectivos para nuestros sistemas de salud.

Conclusión

Esta revisión intenta señalar algunos puntos relevantes en la utilización de la prueba de DD en el algoritmo diagnóstico de la ETV, mencionando los

puntos que crean confusión en la utilización del dímero D para la exclusión de la TEV, como son las unidades en que se expresan los resultados, las diferentes aprobaciones y puntos de corte de los diferentes métodos.

Al utilizar el ensayo de dímero D en el algoritmo de exclusión de TEV es importante tener en mente que:

- a) **el ensayo de dímero D para exclusión es útil para excluir ETV en pacientes externos con pretest clínico bajo o intermedio. En estos casos, si el ensayo de DD es superior al punto de corte no debe tomarse como confirmación del TEV sino que sólo sirve para reforzar la presunción debiéndose continuar la marcha diagnóstica con imágenes.**
- b) **NO debe utilizarse en pacientes con pretest clínico alto, en estas situaciones debe realizarse la imagen directamente**
- c) **los ensayos de DD que utilizan los distintos laboratorios no son intercambiables ni utilizan las mismas unidades.**
- d) **el médico debería conocer si el ensayo que se utiliza en su institución está aprobado para excluir TEV**
- e) **el laboratorio debe informar el resultado con el punto de corte de ese ensayo para excluir TEV**
- f) **el laboratorio debe incluir en el resultado una leyenda aclaratoria sobre si el método utilizado no está aprobado para exclusión de TEV**

Declaración de conflictos de interés

Todos los autores han participado del Comité Científico Asesor de Latinoamérica (SAC LATAM) de Instrumentation Laboratory (compañía Werfen).

Cristina Duboscq: ha recibido honorarios de parte de la firma ROCHE S.A. por concepto de actividades educativas en las que ha participado.

Marion Echenagucia: ha recibido honorarios como conferencista por parte de los Laboratorios Licon, Novonordisk, Octafarma, IL México.

Kenny Galvez: Ha recibido honorarios de parte de Werfen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Luz Sua: ha recibido honorarios de Werfen en concepto de actividades educativas en las que ha participado

Bibliografía

1. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38: 673-682.
2. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6: 1059-71.
3. Chan W-S, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next "level" in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1004-11.
4. CLSI Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease, approved guidelines 1st Edition, CLSI documents H59 A Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute 2011.
5. College of American Pathologist Hematology and Coagulation HEM 37924/25/30/35. Checklist, 21/08/2017, pag 80-83.
6. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Laboratory Medicine.* 2016;47: 90-102.
7. Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, Favaloro EJ. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization. *Semin thromb Hemost.* 2015; 41:287-293.
8. Olson JD, Cunningham MT, Higgins RA, Eby CS, Brandt JT. D-dimer: simple test, tough problems. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;1030-1038.
9. CLSI Collection, Transport and Processing of blood Specimens for testing plasma-based coagulation Assays and Molecular hemostasis Assays; approved guidelines, fifth Edition. CLSI documents H21-A5 Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute 2008.
10. Ruiz-Giménez N, Frieria A, Artieda P et al. Rapid D-dimer test combined a clinical model for deep vein thrombosis. Validation with ultrasonography and clinical follow-up in 383 patients. *Thromb Haemost.* 2004 ;91 (6): 1237-1246.

11. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007 Feb;5(2):296-304.
12. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b2990.
13. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makhadmeh R, Guyatt GH. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e351S-e418S. doi: 10.1378/chest.11-2299.
14. Peñaloza A, Roy P-M, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1291-6.
15. Arnason T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007 Feb;97 (2):195-201.
16. Stein PD, Hull RD, Patel KC et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140 (8): 589-602.
17. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 4;155(7):448-60.
18. van Es N, van der Hulle T, van Es J et al. D-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Aug 16;165(4):253-61.
19. Bates SM, Takach Lapner S et al. Rapid quantitative D-dimer to exclude pulmonary embolism: a prospective cohort management study. *J Thromb Haemost.* 2016 Mar;14(3):504-9.
20. van Es N, van der Hulle T, Büller HR et al. D-dimer testing safe to rule out acute pulmonary embolism? *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):323-328.
21. Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002 Apr;13(3):241-6.
22. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ.* 2004 Oct 9;329(7470):821.
23. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins LA, Bates SM, Kearon C. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies. *J Thromb Haemost.* 2016 Oct;14(10):1953-1959.