

# Utilidad del Dímero-D en los algoritmos diagnósticos de trombosis venosa profunda: análisis según edad y tiempo de evolución.

---

Trabajo de investigación

Convocatoria: Septiembre 2011

*Departament de Cirurgia.*

*Universitat Autònoma de Barcelona.*

Autor: Carlos Peñas Juárez

Directores: Jana Merino Raldúa

Salvador Navarro Soto

**Palabras clave:** Trombosis venosa profunda; Dímero-D; Edad; Tiempo de evolución.

**Resumen:** El diagnóstico de la Trombosis Venosa Profunda puede ser difícil debido a una clínica poco específica. Se han desarrollado diversos algoritmos en los que el Dímero-D tiene un importante papel, debido a su alto valor predictivo negativo. El Dímero-D aumenta con la edad y disminuye desde la aparición de los síntomas, si ajustamos su punto de corte teniendo en cuenta estos dos parámetros, es posible aumentar su rendimiento diagnóstico. Según nuestros resultados, en sujetos mayores de 70 años y en los que presentan una clínica inferior a 14 días, podría utilizarse un punto de corte de 1000 ng/mL.

**Resum:** El diagnòstic de la Trombosi Venosa Profunda pot ser difícil degut a una clínica poc específica. S'han desenvolupat diversos algoritmes en que el Dímer-D té un important paper, degut al seu elevat valor predictiu negatiu. El Dímer-D augmenta amb l'edat i disminueix des de l'aparició dels símptomes, si ajustem el seu punt de tall tenint en compte aquests dos paràmetres, es possible augmentar el seu rendiment diagnòstic. Segons els nostres resultats, als subjectes majors de 70 anys i als que presenten una clínica inferior a 14 dies, es podria utilitzar un punt de tall de 1000 ng/mL.



<b>1. Introducción</b>	<b>5</b>
<b>2. Revisión y actualización bibliográfica</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Trombosis venosa profunda</b>	<b>7</b>
2.1.1. Definición	7
2.1.2. Epidemiología	7
2.1.2.1. Incidencia	7
2.1.2.2. Factores de riesgo	8
2.1.3. Fisiopatología	9
2.1.3.1. Estasis sanguínea	9
2.1.3.2. Lesión del endotelio vascular	11
2.1.3.3. Estados de hipercoagulabilidad	12
2.1.4. Clínica	12
2.1.4.1. Síntomas	13
2.1.4.2. Signos	13
2.1.4.3. Diagnóstico diferencial	13
2.1.5. Diagnóstico	14
2.1.5.1. Escalas de predicción clínica	14
2.1.5.2. Dímero-D	15
2.1.5.3. Pruebas de imagen	17
2.1.5.4. Algoritmo diagnóstico	18
<b>2.2. Dímero-D</b>	<b>21</b>
2.2.1. Definición	21
2.2.2. Fisiología	21
2.2.3. Factores que pueden modificar el valor diagnóstico	23
2.2.3.1. Edad	24
2.2.3.2. Duración de la clínica	25
2.2.3.3. Localización y tamaño del trombo	26
2.2.3.4. Patologías no trombóticas	26
2.2.3.5. Tratamiento anticoagulante	27
2.2.3.6. Embarazo	28
2.2.4. Métodos de determinación del Dímero-D	28
2.2.4.1. Técnicas de enzimoimmunoensayo (ELISA)	30
2.2.4.2. Técnicas ELISA con fluorescencia (ELISA rápido)	30
2.2.4.3. Inmunoturbidimetría (aglutinación en látex)	30
2.2.4.4. Técnicas de aglutinación en sangre total	31
2.2.5. Utilidad clínica del Dímero-D	31

2.2.5.1.	Cribado de la ETEV _____	31
2.2.5.2.	Predicador de recurrencia de la ETEV _____	32
2.2.6.	Capacidad diagnóstica del Dímero-D _____	33
<b>3.</b>	<b><i>Hipótesis</i></b> _____	<b>35</b>
3.1.	<b>Hipótesis conceptual</b> _____	<b>35</b>
3.2.	<b>Hipótesis operativa</b> _____	<b>35</b>
<b>4.</b>	<b><i>Objetivos</i></b> _____	<b>36</b>
<b>5.</b>	<b><i>Material y métodos</i></b> _____	<b>37</b>
5.1.	<b>Diseño</b> _____	<b>37</b>
5.2.	<b>Sujetos a estudio</b> _____	<b>37</b>
5.3.	<b>Variables</b> _____	<b>37</b>
5.4.	<b>Procedimiento</b> _____	<b>38</b>
5.5.	<b>Análisis estadístico</b> _____	<b>38</b>
5.5.1.	Chi cuadrado _____	38
5.5.2.	T de Student _____	39
5.5.3.	Sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN). Curvas ROC. _____	39
<b>6.</b>	<b><i>Resultados</i></b> _____	<b>40</b>
6.1.	<b>Análisis epidemiológico</b> _____	<b>40</b>
6.1.1.	Prevalencia de TVP _____	40
6.1.2.	Sexo _____	40
6.1.3.	Edad _____	40
6.1.4.	Tiempo de evolución _____	41
6.1.5.	Procedencia _____	41
6.1.6.	Factores de riesgo cardiovascular _____	41
6.1.7.	Escala de Wells _____	42
6.2.	<b>Valores de Dímero-D</b> _____	<b>45</b>
6.3.	<b>Análisis de Sensibilidad y Especificidad del Dímero-D. Curvas ROC.</b> _____	<b>47</b>
<b>7.</b>	<b><i>Discusión</i></b> _____	<b>52</b>
7.1.	<b>Análisis epidemiológico</b> _____	<b>52</b>
7.2.	<b>Valores del Dímero-D</b> _____	<b>54</b>

7.2.1.	Análisis según la edad	55
7.2.2.	Análisis según el tiempo de evolución	56
<b>7.3.</b>	<b>Impacto clínico</b>	<b>58</b>
<b>7.4.</b>	<b>Limitaciones del estudio</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>60</b>
<b>9.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>61</b>

## 1. Introducción

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE), ya sea en forma de Trombosis Venosa Profunda (TVP) o de Tromboembolismo Pulmonar (TEP), es una de las afectaciones circulatorias más común en nuestro medio. La incidencia de TVP está alrededor de 5 por 10.000 habitantes y año<sup>1</sup>. Su diagnóstico precoz es importante debido a que una TVP no tratada puede desarrollar un TEP<sup>2</sup>, convirtiéndose en una patología grave, si tenemos en cuenta que el 22% de éstos se diagnostican *post-mortem*<sup>3</sup>.

A pesar de tratarse de una patología relativamente frecuente y ampliamente estudiada, el diagnóstico de la TVP puede suponer un problema en la práctica clínica. Esto se debe en primer lugar, a que los signos y síntomas de la TVP son muy inespecíficos, y como consecuencia, muchos de los pacientes que presentan dolor o edema de las extremidades inferiores, no presentan dicha patología después de ser estudiados. Y en segundo lugar, a que las pruebas objetivas para confirmar el diagnóstico no siempre están disponibles. Ello ha llevado a realizar un esfuerzo para tratar de protocolizar y simplificar el diagnóstico de la enfermedad y optimizar los recursos<sup>4,5</sup>.

El diagnóstico de sujetos con sospecha de TVP incluye anamnesis dirigida, examen físico, analítica con Dímero-D y eco-doppler venoso o flebografía<sup>6</sup>. Sin embargo en los centros de atención primaria, normalmente, no se dispone de los dos

últimos, y debe decidirse que pacientes se derivan a un centro hospitalario para completar el estudio.

Habitualmente, para el estudio diagnóstico del paciente, se utilizan numerosas escalas de probabilidad clínica y algoritmos que incluyen los valores de Dímero-D<sup>7-9</sup>. Las escalas de probabilidad otorgan una determinada puntuación en función de los antecedentes, signos y síntomas que presenta el paciente, y clasifica a los sujetos según su probabilidad (alta, media o baja) de presentar TVP; esta estratificación se completa con el valor del Dímero-D (prueba con alto valor predictivo negativo) y se realiza el diagnóstico definitivo mediante ecografía u otra prueba de imagen, únicamente en los casos indicados. Estudios recientes han demostrado que una baja sospecha clínica y un Dímero-D negativo pueden excluir una TVP evitando la necesidad de realizar ecografía<sup>10</sup>.

El Dímero-D, generalmente, se considera positivo a partir de valores de 500ng/mL<sup>11</sup> (aunque cada laboratorio debe validar sus valores de referencia). Sin embargo, es conocido que el Dímero-D varía en determinadas situaciones como la edad avanzada<sup>12</sup>, la cantidad de trombo existente o el tiempo de evolución<sup>13</sup>, por lo que se ha cuestionado la existencia de un único punto de corte independiente de estos factores.

Por ello, pensamos que el análisis del Dímero-D por subgrupos de edad o tiempo de evolución clínica podría aportar puntos de corte más precisos a esta prueba y mejorar el rendimiento de los algoritmos diagnósticos actuales, ya que disminuiría la necesidad de pruebas diagnósticas más específicas, mejorando su coste-efectividad.

## 2. Revisión y actualización bibliográfica

### 2.1. Trombosis venosa profunda

#### 2.1.1. Definición

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) es un proceso patológico que se caracteriza por la formación de un coágulo sanguíneo en el interior de una o más venas. Cuando se produce en el sistema venoso profundo de las extremidades, más frecuentemente en las inferiores, se conoce como Trombosis Venosa Profunda (TVP). En ocasiones se sigue del desprendimiento del trombo, o parte de él, que se desplaza por el circuito de retorno venoso y, tras pasar por el corazón derecho, puede llegar a fijarse en el árbol arterial pulmonar, provocando un Tromboembolismo Pulmonar (TEP)<sup>2,14,15</sup>

#### 2.1.2. Epidemiología

##### 2.1.2.1. Incidencia

Fowkes et al<sup>1</sup> realizaron un meta-análisis de los estudios más significativos que se habían publicado hasta el año 2001 en referencia a la incidencia de TVP. Incluyeron únicamente los estudios en que el diagnóstico estuviera confirmado por pruebas objetivas (eco-doppler venoso o flebografía), se especificara el rango de edad y la incidencia se pudiera estimar en casos por 10.000 habitantes y año. Con estos criterios seleccionaron nueve trabajos (Tabla 1). Se excluyeron las TVP que no fueran de reciente aparición y las embolias pulmonares aisladas.

En siete de esos estudios<sup>16-22</sup> la incidencia ajustada estaba alrededor de 5 por 10.000 habitantes y año. Los dos restantes<sup>23,24</sup>, mostraron una incidencia algo mayor, entre 8,7 y 9,5. El meta-análisis obtiene una incidencia global de 5,04, teniendo en cuenta el peso de la muestra.



Hay que tener en cuenta que la TVP es excepcional por debajo de los 20 años, pero la incidencia va aumentando de manera significativa al avanzar la edad. La incidencia anual por grupos de edad es aproximadamente de 2-3/10.000 entre 30 y 49 años; de 5/10.000 entre 50 y 59 años; de 10/10.000 entre 60 y 69 años; y de 20/10.000 entre 70 y 79 años<sup>1</sup>.

En cuanto a la complicación más grave de la TVP, el embolismo pulmonar, existe evidencia de la disminución de su incidencia desde mediados de la década de los setenta, debido al aumento del uso de la profilaxis en situaciones de riesgo y al mejor tratamiento de la TVP<sup>25</sup>.

### **2.1.2.2. Factores de riesgo**

Entre los factores que aumentan el riesgo de padecer TVP hemos de distinguir los que están determinados genéticamente, conocidos como *intrínsecos*, y los que no lo están, que son los *adquiridos*.

Entre los factores de riesgo adquiridos encontramos (Tabla 2)<sup>14,26-29</sup>:

- Edad
- Postoperatorio (diferente riesgo según el tipo de intervención)
- Traumatismo
- Neoplasia maligna
- Enfermedad venosa previa
- Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva
- Embarazo y puerperio
- Inmovilización
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hemoglobinuria paroxística nocturna y síndromes mieloproliferativos
- Obesidad
- Anticuerpos antifosfolipídicos

- Hiperlipidemia
- Resistencia adquirida a la proteína C activada
- Déficit adquirido de antitrombina III
- Hiperhomocisteinemia adquirida
- Hiperfibrinogenemia y criofibrinogenemia

En cuanto a los factores intrínsecos encontramos los siguientes<sup>14,30</sup>:

- Resistencia al factor V de Leiden
- Deficiencia de antitrombina III
- Déficit de proteína C y S
- Mutación del gen de la protrombina
- Hiperhomocisteinemia
- Disfibrinogenemia
- Grupo sanguíneo no 0
- Aumento del factor VIII (antihemofílico A)
- Alteraciones del sistema fibrinolítico

### 2.1.3. Fisiopatología

La fisiopatología de la TVP se explica por la clásica *tríada de Virchow*: estasis sanguínea, lesión del endotelio vascular y estados de hipercoagulabilidad.

#### 2.1.3.1. Estasis sanguínea

En condiciones normales, cuando en un punto del sistema vascular se activa el proceso hemostático, el arrastre circulatorio de los productos de activación permite la dilución progresiva del coágulo y su más fácil neutralización por los inhibidores fisiológicos.

<b>Autor</b>	<b>Casos de TVP</b>	<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>Incidencia de TVP por 10.000 personas y año</b>	<b>Incidencia ajustada de TVP por 10.000 personas y año (IC 95%)</b>
<b>Nylander<sup>16</sup></b>	231	263.144	8,8	5,3 (4,6-6,0)
<b>Kierkegaard<sup>17</sup></b>	344	125.761	7,6	4,6 (4,1-5,1)
<b>Anderson<sup>18</sup></b>	274	379.953	4,8	4,8 (4,2-5,4)
<b>Nordström<sup>24</sup></b>	366	230.835	15,9	9,5 (8,5-10,5)
<b>Kniffin<sup>19</sup></b>	8.923	1.650.000	18,0	5,2 (5,1-5,3)
<b>Hansson<sup>20</sup></b>	29	855	13,8	5,8 (3,7-7,9)
<b>White<sup>21</sup></b>	17.991	15.780.000	2,3	4,9 (4,3-5,5)
<b>Silverstein<sup>22</sup></b>	230	469.388	4,9	4,9 (4,3-5,5)
<b>Oger<sup>23</sup></b>	296	342.017	8,7	8,7 (7,7-9,7)

Tabla 1. Principales estudios epidemiológicos de TVP (incluidos en el artículo de revisión de Fowkes et al de 2003)<sup>1</sup>

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Odds ratio</b>
<b>Edad</b>	1,9 cada 10 años desde los 20 años
<b>Cirugía: General / Ortopédica / Neurocirugía</b>	15 / 12 / 41
<b>Traumatismo</b>	13
<b>Neoplasia / Neoplasia + quimio o radioterapia</b>	4 / 6
<b>Varices: 45 años / 60 años / 70 años</b>	4 / 2 / 0
<b>Tromboflebitis superficial</b>	2,5
<b>Catéteres centrales</b>	12
<b>Terapia hormonal sustitutiva</b>	2-4
<b>Inmovilización</b>	3
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	3
<b>Hipercolesterolemia</b>	2,6

Tabla 2. Principales factores de riesgo adquirido para desarrollo de TVP y su riesgo relativo (modificado de Capilla et al)<sup>14</sup>.

El estasis en determinadas localizaciones del árbol venoso permite el aumento local del número de plaquetas y de factores de coagulación activados (IIa, Va, VIIa, VIIIa, IXa y Xa). A la vez, esta situación permite que disminuya la cantidad de los anticoagulantes naturales (proteína C y S, antitrombina III) y de enzimas fibrinolíticas, porque se consumen in situ y no hay nuevos aportes.

Éstas son las condiciones que habitualmente reinan en la concavidad de las válvulas venosas del sistema venoso profundo de la pantorrilla y el muslo, y en los recovecos de los senos o dilataciones de los plexos venosos sóleo o gemelar, por ello estas localizaciones son las más frecuentes como origen del trombo<sup>31</sup>.

Sin embargo, existen otras situaciones, como por ejemplo el encamamiento prolongado o la inmovilización de un miembro por traumatismo, que pueden favorecer el estasis en estas u otras localizaciones, favoreciendo la activación del proceso hemostático, pudiendo provocar la TVP<sup>31</sup>. Así, cualquier situación que favorezca el estasis venoso se comportará como factor de riesgo de TVP.

#### **2.1.3.2. Lesión del endotelio vascular**

La lesión del endotelio vascular contribuye a la patogénesis de la trombosis venosa de forma directa. Esto es debido a que el endotelio lesionado deja al descubierto el subendotelio, dónde se encuentra la estructura terciaria de las fibras de colágeno, que al quedar en contacto con el torrente sanguíneo induce a la adhesión de las plaquetas y activación de la cascada de la coagulación<sup>32,33</sup>.

Por otro lado, las células endoteliales tienen la capacidad de sintetizar diversas sustancias anticoagulantes. Entre éstas, tienen especial relevancia la *prostaciclina* (inhibidor de la agregación plaquetaria), los cofactores que inhiben la acción de la trombina (*trombomodulina*, que es un receptor de superficie, y el *heparán sulfato*, glicosaminoglicano que activa la ATIII)<sup>32,33</sup>. Así, en caso de lesión del endotelio, queda afectada su función anticoagulante.

También desempeña un papel importante la activación de las células endoteliales por las citocinas (*interleucina 1* y *factor de necrosis tumoral*), que se liberan tras una lesión vascular o tisular. Estas citocinas estimulan a las células endoteliales para que sinteticen *factor tisular* y *PAI-I*, que reducen la expresión de la trombomodulina y revierten las propiedades protectoras del endotelio en condiciones normales<sup>32,33</sup>.

### **2.1.3.3. Estados de hipercoagulabilidad**

La hemostasia constituye el equilibrio exacto entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes naturales. Los primeros circulan en gran cantidad de forma inactiva, y se activan mutuamente a través de la cascada de la coagulación. Una vez activados, bien se neutralizan de forma directa (efecto de la antitrombina III), o bien se desactivan (efectos de la proteínas C y S)<sup>31</sup>.

Por ello, el déficit congénito o adquirido de estos anticoagulantes naturales, su funcionamiento incorrecto o la existencia de factores de coagulación de difícil desactivación (resistencia congénita a la proteína C activada o factor V de Leiden), constituyen estados latentes de hipercoagulabilidad. En estos casos, la formación de coágulo endovenoso y desarrollo de ETEV se encuentra favorecido.

### **2.1.4. Clínica**

La clínica típica de la TVP incluye el **dolor** o la **pesadez** asociadas a la inflamación de la extremidad dónde se presente. Comúnmente la clínica evoluciona en pocos días, aunque podemos encontrar casos que evolucionan en horas y en semanas<sup>34-36</sup>.

#### **2.1.4.1. Síntomas**

El **dolor** suele ser el primer síntoma, en general es espontáneo y con sensación de pesadez o tensión en la extremidad; en casos muy severos o proximales puede llegar a provocar impotencia funcional.

La localización es variable según la zona afectada. En el caso de los miembros inferiores, suele manifestarse en la región gemelar y sobre los trayectos venosos profundos (hueco poplíteo, canal de Hunter, región inguinal)<sup>35-37</sup>. El signo de Homans (dorsiflexión forzada del pie con la rodilla recta provoca dolor en la pantorrilla y en el hueco poplíteo) sólo aparece en un tercio de casos TVP, y más del 50% de pacientes cursan sin este signo<sup>38</sup>.

#### **2.1.4.2. Signos**

El **edema** inicialmente es blando y con fóvea, afectando a los territorios distales a la obstrucción venosa. Al palpar las masas musculares, sobre todo en los gemelos, se observa un endurecimiento característico que suele recibir el nombre de **empastamiento muscular** y que corresponde al edema subfascial<sup>35-37</sup>. Éste empastamiento no debe confundirse con el edema de tejido celular subcutáneo típico de otras afectaciones que nada tienen que ver con la patología venosa.

El **aumento de la red venosa superficial** se va desarrollando de forma paulatina como reflejo de un mecanismo de compensación para facilitar el drenaje venoso<sup>35-37</sup> y aunque puede no apreciarse en fases muy iniciales de la trombosis, puede ser un signo claro en trombosis proximales o algo más evolucionadas.

#### **2.1.4.3. Diagnóstico diferencial**

Como podemos ver, todos estos síntomas y signos son muy poco específicos, pues pueden encontrarse en multitud de patologías<sup>34,35</sup>. Es por ello que a pesar de realizar una anamnesis y exploración cuidadosas, se requiere de otros métodos para

facilitar el diagnóstico. Con este objetivo se desarrollaron las escalas de predicción y los algoritmos diagnósticos, como veremos más adelante.

Así, el diagnóstico diferencial de una extremidad inferior hinchada y dolorosa es extenso e incluye celulitis, artritis, neuropatía, linfedema, rotura de quiste de Baker, rotura fibrilar y la insuficiencia venosa crónica, entre otros<sup>34,35</sup>.

### **2.1.5. Diagnóstico**

Al inicio de la década de los 90, la estrategia para diagnosticar una TVP consistía en realizar una prueba de imagen a todos los pacientes con sospecha clínica y repetir la prueba en una semana si el resultado era negativo<sup>39,40</sup>. Sin embargo, ésta era una estrategia ineficaz, ya que, sólo en el 10-25 % de las sospechas de TVP se confirmaba el diagnóstico<sup>7,41</sup>. Con la intención de disminuir el número de exploraciones innecesarias, durante los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias diagnósticas basadas en las escalas de predicción clínica y valores de Dímero-D, reservando las pruebas de imagen para los casos seleccionados.

#### **2.1.5.1. Escalas de predicción clínica**

Aunque ninguno de los síntomas o signos de TVP sea diagnóstico por él mismo, se han establecido escalas de predicción clínica teniendo en cuenta la clínica y diversos factores de riesgo. De esta forma se puede clasificar a los pacientes según si tienen baja, moderada o alta probabilidad de tener una TVP<sup>8,42,43</sup>. Múltiples estudios han demostrado la reproductibilidad de estos modelos<sup>42-44</sup>.

Hace ya un par de décadas que se inició la búsqueda de modelos clínicos predictivos de TVP. Desde entonces, varias han sido las escalas propuestas, siendo la más empleada la de Wells, que, aunque es muy útil para el diagnóstico de TVP proximal, lo es menos para TVP distal<sup>45-47</sup>.

Landefeld et al<sup>48</sup> comunicaron en 1990 el primer estudio que estratificaba en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) la probabilidad de la presencia de una TVP proximal, a partir de un modelo clínico. Posteriormente, Nypaver et al<sup>49</sup> publicaron que la concurrencia de tres predictores clínicos (ausencia de neoplasia, duración de los síntomas >7 días y diferencia de la circunferencia del muslo <3 cm) se asociaba a una baja probabilidad de un resultado ecográfico positivo.

En 1995, con la publicación del primer modelo de Wells<sup>38</sup>, se generaliza el empleo de los modelos clínicos como herramienta en el diagnóstico de la TVP en urgencias. En este modelo, la combinación de la presencia o ausencia de 12 predictores clínicos y la posibilidad de un diagnóstico alternativo, clasifica a los pacientes en tres grupos en función de la probabilidad (baja, moderada o alta) de padecer una TVP.

En 2003, con la intención de facilitar la utilización del modelo, se modificaron algunas variables, con lo que el modelo quedó compuesto por 10 predictores clínicos<sup>8</sup> e inmediatamente se publicó una versión simplificada (Tabla 3). A partir del modelo de Wells se han desarrollado otros modelos para ser empleados en el diagnóstico de la TVP en urgencias. Estos modelos en su mayoría han tenido un escaso impacto en la práctica clínica habitual y en la literatura científica, debido principalmente a que, aunque no resultan malos predictores, sólo estratifican el riesgo, sin poder descartar de manera completamente fiable la presencia de TVP. Por ello, y ante la necesidad de precisar el diagnóstico, los protocolos actuales completan las escalas de probabilidad con un parámetro analítico como es el Dímero-D, que presenta un elevado valor predictivo negativo.

#### **2.1.5.2. Dímero-D**

El Dímero-D es un producto derivado de la degradación de la fibrina que se encuentra elevado en los pacientes con TVP<sup>50</sup>, aunque también en otras situaciones, como detallaremos más adelante. El mejor sistema para determinar el valor sérico del Dímero-D es el método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)<sup>51</sup>, que gracias a la



<b>Cáncer activo (tratamiento antineoplásico en los últimos 6 meses o EN tratamiento paliativo)</b>	<b>1</b>
<b>Paresia, parálisis o inmovilización reciente de un miembro inferior</b>	<b>1</b>
<b>Encamamiento reciente de &gt;3 días o cirugía mayor en las últimas 12 semanas</b>	<b>1</b>
<b>Hipersensibilidad localizada en el trayecto de las venas del sistema profundo</b>	<b>1</b>
<b>Edema en todo el miembro afectado</b>	<b>1</b>
<b>Aumento del perímetro &gt; 3 cm (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)</b>	<b>1</b>
<b>Edema con fóvea unilateral o mayor en la extremidad sintomática</b>	<b>1</b>
<b>Circulación venosa colateral superficial distinta a varicosidades previas</b>	<b>1</b>
<b>Diagnóstico alternativo tan verosímil o más que la TVP</b>	<b>-2</b>
Alta probabilidad: 3 o más puntos	
Probabilidad intermedia: 1 o 2 puntos	
Baja probabilidad: 0 o menos puntos	

Tabla 3. Escala de Wells simplificada<sup>8</sup>.

mejoría de las técnicas, se ha convertido en una determinación de laboratorio rápida, económica y fiable.

Se consideran normales los valores inferiores a 500ng/mL<sup>52</sup>. Los estudios acerca de su poder como marcador analítico de la ETEV concluyen que es una prueba de elevada sensibilidad (98-100%) y baja especificidad (35-39%)<sup>52</sup>. Si esto se combina con una baja probabilidad clínica pre-test, el VPN puede llegar a ser del 99,5%, por lo tanto es útil para descartar el diagnóstico de TVP, pero no para establecerlo. Por este motivo es un parámetro que forma parte de los algoritmos diagnósticos utilizados en la actualidad<sup>6,8,10,47</sup>, pero no tiene ningún valor por sí solo.

Sin embargo, hablaremos de la utilidad clínica del Dímero-D de forma más extensa en el *apartado 2.2*, así como de los factores que pueden modificar su valor diagnóstico y las diferentes técnicas diagnósticas para su determinación.

### **2.1.5.3. Pruebas de imagen**

La sospecha clínica de trombosis venosa debe confirmarse mediante pruebas objetivas, porque, como ya hemos comentado, pacientes con síntomas mínimos pueden tener trombosis extensas y pacientes con síntomas clásicos, pueden tener alteraciones no trombóticas.

El **eco-doppler venoso** es la prueba de imagen de elección actualmente<sup>53</sup>. La compresibilidad venosa en *modo B* es el criterio diagnóstico más preciso para descartar trombosis, sobre todo si se coloca la sonda en corte transverso<sup>54</sup>, pero la adición del efecto doppler (color o doppler continuo)<sup>55,56</sup> puede ser útil para identificar los vasos y confirmar la compresibilidad<sup>55,56</sup>. Aunque algo menos específicos, encontramos otros signos como la luz de la vena libre de ecos y la presencia de flujo espontáneo o a la compresión. Serían signos indirectos: el aumento del tamaño de la vena, el flujo fásico acompañando a la respiración profunda y el cese del flujo espontáneo como respuesta al Valsalva<sup>55,56</sup>.

La sensibilidad de la prueba para el sector venoso femoro-poplíteo es de un 97%, pero esta sensibilidad disminuye al 73% para las venas gemelares<sup>57</sup>. Debido a esta baja sensibilidad en el sector distal, se recomienda repetir la ecografía en 1 semana, en caso de que ésta sea negativa y la sospecha clínica elevada<sup>39</sup>.

La **flebografía** consiste en la visualización del sistema venoso profundo mediante la inyección de un medio de contraste. Permite una buena valoración del territorio sural, en que el eco-doppler puede dejar dudas, por lo que sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico<sup>37,52,58</sup>. Como se trata de una prueba cruenta, se utiliza sólo en caso de no ser posible un diagnóstico de certeza mediante pruebas menos agresivas y siempre que haya una sospecha razonable. Son criterios diagnósticos por flebografía: la presencia de un defecto de repleción intraluminal constante, en más de una proyección o la interrupción brusca del trayecto de una vena profunda<sup>58</sup>. También remarcar que ésta es la prueba que nos permite la colocación de un filtro de vena cava, en caso de que fuera necesario para el tratamiento de la ETEV.

La **resonancia magnética** es una opción diagnóstica que se indica, sobre todo, cuando se sospecha trombosis ilio-cava, del territorio hipogástrico o afectación del compartimento sural. Además puede utilizarse en el embarazo si el eco-doppler ha dejado dudas, pero el coste y poca disponibilidad limitan su utilización<sup>59</sup>. También la **tomografía axial computerizada** con contraste es una prueba que puede ser útil, igualmente, para el diagnóstico de TVP proximales, y presenta una mayor disponibilidad que la resonancia<sup>60</sup>. Además, esta prueba permite valorar la ubicación de un filtro de vena cava colocado previamente en caso de que fuera preciso.

#### **2.1.5.4. Algoritmo diagnóstico**

La combinación de un modelo de valoración objetiva del riesgo de TVP junto con la determinación del Dímero-D ha mostrado un alto valor para descartar TVP (>99,5%)<sup>44</sup>. Para ello se ha utilizado la combinación de una “*baja probabilidad*” (obtenida tras la estratificación con un modelo clínico de riesgo) y un resultado negativo del Dímero-D<sup>61</sup>. Varios estudios con amplia casuística han seguido de forma

prospectiva a sujetos a los que se les ha descartado de este modo la presencia de TVP<sup>4,9,47,52,62-64</sup> y el porcentaje de casos de TVP en los pacientes sometidos a esta estrategia ha oscilado entre el 0 y el 1,4%<sup>65</sup>.

Tras evaluar la predicción clínica de grupo de riesgo, se debe realizar la determinación del Dímero-D siguiendo la estrategia marcada en los algoritmos diagnósticos (Figura 1). Una puntuación clínica de bajo riesgo y un Dímero-D negativo, son criterios suficientes para excluir TVP sin necesidad de realizar una ecografía<sup>8-10,44,47</sup>. En opinión de algunos autores, aunque no está establecido aún, los grupos de bajo y moderado riesgo, tienden a comportarse de igual modo ante un Dímero-D negativo, de modo que podrían tratarse conjuntamente para descartar TVP en todos ellos<sup>10,52,63</sup>.

Sin embargo, los pacientes de alta probabilidad clínica, independientemente del resultado del Dímero-D, precisarán siempre la realización de una prueba de imagen, que confirme o descarte el diagnóstico.

Hay que tener en cuenta que, la mayoría de los pacientes referidos para diagnóstico de una posible TVP son ambulatorios. Entre ellos, un porcentaje no despreciable cumple criterios de bajo riesgo y por tanto los algoritmos de decisión que incluyen el Dímero-D pueden evitar exploraciones innecesarias. En el caso de la TVP en los pacientes hospitalizados, la prevalencia de TVP es considerable (se estima en un 1,3%), pero en estos casos el empleo de la estrategia con una escala clínica y Dímero-D para evitar exploraciones de imagen se ve dificultada por diferentes motivos: el Dímero-D puede estar aumentado en razón de sus comorbilidades, y el ingreso en sí ya supone un factor de riesgo (ya sea por el encamamiento, la comorbilidad o las intervenciones diagnóstico-terapéuticas a las que se ve sometido el paciente).

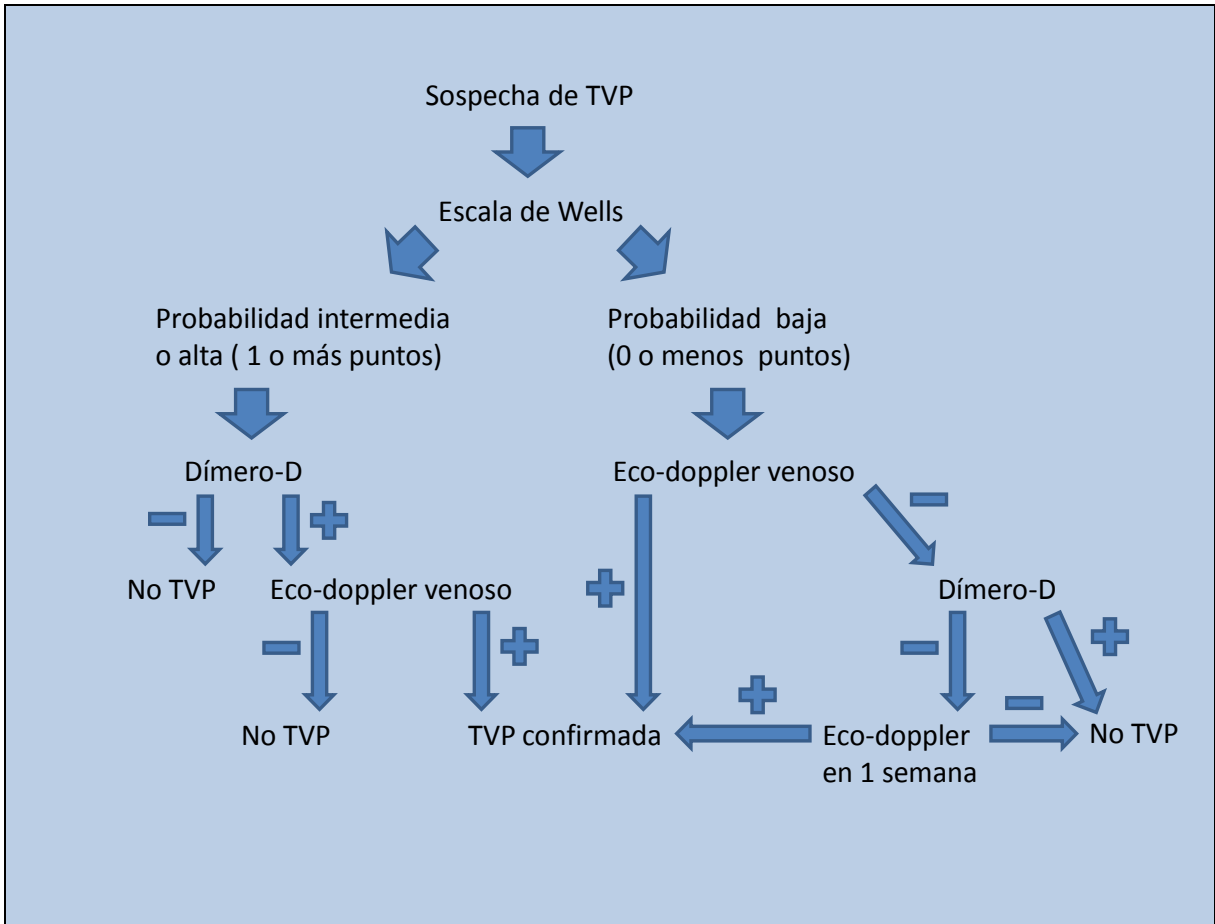


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para descartar Trombosis Venosa Profunda (modificado de Aguilar et al<sup>66</sup>),

## 2.2. Dímero-D

### 2.2.1. Definición

Se trata de uno de los parámetros de la hemostasia más estudiado en la última década, debido principalmente, al papel que ha desarrollado en los algoritmos de diagnóstico no invasivo de la ETEV.

El Dímero-D es una molécula de pequeño tamaño (182 kDa) que procede de la degradación de la fibrina estabilizada. Su vida media es de unas 8 horas y su vía de eliminación es principalmente renal y en menor medida, por el sistema mononuclear fagocítico<sup>11</sup>.

### 2.2.2. Fisiología

La molécula de fibrinógeno posee un *dominio E* central y dos *dominios D* laterales (Figura 2). Por acción de la trombina se liberan dos pequeños péptidos llamados *fibrinopéptidos A y B*, dando lugar a los monómeros solubles de fibrina. La unión en paralelo de los dominios D y E de dos de los mencionados monómeros da lugar a la formación de dímeros de fibrina que, a continuación, se unen entre sí longitudinalmente de modo no covalente por medio de sus dominios D, dando lugar al polímero de fibrina (Figura 2). El proceso hemostático tiene como paso final la acción del factor XIII, activado por la trombina, sobre este polímero, mediante el cual se transforman en covalentes los enlaces entre los dominios D de dímeros adyacentes de fibrina, estabilizando la misma. La molécula resultante forma el coágulo en sí<sup>67</sup>.

Una vez formado dicho coágulo, comienza a actuar el sistema fibrinolítico, por medio de la *plasmina*, la cual lleva a cabo una escisión aleatoria de las moléculas de *fibrina estabilizada* a nivel de las uniones no covalentes entre los *dominios D y E* de los monómeros originales de fibrina<sup>67</sup>, pero respetando las uniones covalentes existentes entre los dominios D de moléculas (monómeros) adyacentes, obteniendo como resultado dímeros-D y polímeros-E de fibrina.

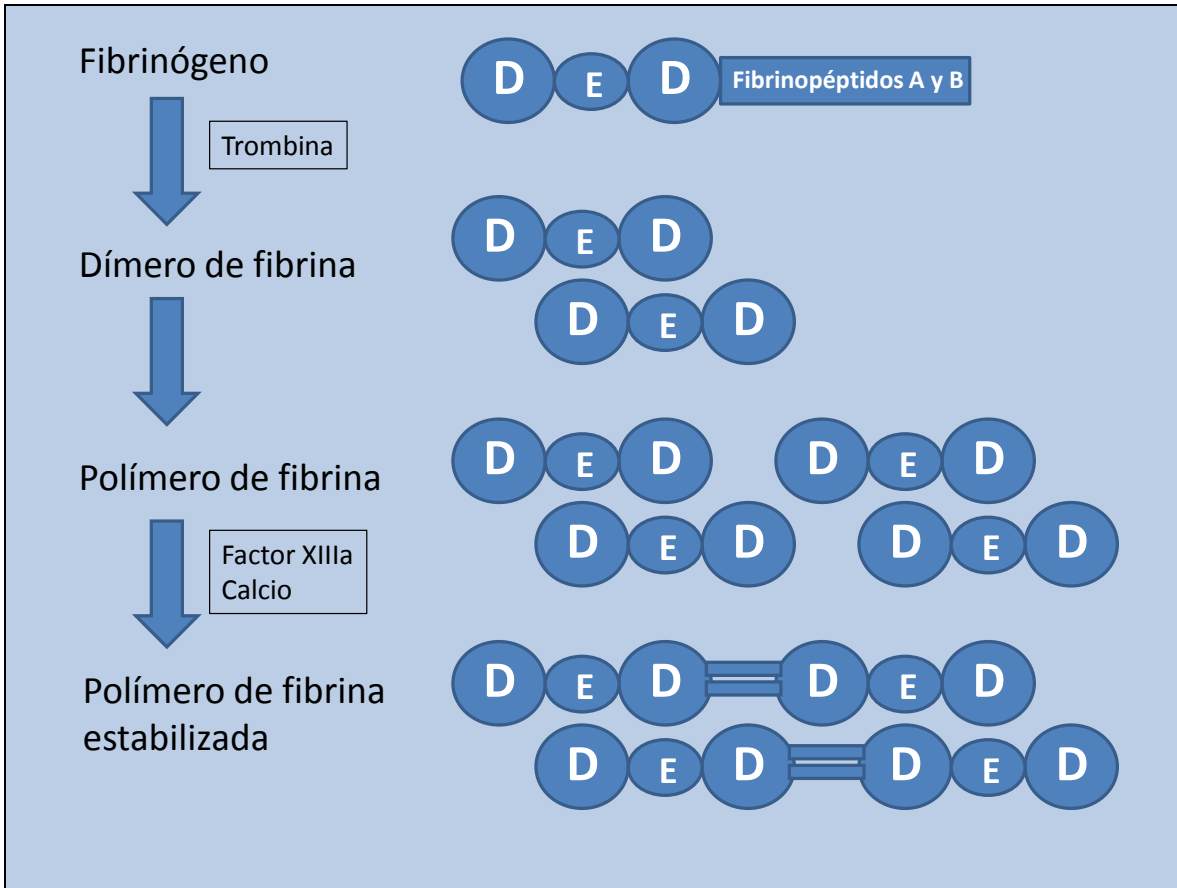


Figura 2. Estructura de la molécula de fibrinógeno y proceso de formación de la fibrina estabilizada (modificado de Bockenstedt et al<sup>67</sup>).

Ambos son parte del producto final de este proceso de degradación de la fibrina estabilizada (por lo que se produce la elevación de los mismos durante la fase aguda de fenómenos trombóticos). Sin embargo, existen otros productos intermedios de mayor tamaño que se producen como consecuencia de este proceso, como son los denominados genéricamente *oligómeros X* y que incluyen fragmentos como los DY/YD o D-D/E, los cuales incluyen en su molécula el fragmento Dímero-D. De hecho, la molécula de Dímero-D libre representa una minoría dentro del total de antígeno existente en plasma. La composición de los distintos fragmentos mencionados varía en virtud de cada individuo y de cada circunstancia clínica, dado que, como hemos mencionado anteriormente este proceso no sigue un patrón establecido de forma homogénea. Por tanto, el Dímero-D se genera exclusivamente a partir de la degradación de la fibrina estabilizada, mientras que los PDF (productos de degradación del fibrinógeno) se originan tanto a partir de la degradación del fibrinógeno como de la fibrina no estabilizada; estos últimos originan fragmentos D monoméricos, pero nunca diméricos<sup>66</sup>.

### 2.2.3. Factores que pueden modificar el valor diagnóstico

El Dímero-D constituye un marcador específico de la actividad fibrinolítica en procesos que producen una excesiva formación de fibrina. En individuos sanos un 2-3% del fibrinógeno plasmático se convierte de modo fisiológico en fibrina estabilizada<sup>67</sup>, existiendo un equilibrio en el proceso descrito, que es necesario para mantener la integridad del sistema vascular, y que se refleja en unos niveles plasmáticos bajos de Dímero-D (generalmente inferiores a 250 ng/mL)<sup>68</sup>. Sin embargo, la formación y degradación de fibrina en exceso, y la consiguiente elevación del Dímero-D, no sólo se produce en procesos de naturaleza trombótica<sup>11</sup>.

Se pueden producir también fragmentos D monoméricos como consecuencia de la acción de *elastasas* de los neutrófilos y de *metaloproteasas*, los cuales pueden dar reacciones cruzadas en las técnicas de determinación del Dímero-D en cuadros inflamatorios agudos o crónicos. Por tanto, una elevación de los niveles de Dímero-D



por encima de los niveles normales no es específico ni necesariamente sinónimo de la existencia de un proceso trombótico, sino que deben valorarse las circunstancias clínicas que concurren en cada paciente antes de interpretar un resultado anormal de Dímero-D<sup>52</sup>. Se incluyen entre los procesos que pueden elevar los valores del Dímero-D en ausencia de ETEV, ya sea de forma fisiológica o patológica: la sepsis, la insuficiencia cardíaca o una intervención quirúrgica reciente entre otros<sup>69</sup>.

Por otro lado, en un proceso trombótico, existen determinadas características de los pacientes que pueden variar el recuento de Dímero-D y reducir el valor diagnóstico que se otorga a este parámetro dentro del contexto de la exclusión de la ETEV. Analizaremos en los siguientes puntos las más importantes.

#### **2.2.3.1. Edad**

Los niveles de Dímero-D tienden a aumentar con la edad, posiblemente debido a la elevada prevalencia de comorbilidades<sup>70</sup>, por lo que la especificidad y, por tanto, la utilidad clínica de la prueba (su poder de exclusión) disminuyen paralelamente al envejecimiento. La capacidad de descartar una TVP sin exploraciones complementarias en función del valor normal del Dímero-D pasa de 65% en los menores de 40 años a solamente un 5% en los mayores de 80 años<sup>12</sup>.

Múltiples trabajos publicados han objetivado el aumento del Dímero-D con la edad<sup>71-73</sup>. Rumley et al<sup>72</sup> cuantificaron el aumento del Dímero-D en pacientes de avanzada edad con el propósito de encontrar nuevos valores de referencia para diversos parámetros hemostáticos e inflamatorios, entre los que se incluía la Proteína C reactiva y el Dímero-D. Fueron incluidos en este estudio un total de 3861 pacientes y se observó que el parámetro que sufría un mayor aumento medio con la edad era el Dímero-D, hasta en un 91% entre el grupo de edad de 60 – 64 años y el de 75 – 79 años. Por ello, considera que por encima de los 80 años de edad el coste-eficacia del Dímero-D es muy bajo y desaconseja su uso rutinario.

Douma et al<sup>73</sup> realizaron un estudio retrospectivo de cohortes multicéntrico, en el que incluyeron más de 5.000 pacientes con sospecha de embolismo pulmonar. Observaron que al utilizar un punto de corte de Dímero-D que fuera la edad del paciente multiplicada por 10, se podía excluir con seguridad el embolismo pulmonar en un 42% de las sospechas de TEP, frente a un 36% con el punto de corte habitual (500 ng/mL).

Siguiendo el mismo propósito, estudios como el de Harper et al<sup>12</sup>, en que se incluyeron 6631 pacientes, han mostrado que en pacientes entre 60 y 80 años se podía aumentar el punto de corte de 500 ng/mL a 1000 ng/mL con un aumento de la especificidad pero sin perder sensibilidad.

Por lo tanto, podemos concluir que la especificidad y la utilidad clínica de la medición del Dímero-D disminuyen al aumentar la edad de los pacientes. Para tratar de solventar este inconveniente, se ha planteado la posibilidad de establecer diferentes puntos de corte para distintos grupos de edad, pero hasta el momento no hay suficiente bibliografía ni consenso al respecto.

### ***2.2.3.2. Duración de la clínica***

La formación de trombo es mayor en la fase aguda de la ETEV, para disminuir posteriormente de manera progresiva cuando los mecanismos fisiológicos de fibrinólisis se inician. Del mismo modo, los niveles de Dímero-D disminuyen paralelamente con el paso de los días, desde la aparición de los síntomas de sospecha de ETEV. De modo que, los niveles más altos se mantienen por unos 7 días tras la trombosis, cayendo a un 25% del máximo en la 2ª semana, para después continuar disminuyendo<sup>74</sup>.

Hay pocos estudios que traten este tema y, además, éstos incluyen pocos pacientes. En el trabajo realizado por D'Angelo et al<sup>75</sup>, en el que se incluyeron 103 pacientes, se observó que los valores de Dímero-D son mayores en la primera semana desde el inicio de la clínica, respecto la segunda. De Bastos et al<sup>13</sup> realizaron un estudio

en el que evaluaban la sensibilidad del Dímero-D teniendo en cuenta el tiempo de evolución y, aunque el número de pacientes era muy limitado (29 trombosis venosas de 336 sujetos), observaron una sensibilidad de la prueba del 93%, siendo ésta del 100% cuando la clínica era inferior a 15 días.

Así, la *Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology*<sup>62</sup>, recomienda usar con precaución los valores del Dímero-D cuando han pasado más de 2 semanas desde la aparición de los síntomas, puesto que hay una relación inversa entre el tiempo transcurrido desde la trombosis y los valores de Dímero-D. Por tanto, los pacientes que presentan manifestaciones clínicas largo tiempo antes de la visita, dos semanas o más, pueden dar falsos negativos, por lo que deberían ser excluidos de los algoritmos diagnósticos que incluyen el Dímero-D como herramienta diagnóstica.

### **2.2.3.3. Localización y tamaño del trombo**

En cuanto a la relación del Dímero-D con la localización del trombo, el factor más determinante en relación con ésta, es realmente su tamaño. Así, aquellos pacientes con TVP de localización distal o TEP subsegmentarios, muestran una mayor probabilidad de presentar resultados falsamente negativos<sup>66</sup>.

### **2.2.3.4. Patologías no trombóticas**

El Dímero-D se genera exclusivamente a partir de la degradación de la fibrina estabilizada, mientras que los *productos de degradación del fibrinógeno* (PDF) se originan tanto a partir de la degradación del fibrinógeno como de la fibrina no estabilizada; estos últimos originan fragmentos D monoméricos, pero nunca Dímero-D<sup>66</sup>.

Es por ello que el Dímero-D constituye un marcador específico de la actividad fibrinolítica en procesos que producen una excesiva formación de fibrina. Sin embargo,

numerosos procesos patológicos que no son de naturaleza trombótica también pueden cursar con una elevación del Dímero-D<sup>66,69</sup>, como por ejemplo

- a) Coagulopatía de consumo
- b) Sepsis
- c) Artropatía periférica
- d) Anemia drepanocítica (crisis)
- e) Hemorragia subaracnoidea
- f) Neoplasias malignas
- g) Cirugía mayor
- h) Hepatopatía crónica
- i) Nefropatía crónica
- j) Insuficiencia cardiaca
- k) Traumatismos
- l) Inmovilización prolongada
- m) Arteriosclerosis avanzada

#### ***2.2.3.5. Tratamiento anticoagulante***

El tratamiento con anticoagulantes orales o heparinas de bajo peso molecular a dosis terapéuticas, reducen la formación de fibrina y, por consiguiente, los niveles de Dímero-D<sup>76</sup>. Por este motivo, en los pacientes anticoagulados con sospecha de ETEV no serían valorables los niveles del Dímero-D, y habría que realizar directamente la prueba de imagen que se considere apropiada a fin de establecer el diagnóstico<sup>70</sup>. En estos casos, debe comprobarse si los niveles de descoagulación son correctos y suficientes, así como estudiar las posibles causas de trombosis en paciente descoagulado.

### 2.2.3.6. Embarazo

Durante el embarazo, se produce una activación fisiológica progresiva del sistema hemostático para preparar a la gestante para el parto. Del mismo modo, los niveles de Dímero-D sufren un incremento progresivo a lo largo de todo el embarazo, reflejando una activación de la coagulación, un aumento de la fibrinólisis o una combinación de ambos<sup>77</sup>.

### 2.2.4. Métodos de determinación del Dímero-D

La medición de los niveles de Dímero-D ha sido posible gracias al desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos frente al *fragmento DD* purificado. De hecho, todas las técnicas de determinación del Dímero-D existentes son de tipo inmunológico.

Los anticuerpos frente al Dímero-D reaccionan no sólo frente a la molécula de Dímero-D libre procedente de la fibrina estabilizada, sino frente a todos aquellos fragmentos intermedios de degradación de la misma e incluso la propia fibrina completa, que contienen en su estructura el Dímero-D. Por este motivo algunos autores<sup>78</sup> han señalado que el Dímero-D es, en realidad, un excelente indicador global de todo el proceso de recambio de la fibrina que incluye desde su génesis hasta su degradación, hecho en el que radica la exquisita sensibilidad de este antígeno en la identificación de pacientes que experimentan procesos tromboembólicos o una activación del sistema hemostático<sup>78</sup>. Si bien, por el mismo motivo, presenta una baja especificidad.

A modo de resumen, las características que deben exigirse a una técnica diagnóstica de Dímero-D para su implantación, fundamentalmente en el laboratorio de urgencias hospitalario son las siguientes<sup>66</sup>:

- a) Que ofrezca resultados cuantitativos
- b) Que sea capaz de obtener resultados dentro de un alto rango de valores
- c) Que posea la menor reactividad cruzada posible con los PDF
- d) Que proporcione resultados en pocos minutos

- e) Que esté disponible las 24 horas del día y permita la medida de muestras aisladas
- f) Que haya sido evaluada en estudios clínicos publicados e idealmente dentro del hospital en el cual se aplican

El punto de corte más comúnmente utilizado para la exclusión de la ETEV es de 500 ng/mL (o 0,5 µg/L)<sup>11</sup>. Este punto de corte fue validado tras la publicación de múltiples estudios<sup>79-81</sup> que se recogen en el artículo de revisión de Righini et al<sup>82</sup> que trata ampliamente el tema. Puesto que este punto de corte no representa el límite superior de la normalidad en población sana, sino que se trata de un valor acordado, ha sido motivo de discusión, y es objetivo de este estudio, la conveniencia de emplear distintos puntos de corte en pacientes de diferentes edades y características clínicas.

Existen diversos tipos de técnicas para la medida de los niveles de Dímero-D que difieren fundamentalmente en aspectos como el tipo de anticuerpos monoclonales o de calibradores que emplean. La comparación entre las diversas técnicas existentes es complicada debido a la difícil estandarización de la técnica; no obstante, la correlación entre los resultados de técnicas distintas es elevada. De hecho, cada laboratorio clínico debe confirmar su valor de corte, o bien, usar una técnica que antes haya sido validada en estudios clínicos<sup>83</sup>.

En su principal utilidad clínica, la sospecha de ETEV, la importancia de la valoración del Dímero-D radica en su elevada sensibilidad. De esta manera se evitará la pérdida diagnóstica de episodios de ETEV a cambio de una tasa elevada de falsos positivos que conduce a la mayor realización de pruebas de imagen. El poder excluyente es mayor en grupos de pacientes con baja prevalencia de ETEV (por su baja probabilidad pre-test). Se estima que cada 2% de descenso en la sensibilidad se asociaría a una muerte por cada 1000 sospechas de TEP, por lo que son deseables técnicas diagnósticas cuyo VPN sea superior al 98%<sup>84</sup>.

Los principales grupos de técnicas diagnósticas empleadas en la actualidad así como su valor diagnóstico se resumen a continuación.

#### ***2.2.4.1. Técnicas de enzimoimmunoensayo (ELISA)***

Se trata de técnicas de muy alta sensibilidad y valor diagnóstico, pero no aptas para un laboratorio de urgencias por precisar varias horas para su realización. Tradicionalmente han constituido el patrón de comparación de otros métodos. Su sensibilidad y especificidad oscilan entre un 96-100% y un 40-45%, respectivamente, según los estudios<sup>85</sup>.

#### ***2.2.4.2. Técnicas ELISA con fluorescencia (ELISA rápido)***

Se trata de modificaciones del método ELISA que añaden un paso final de detección por inmunofluorescencia. Su valor diagnóstico es prácticamente idéntico al de la técnica ELISA, pero con la ventaja de que pueden analizarse muestras de modo individual y más rápido que con el ELISA (unos 15 minutos). La necesidad de analizadores específicos para esta técnica es quizá un pequeño inconveniente<sup>86</sup>.

#### ***2.2.4.3. Inmunoturbidimetría (aglutinación en látex)***

Se basan en la aglutinación entre el Dímero-D presente en la muestra y partículas de látex recubiertas de anticuerpos monoclonales frente al mismo, la cual se traduce en cambios en la densidad óptica de la muestra. Son las técnicas más empleadas en la actualidad debido a que poseen una excelente sensibilidad y una elevada correlación con las técnicas de ELISA, que se une a otra serie de ventajas como son su rapidez (unos 7-10 minutos), la posibilidad de analizar muestras individualmente y su adaptabilidad a los diferentes coagulómetros empleados rutinariamente en los laboratorios de urgencias<sup>87</sup>. Los valores de sensibilidad y especificidad esperables para este grupo de técnicas oscilan entre un 96%-99,5% y 35-40%, respectivamente<sup>88</sup>.

#### **2.2.4.4. Técnicas de aglutinación en sangre total**

Constituyen técnicas que ofrecen resultados rápidos (menos de 5 minutos) aunque cualitativos, a pie de cama (forman parte del grupo de técnicas conocidas como “*point of care*”) y que no precisan más que la obtención de una muestra de sangre capilar. Poseen menor sensibilidad (75-85%) aunque mayor especificidad (65-75%)<sup>89</sup> que el resto de técnicas descritas, si bien su VPN se ha demostrado suficiente en pacientes incluidos en los grupos de menor probabilidad clínica, lo cual podría permitir la exclusión con suficiente fiabilidad de la ETEV fuera del ámbito hospitalario (por ejemplo en Atención Primaria) en pacientes de estas características.

#### **2.2.5. Utilidad clínica del Dímero-D**

La utilidad de la medición del Dímero-D en la ETEV tiene dos frentes: primero, con evidencia científica ampliamente demostrada, el cribado en el diagnóstico; y segundo, el pronóstico de recidiva de la TVP y el TEP, más recientemente descrito y en estudio.

##### **2.2.5.1. Cribado de la ETEV**

La TVP es una enfermedad grave y potencialmente mortal, por lo que su diagnóstico debe ser precoz. En un ámbito de urgencias, en el que la disponibilidad de pruebas diagnósticas complejas necesarias puede ser variable, la determinación del Dímero-D es especialmente importante. Amplios estudios previos le otorgan a este marcador analítico de ETEV una elevada sensibilidad (98-100%) y una baja especificidad (35-39%)<sup>52</sup>. Si esto se combina con una baja probabilidad clínica pre-test, el VPN puede llegar a ser del 99,5%.

Aunque el Dímero-D se encuentra elevado en la gran mayoría de los pacientes con ETEV, no solamente sucede en estas entidades. Así, numerosas situaciones clínicas también pueden cursar con niveles aumentados, como hemos comentado en el



*apartado 2.2.3.*, por ello, el Dímero-D es un marcador sensible, pero no específico de ETEV, y su valor real reside en un resultado negativo, que sugiere baja probabilidad del mismo<sup>5,8,67,90</sup>.

Sin embargo, un resultado positivo (niveles elevados), por su baja especificidad, no tiene valor diagnóstico. Por lo tanto, esta prueba cobra su valor cuando el VPN es máximo, es decir cuando se realiza en una población en que coexista una baja probabilidad clínica de ETEV (determinada mediante diferentes escalas como la de Wells) y un Dímero-D normal (negativo)<sup>44,63</sup>.

De este modo, su alto VPN puede evitar la realización de más pruebas diagnósticas para concluir, con un amplio margen de seguridad, que el paciente no presenta una TVP o un TEP (<0,5% de riesgo), lo que hace que sea considerada una prueba idónea para descartar ETEV, pero en ningún caso es útil para confirmar el diagnóstico.

#### ***2.2.5.2. Predictor de recurrencia de la ETEV***

El Dímero-D ha sido el biomarcador más estudiado para evaluar el riesgo de recidiva de ETEV. Posiblemente, la razón inicial de su elección fue la consideración de su alto VPN en el diagnóstico de TVP y TEP. Los resultados obtenidos en la predicción de retrombosis tras la suspensión de la anticoagulación son alentadores.

Los estudios de Palareti et al<sup>91</sup> fueron los primeros en establecer un VPN para la recidiva de TVP del 93-96% en el primer mes, tras la suspensión del anticoagulante, incluso aunque el paciente presentara una trombofilia. Posteriormente, otros estudios, en especial los derivados del ensayo clínico PROLONG<sup>92</sup>, han analizado el valor predictivo positivo y negativo del Dímero-D. En este estudio, los pacientes con niveles de Dímero-D por encima del *percentil 70*, presentaron un 15% de recidivas frente al 6% en los pacientes con nivel normal, lo que supuso un riesgo relativo de 2,24 (IC 95%: 1,06 – 4,73). Asimismo, se vio que el valor predictivo para recurrencia trombótica del

Dímero-D elevado está muy ligado a la edad, siendo más útil en los pacientes menores de 70 años en comparación con los que superan esta edad.

Es de gran relevancia el momento en que se realiza la determinación de Dímero-D. La mayoría de los estudios lo han determinado entre un mes y tres meses tras suspender la anticoagulación. Aunque lo ideal sería obtener valores de Dímero-D antes de suspender la anticoagulación, evitando la exposición del paciente al riesgo de un periodo ventana sin tratamiento, y puesto que el primer mes es el momento de máximo riesgo de recurrencia, la posibilidad de determinar el Dímero-D durante la el tratamiento anticoagulante se ve limitada por el hecho de que, en la mayoría de los pacientes, los niveles de Dímero-D son normales durante el tratamiento y pueden elevarse posteriormente<sup>76</sup>. Por su parte, el estudio PROLONG II<sup>93</sup> ha demostrado que tenían un riesgo de recidiva más elevado aquellos pacientes que, aunque tuvieron un Dímero-D normal al mes de la suspensión de la anticoagulación, mostraron un Dímero-D elevado de manera persistente pasados tres meses sin anticoagulación.

### **2.2.6. Capacidad diagnóstica del Dímero-D**

Generalmente, la capacidad diagnóstica de una prueba se expresa como sensibilidad y especificidad diagnósticas. Cuando se utiliza una prueba dicotómica, cuyos resultados se puedan interpretar directamente como positivos o negativos, la sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia la prueba. En cambio, la especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como negativo<sup>94</sup>.

En el caso de las variables continuas, debe establecerse un punto de corte que las convierta en dicotómicas para poder valorar su resultado como positivo o negativo. Se ha de analizar la sensibilidad y especificidad de los diferentes puntos de corte, con el objetivo de elegir el que mejor se ciña al objetivo de nuestra prueba. En pruebas de cribado se tiende a buscar puntos de corte muy sensibles a costa de una baja especificidad, como el caso del Dímero-D en la ETEV. Pero, al presentar una baja

especificidad se necesitan otras pruebas confirmatorias con el aumento de recursos que ello conlleva<sup>95</sup>.

Por lo tanto, no solo tendremos en cuenta un único par de valores de sensibilidad y especificidad que definan la exactitud de la prueba, sino más bien con un conjunto de pares correspondientes cada uno a un distinto nivel de decisión. Este procedimiento constituye la esencia del análisis ROC. La curva ROC representa, para cada posible elección de valor de corte, la fracción de verdaderos positivos en ordenadas y la fracción de falsos positivos en abscisas<sup>94</sup>, por lo que permite escoger el punto de corte de mayor interés, ya sea el que aporte mayor especificidad (como es el caso de pruebas diagnósticas) o el de mayor sensibilidad (utilizado en pruebas de cribado)<sup>95</sup>.

La curva ROC, mediante esta representación de los pares (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles valores de corte de la prueba, nos proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica. La curva ROC es necesariamente creciente, propiedad que refleja el compromiso existente entre sensibilidad y especificidad: si se modifica el valor de corte para obtener mayor sensibilidad, sólo puede hacerse a expensas de disminuir al mismo tiempo la especificidad<sup>94</sup>.

La mayor exactitud diagnóstica de una prueba se traduce en un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva ROC<sup>96</sup>. Esto sugiere que el área bajo la curva ROC se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y la mínima a uno de 0,5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba)<sup>96</sup>.

Para comparar las diferentes curvas ROC (área bajo la curva) y el rendimiento diagnóstico de las pruebas que representan, se utilizó el estadístico  $z$  ( $z = \frac{A1+A2}{\sqrt{(EEA1)^2 + (EEA2)^2}} \alpha N(0,1)$ ; siendo  $A$  el área bajo la curva y  $EE$  el error estándar). Un valor de  $Z > 1.96$  implica diferencias en el área bajo la curva ROC y por lo tanto diferente capacidad diagnóstica.

## **3. Hipótesis**

### **3.1. Hipótesis conceptual**

Basándonos en el supuesto aumento de valores del Dímero-D con la edad, así como su disminución inversamente proporcional al tiempo de evolución, creemos que pueden establecerse unos nuevos puntos de corte del dímero-D para determinados subgrupos, que disminuyan la necesidad de pruebas de imagen diagnósticas, sin disminuir la sensibilidad ni fiabilidad de este test de cribado.

### **3.2. Hipótesis operativa**

- a) Existencia de un punto de corte de Dímero-D mayor que el punto de referencia actual (500 ng/mL) y que mantenga un VPN 100%, en pacientes de edad avanzada.
  
- b) Existencia de un punto de corte de Dímero-D mayor que el punto de referencia actual (500 ng/mL) y que mantenga un VPN 100%, en pacientes que son diagnosticados de TVP de forma precoz.

## 4. Objetivos

- a) Realizar un análisis epidemiológico de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias hospitalario por sospecha de TVP de extremidades inferiores.
- b) Realizar un análisis cuantitativo del Dímero-D en función de la edad y el tiempo de evolución clínica en los pacientes con TVP de extremidades inferiores.
- c) Buscar nuevos puntos de corte de Dímero-D para determinados subgrupos de sujetos con sospecha de TVP, para aumentar el rendimiento de las estrategias de cribado.

## 5. Material y métodos

### 5.1. Diseño

Estudio descriptivo transversal con recogida de datos prospectiva.

### 5.2. Sujetos a estudio

Todos los pacientes visitados en el servicio de urgencias de la *Corporació sanitària Parc Taulí (Hospital de Sabadell)*, durante un año, por sospecha de TVP de extremidades inferiores, ya sea por visita espontánea del paciente o por derivación desde atención primaria u otra especialidad médica del mismo servicio de urgencias.

El periodo de reclutamiento fue del 15 de Febrero de 2010 y al 15 de Febrero de 2011.

### 5.3. Variables

- a) Fecha de valoración en urgencias
- b) Sexo
- c) Fecha de nacimiento
- d) Tiempo de evolución (en días)
- e) Procedencia (Ambulatorio / Consultas desde otras especialidades en urgencias / Domicilio / Otros)
- f) Factores de riesgo cardiovascular (Tabaquismo / Hipertensión arterial / Diabetes / Dislipemia)
- g) Puntuación de la Escala de Wells simplificada (Probabilidad baja o Probabilidad intermedia-alta) (Tabla 3)<sup>8</sup>
- h) Valor de Dímero-D ( en ng/mL)
- i) Resultado de eco-doppler venoso

## 5.4. Procedimiento

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados por un médico especialista en formación de Angiología y Cirugía Vascular, que realizó la anamnesis dirigida y exploración física cuidadosa. Se registraron las variables expuestas en el punto anterior. Se determinó en cada caso la probabilidad de presentar una TVP mediante la *Escala de Wells simplificada* para la evaluación de la TVP, que incluye 9 criterios (Tabla 3)<sup>8</sup> y clasifica a los sujetos según si presentan alta, media o baja probabilidad de TVP.

Mediante análisis de sangre se determinó el valor del Dímero-D en el laboratorio de nuestro centro (UDIAT), utilizando el método de inmuniturbidimetría *STA® Compact* (Roche®), que considera como positivo un valor superior a 500 ng/mL.

En todos los casos se confirmó la presencia o no de TVP mediante eco-doppler venoso de la extremidad con un transductor lineal de alta resolución (sonda de 15mHz), del modelo *ACUSON ANTARES 5.0* (Siemens®). La ecografía fue siempre realizada por un Médico Especialista en Formación (MEF) de Angiología y Cirugía Vascular, de segundo año o superior.

Los datos fueron introducidos en una base de datos (Office Access 2007, Microsoft®) diseñada de manera específica para el presente estudio.

## 5.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 18.0 (PAWS Statistics®).

### 5.5.1. Chi cuadrado

Para valorar la posible asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas, como fue la presencia de TVP o no, según las diferentes variables registradas (*apartado 5.3, a - h*) se utilizó el test **Chi-cuadrado**.

### 5.5.2. T de Student

Para la comparación de los valores de Dímero-D (variable cuantitativa continua de distribución normal) en los sujetos con TVP confirmada por eco-doppler, según edad y tiempo de evolución de la clínica, se establecieron puntos de corte de éstas, convirtiéndolas en cualitativas dicotómicas. Para la edad se ha establecido el punto de corte en 70 años y para el tiempo de evolución clínica en 14 días. En análisis posterior entre Dímero-D y ambas variables, se realizó mediante **t de Student**.

### 5.5.3. Sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN). Curvas ROC.

Puesto que el Dímero-D es una variable cuantitativa continua, para valorar el punto de corte más apropiado (mayor sensibilidad y especificidad) de Dímero-D, en los subgrupos realizados según edad, se realizaron las curvas ROC.

Con el objetivo de analizar posibles puntos de corte de Dímero-D útiles en la práctica clínica, se analizó la sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) de diferentes valores de Dímero-D (500 ng/mL 750 ng/mL 1000 ng/mL y 1500 ng/mL).



## **6. Resultados**

### **6.1. Análisis epidemiológico**

#### **6.1.1. Prevalencia de TVP**

Durante el periodo de inclusión, del 15 de febrero de 2010 hasta la misma fecha de 2011, acudieron a urgencias de Angiología y Cirugía vascular de nuestro centro, por sospecha de TVP de miembros inferiores, 303 sujetos. Todos fueron incluidos en el estudio. De éstos, 81 (27%) fueron diagnosticados de trombosis venosa profunda de la extremidad inferior mediante eco-doppler, y en 222 (73%) de los casos se descartó la existencia de TVP (eco-doppler negativo) (Figura 3).

#### **6.1.2. Sexo**

De los 303 pacientes registrados, 132 (43%) fueron hombres y 171 fueron mujeres (57%). No se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de TVP entre hombres y mujeres, 31,82% y 22,81% respectivamente ( $p=0,079$ ) (Tabla 4).

#### **6.1.3. Edad**

En cuanto a la edad, se observó una media de 66,48 años (desviación típica de 17,81) y una mediana de 69,21 años (Figura 4). Así, la distribución en subgrupos por edad previamente descrita, supuso la inclusión de 149 sujetos (49%) en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años y 154 sujetos (51%) en el subgrupo de menores o igual a 70 años, quedando dos grupos similares en cuanto a número de sujetos.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de TVP entre ambos grupos de edad, (25,97% en menores de 70 años y 27,52% en mayores de 70 años,  $p=0,761$ ) (Tabla 4).

#### **6.1.4. Tiempo de evolución**

En el momento de la consulta a urgencias de cirugía vascular, se observó un tiempo medio de evolución desde el inicio de los síntomas (según la anamnesis del paciente) de 12,69 días (desviación típica de 18,94), con una mediana de 6 días (Figura 5). Al realizar la división en subgrupos, se incluyeron 216 (71%) sujetos en el subgrupo de pacientes con clínica menor de 14 días y 87 (29%) sujetos en el subgrupo con clínica mayor o igual a 14 días.

Presentaron TVP el 30,56% de los sujetos que acudieron con clínica menor a 2 semanas de evolución y, sólo un 17,24% de los que acudieron pasado este tiempo ( $p=0,018$ ) (Tabla 4).

#### **6.1.5. Procedencia**

La mayor parte de sujetos con sospecha de TVP acudieron derivados de un centro de atención primaria (43%;  $n=132$ ). En segundo lugar se trató de interconsultas en el ámbito de urgencias, realizadas por otras especialidades médicas (34%;  $n=102$ ). Y en tercer lugar nos encontramos con los pacientes que acudieron a urgencias por propia iniciativa (19%;  $n=58$ ) (Figura 6).

Los sujetos que habían sido valorados previamente en un centro de atención primaria presentaron TVP con menor frecuencia que los de otras procedencias (19.69% vs 32.16%,  $p=0,015$ ) (Tabla 4).

#### **6.1.6. Factores de riesgo cardiovascular**

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular registrados (Tabaquismo; Hipertensión arterial; Diabetes; Dislipemia), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en el caso de la hipertensión arterial,

diagnosticándose TVP en un 19,58% de los pacientes hipertensos, frente a un 33,13% de los no hipertensos ( $p=0,008$ ) (Tabla 4).

### **6.1.7. Escala de Wells**

En cuanto a la probabilidad según la escala de Wells simplificada (Tabla 3), se dividieron los pacientes en probabilidad baja (0 puntos o menos) y probabilidad intermedia-alta (1 punto o más). No se diagnosticó ningún caso de TVP entre los 131 sujetos cuya probabilidad resultó baja según la escala de Wells, en cambio, entre los otros 172 sujetos, 81(47,09%) presentaron TVP ( $p < 0,001$ ) (Tabla 4).

Variables		n (%TVP)	Chi-cuadrado
Sexo	Hombres	132 (31,82%)	p = 0,079
	Mujeres	171 (22,81%)	
Edad	< 70 años	154 (25,97%)	p = 0,761
	> 70 años	149 (27,52%)	
Tiempo de evolución	< 14 días	216 (30,56%)	p = 0,018
	> 14 días	87 (17,24%)	
Procedencia	Ambulatorio	132 (19,69%)	p = 0,015
	No ambulatorio	171 (32,16%)	
Tabaquismo	Sí	98 (31,63%)	p = 0,182
	No	205 (24,39%)	
Hipertensión arterial	Sí	143 (19,58%)	p = 0,008
	No	160 (33,13%)	
Diabetes Mellitus	Sí	47 (8)	p = 0,102
	No	256 (73)	
Dislipemia	Sí	62 (13)	p = 0,250
	No	241 (68)	
Probabilidad escala de Wells	Baja	131 (0%)	p < 0,001
	Intermedia - Alta	172 (47,09%)	

Tabla 4. Características epidemiológicas de la muestra y prevalencia de TVP en función de éstas.

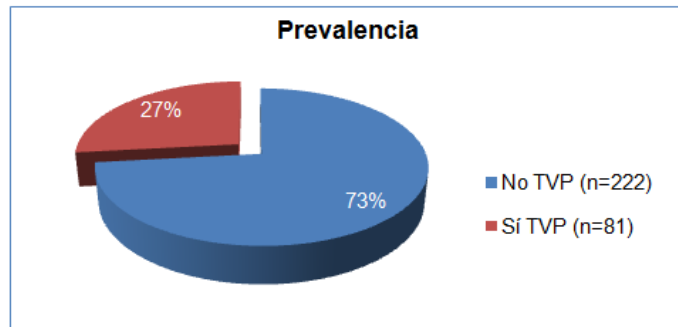


Figura 3. Prevalencia de TVP en el estudio.

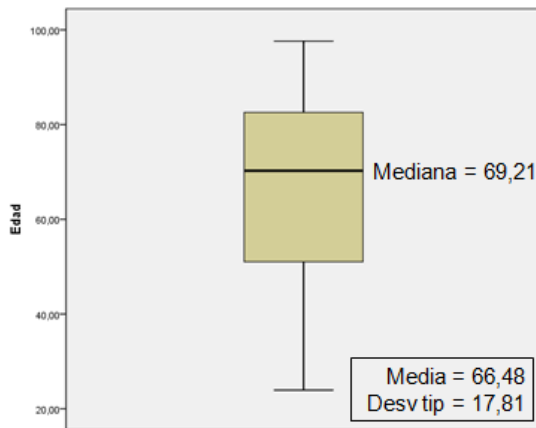


Figura 4. Histograma de edad en el total de sujetos

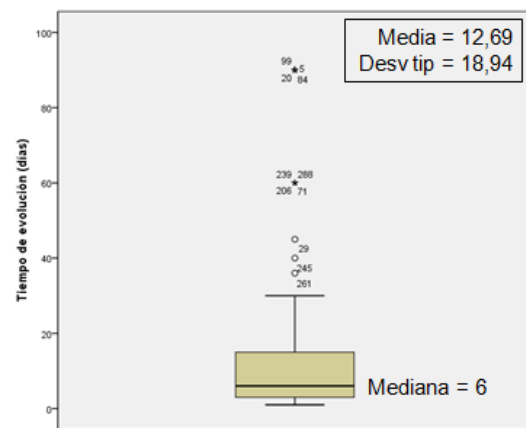


Figura 5. Histograma de tiempo de evolución en el total de sujetos

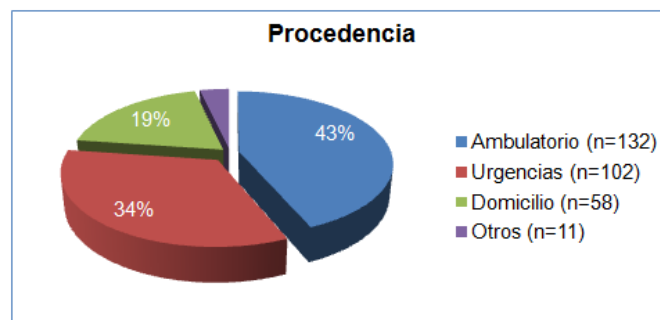


Figura 6. Distribución de los sujetos según su procedencia.

## 6.2. Valores de Dímero-D

El valor medio de Dímero-D fue de 3502,26 ng/mL con una desviación típica de 5083,87 ng/mL y una mediana de 1590 ng/mL, para el total de pacientes. En los pacientes con diagnóstico de TVP la media fue 8694,94 ng/mL con una desviación típica de 7020,94 ng/mL, y mediana de 5820 ng/mL. En cambio, en los que se descartó TVP, el Dímero-D tuvo una media de 1607,63 ng/mL con una desviación típica de 1996,55 ng/mL, y una mediana de 985 ng/mL. Hemos de considerar que el valor mayor proporcionado por nuestro laboratorio era de 20.000 ng/mL, siendo éste el valor notificado en caso de ser superior al mismo.

Si comparamos los valores de Dímero-D en los dos subgrupos de edad creados, observamos que, en pacientes mayores de 70 años, el Dímero-D presenta una media de 1895,78 ng/mL  $\pm$  2330,15 ng/mL en los sujetos sin TVP, y de 9292,62 ng/mL  $\pm$  6985,60 ng/mL en los que presentaron TVP. Siendo, en los pacientes menores de 70 años, de 1334,65 ng/mL  $\pm$  1581,20 ng/mL en los sujetos sin TVP, y de 8051,02 ng/mL  $\pm$  7092,59 ng/mL en los sujetos con TVP.

Aunque observamos que los valores tienden ser mayores en el subgrupo de mayor edad, esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa en nuestro análisis ( $p=0,103$ ) (Tabla 5).

Al realizar el mismo análisis en los subgrupos por tiempo de evolución clínica, observamos que los pacientes que presentaron TVP con una clínica inferior a 14 días presentaban un media de Dímero-D mayor que en los que acudieron con mayor tiempo de evolución (9224,24 ng/mL  $\pm$  7087,979 vs 6366,00 ng/mL  $\pm$  6425,852;  $p=0,156$ ), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 6).

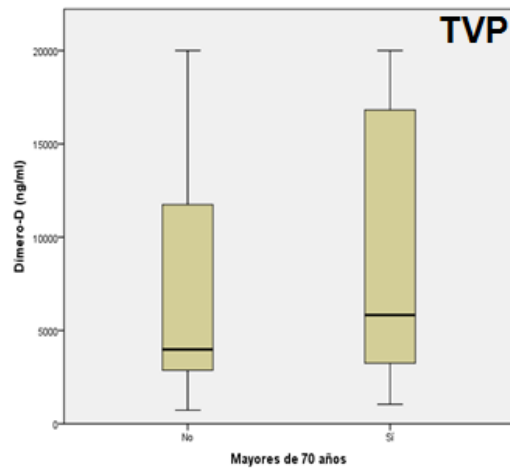


Figura 7. Histograma del valor de Dímero-D según grupo de edad en los sujetos con TVP.

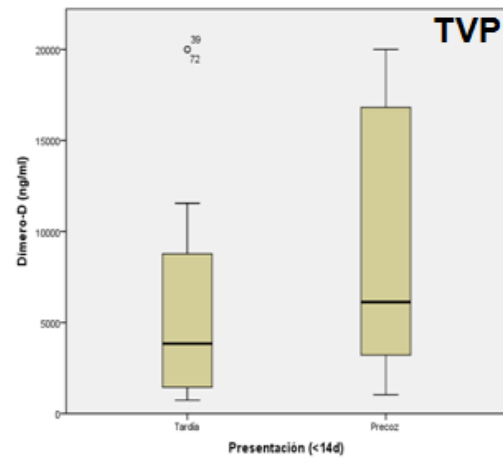


Figura 8. Histogramas del valor de Dímero-D de los sujetos con TVP según el tiempo de evolución

TVP	Edad	n	Media (ng/mL)	Desviación típica	T-student
NO	< 70 años	114	1334,65	1581,20	p = 0,103
	> 70 años	108	1895,78	2330,15	
SI	< 70 años	39	8051,28	7092,59	p = 0,430
	> 70 años	42	9292,62	6985,61	

Tabla 5. Comparación de medias del Dímero-D (ng/mL) según subgrupos de edad en los pacientes con TVP y sin TVP.

Tiempo de evolución	n	Media	Desviación típica	T-student
< 14 días	66	9224,24	7087,98	p = 0,156
> 14 días	15	6366,00	6425,852	

Tabla 6. Comparación de medias del Dímero-D (ng/mL) según subgrupos de tiempo de evolución en los pacientes con TVP.

### 6.3. Análisis de Sensibilidad y Especificidad del Dímero-D. Curvas ROC.

Como habíamos comentado en el *apartado 2.2.6*, para analizar la capacidad discriminatoria para TVP en la población general de los diferentes puntos de corte del Dímero-D, valoramos su sensibilidad y VPN en el total de sujetos mediante la curva ROC.

El actual punto de corte (500 ng/mL) presenta una sensibilidad y VPN del 100% (Tabla 7), con un área bajo la curva de 0,895 (IC 95%: 0,856 – 0,934) (Figura 9). El punto de corte más elevado que mantiene una sensibilidad del 100% resultó ser 725 ng/mL, consiguiendo un aumento de la especificidad, respecto al punto de corte de 500 ng/mL, del 26,1% al 39,6%.

Posteriormente, se realizó el mismo análisis para los diferentes subgrupos de edad y de tiempo de evolución.

En los sujetos mayores de 70 años, podemos aumentar el punto de corte a 1000 ng/mL manteniendo una sensibilidad y VPN del 100% (Tabla 8). Al realizar la curva ROC, se aprecia un aumento del área bajo la curva respecto al total sujetos estudiados, siendo de 0,9 (IC 95%: 0,848 – 0,952) en este grupo de edad (Figura 10). Este aumento de área muestra una tendencia hacia un mejor rendimiento diagnóstico del Dímero-D al cambiar el punto de corte en los >70 años, sin embargo esta mejoría no se muestra estadísticamente significativa ( $z = 0,15$ ). Por otro lado, podríamos aumentar el punto de corte a 1035 ng/mL manteniendo una sensibilidad del 100 %, con su consecuente aumento de la especificidad, respecto al punto de corte de 500 ng/mL, del 15,9% al 49,5%.

Para el subgrupo de pacientes que presentan una clínica de menos de 14 días de duración, observamos la misma tendencia, pudiendo aumentarse el punto de corte a 1000 ng/mL, con una sensibilidad y valor predictivo negativo que se mantienen en el 100% (Tabla 9) y un aumento de la especificidad, respecto al punto de corte de 500 ng/mL, del 27,3% al 53,3%.



El área bajo la curva ROC también aumenta respecto al total de sujetos, siendo en este caso de 0,912 (IC 95%: 0,873 – 0,950) (Figura 11). Tampoco en este caso se observa una diferencia significativa en cuanto al rendimiento diagnóstico, a pesar de su tendencia positiva ( $z = 0,60$ ).

Valor corte	Sens	IC (95%)	Esp	IC (95%)	VPN	IC (95%)
500 ng/mL	<b>100,00%</b>	94,36% - 99,89%	<b>26,13%</b>	20,58% - 32,51%	<b>100,00%</b>	92,26% - 99,84%
750 ng/mL	<b>98,77%</b>	92,36% - 99,94%	<b>40,09%</b>	33,65% - 46,88%	<b>98,89%</b>	93,10% - 99,94%
1000 ng/mL	<b>97,53%</b>	90,54% - 99,57%	<b>50,90%</b>	44,14%- 57,63%	<b>98,26%</b>	93,24% - 99,70%
1500 ng/mL	<b>88,89%</b>	79,48% - 94,48%	<b>62,61%</b>	55,86%- 68,93%	<b>93,92%</b>	88,43% - 97,00%

Tabla 7. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo del Dímero-D para el diagnóstico de TVP en el total de sujetos.

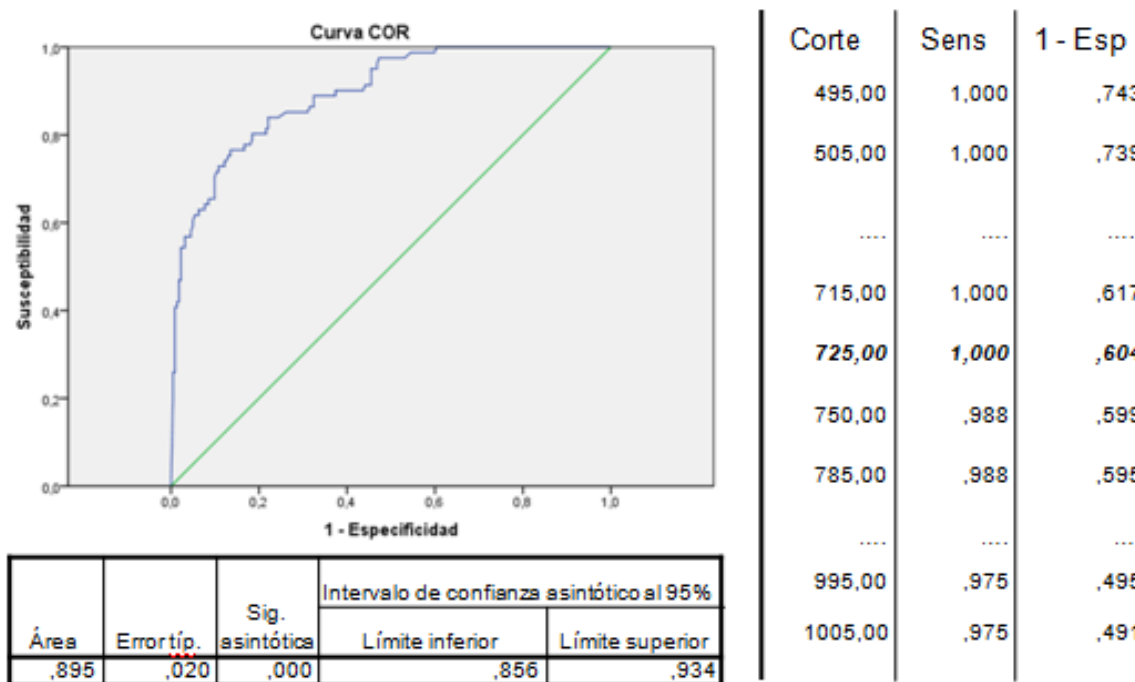
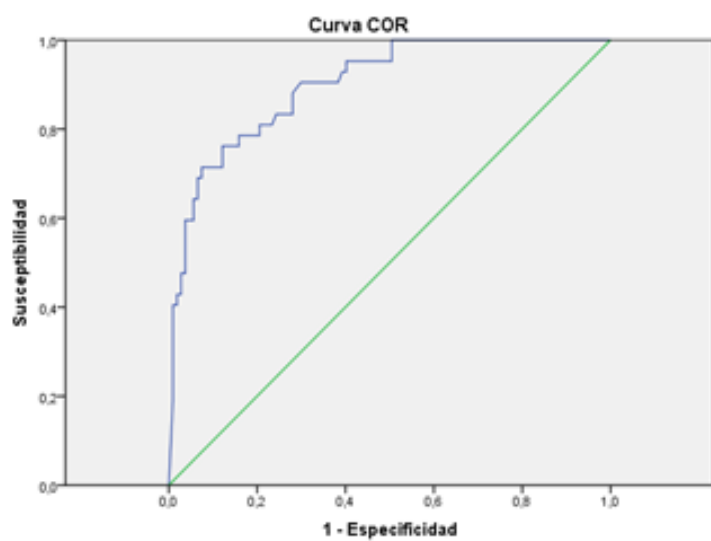


Figura 9. Curva ROC para el diagnóstico de TVP mediante Dímero-D en el total de sujetos.

Valor corte	Sens	IC (95%)	Esp	IC (95%)	VPN	IC (95%)
500 ng/mL	<b>100,00%</b>	89,56% - 99,78%	<b>15,89%</b>	9,79% - 24,51%	<b>100,00%</b>	77,08% - 99,46%
750 ng/mL		89,56% - 99,78%	<b>31,78%</b>	23,30% - 41,58%		87,36% - 99,73%
1000 ng/mL		89,56% - 99,78%	<b>46,73%</b>	37,11% - 56,59%		91,11% - 99,82%
1500 ng/mL	<b>95,24%</b>	82,58% - 99,17%	<b>54,21%</b>	44,33% - 63,78%	<b>96,67%</b>	87,45% - 99,42%

Tabla 8. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo del Dímero-D para el diagnóstico de TVP en el subgrupo de mayores de 70 años.



Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,900	,026	,000	,848	,952

Valor de corte	Sens	1 - Esp
985,00	1,000	,542
1000,00	1,000	,533
1020,00	1,000	,514
<b>1035,00</b>	<b>1,000</b>	<b>,505</b>
1065,00	,976	,505
1105,00	,952	,505
1175,00	,952	,495
1235,00	,952	,486
1280,00	,952	,477
1340,00	,952	,467

Figura 10. Curva ROC para el diagnóstico de TVP mediante Dímero-D en el subgrupo de mayores de 70 años.

Valor corte	Sens	IC (95%)	Esp	IC (95%)	VPN	IC (95%)
500 ng/mL	<b>100,00%</b>	93,15% - 99,86%	<b>27,33%</b>	20,54% - 35,32%	<b>100,00%</b>	89,33% - 99,78%
750 ng/mL		93,15% - 99,86%	<b>42,00%</b>	34,08% - 50,33%		92,84% - 99,86%
1000 ng/mL		93,15% - 99,86%	<b>52,67%</b>	44,38% - 60,81%		92,84% - 99,86%
1500 ng/mL	<b>92,42%</b>	82,50% - 97,18%	<b>62,67%</b>	54,36% - 70,31%	<b>94,95%</b>	88,06% - 98,13%

Tabla 9. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo del Dímero-D para el diagnóstico de TVP en el subgrupo con clínica inferior a 14 días.

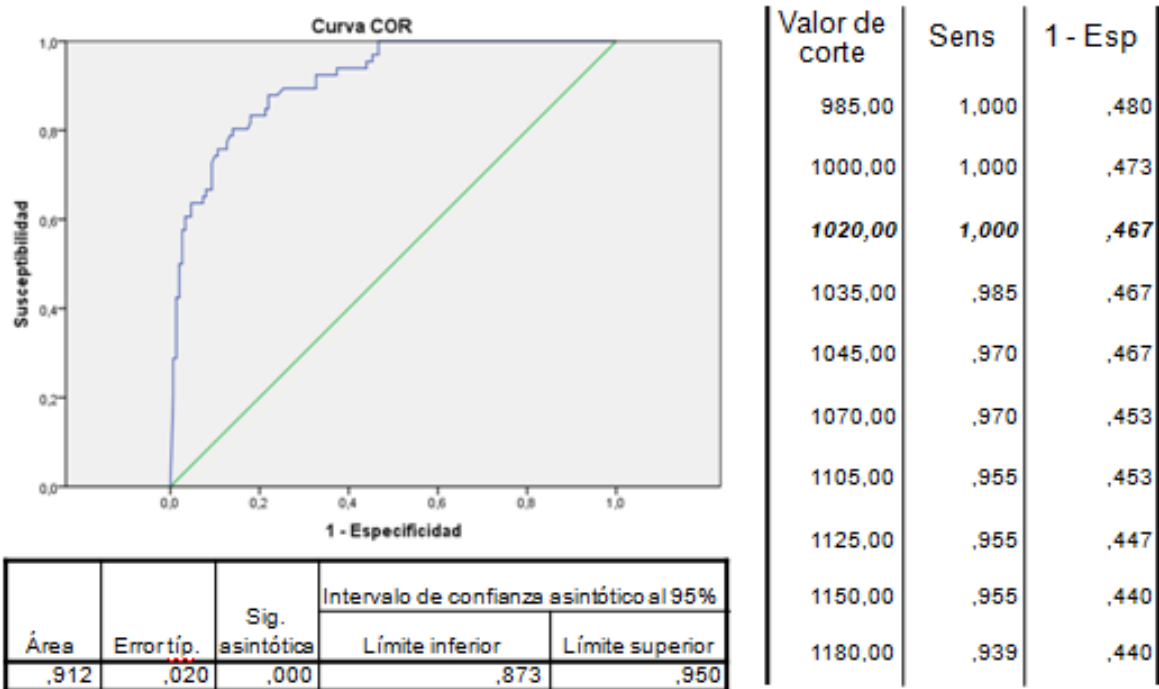


Figura 11. Curva ROC para el diagnóstico de TVP mediante Dímero-D en el subgrupo con clínica inferior a 14 días.

## 7. Discusión

### 7.1. Análisis epidemiológico

La prevalencia de TVP de extremidad inferior de los pacientes que acudieron a urgencias de nuestro centro (*Corporació Sanitària Parc Taulí*) con sospecha de TVP fue de un 27%. Esta prevalencia es ligeramente superior al 19% (IC 95%: 16 – 23%) publicado por Wells et al<sup>44</sup> en su revisión de los principales estudios epidemiológicos al respecto. Si bien hemos de tener en cuenta la variabilidad de la prevalencia en los estudios incluidos, que osciló entre el 10,1%<sup>97</sup> y el 42,5%<sup>98</sup>. Así, podemos decir que la prevalencia en nuestro estudio es comparable a la publicada previamente.

No se consideró oportuno el cálculo de la incidencia anual de TVP en nuestra población de referencia (420.000 habitantes), debido a que no se contemplaron en nuestro estudio los sujetos que hubieran podido acudir a otros centros de la zona (privados), los que sufrieron un TEP sin TVP o los pacientes que presentaron TVP estando ingresados en nuestro centro por otro motivo.

Al evaluar la procedencia de los sujetos a estudio, en los que venían derivados de un centro de atención primaria, que representaron casi la mitad del total (43%), observamos una prevalencia del 19,7%, frente a un 32,2% del resto de sujetos ( $p=0,015$ ). Este hecho podría ser atribuible a la ausencia de protocolos diagnósticos al respecto en estos centros, a la falta de cumplimiento de los mismos o a la falta de recursos diagnósticos, que obliguen a la derivación del paciente a un centro hospitalario. Especialmente en estos casos, la optimización de los algoritmos diagnósticos y su aplicación consensuada y generalizada podría disminuir las derivaciones a urgencias, con la disminución de gasto sanitario que ello conlleva.

Si analizamos el sexo de los sujetos de la muestra, observamos que el número de mujeres que acudieron fue discretamente mayor (57%), pero que se diagnosticaron más TVP en los hombres (31,8% vs 22,8%,  $p=0,079$ ). Esta diferencia, que en nuestra muestra es marginalmente significativa, se encuentra en consonancia con el trabajo de Bauersachs et al<sup>99</sup>, que evalúa el impacto del sexo en el diagnóstico de la TVP, y

concluye que el umbral de los test diagnósticos es inferior en mujeres que en hombres, probablemente debido a la mayor incidencia de síntomas inespecíficos en las primeras<sup>100</sup>.

En cuanto a la edad de los sujetos de la muestra, se observó que la mediana coincidía aproximadamente con la edad en la que estudios previos<sup>71-73</sup> sugieren que el valor del Dímero-D deja de tener valor diagnóstico con el punto de corte actual (60 – 80 años), por su elevación basal en este tipo de sujetos. Por ello, en nuestro estudio se fijó en 70 años el punto de corte para la valoración del Dímero-D según la edad. De este modo, quedaron dos grupos similares en cuanto a cantidad de sujetos, sin evidenciarse el conocido aumento de riesgo de TVP con la edad<sup>26</sup>, pues ni acudieron más sujetos mayores con sospecha de TVP, ni el diagnóstico fue más frecuente en este grupo ( $p=0,761$ ).

Por otro lado, la mayoría de pacientes acudieron antes de dos semanas de evolución de la clínica (71%), siendo más frecuente el diagnóstico de TVP en este caso de forma significativa ( $p=0,018$ ). Este hecho puede ser esperable, debido a que la mayoría de TVP cursan con una instauración aguda de los síntomas. Para realizar los subgrupos según el tiempo de evolución clínica se utilizó este punto de corte (14 días desde el inicio de los síntomas), debido a que los valores de Dímero-D caen de forma significativa pasado este tiempo<sup>74</sup> (motivo por el cual se recomienda usar sus valores con precaución cuando la clínica es de más larga evolución<sup>62</sup>).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia o no de TVP, excepto en el caso de la hipertensión arterial, que se mostró como factor protector ( $p=0,008$ ). Este hecho no es explicable de forma fisiopatológica y va en contra de otros estudios que sí relacionan un aumento del riesgo de TVP con la hipertensión<sup>101</sup>. Sin embargo, estos estudios no son demasiado amplios y nuestros hallazgos pueden deberse a la similitud en la distribución de la hipertensión arterial entre sujetos con/sin TVP o a un tamaño muestral insuficiente. Si bien algunos estudios han tratado de relacionar los factores de riesgo vascular con un mayor riesgo de trombosis venosa<sup>102,103</sup>, especialmente la diabetes<sup>104</sup>, sus resultados no han presentado especial transcendencia.

Por lo que respecta a la probabilidad clínica según la escala de Wells simplificada (Tabla 3), los sujetos fueron divididos en dos grupos: probabilidad baja y probabilidad intermedia-alta, ya que son estos dos subgrupos los que influirán en la conducta a seguir en el algoritmo diagnóstico de la TVP (Figura 1). Al analizar la prevalencia de TVP en cada uno de los grupos realizados se pone de manifiesto la utilidad de esta herramienta diagnóstica, ya que no se diagnosticó ninguna trombosis entre los que presentaban una probabilidad baja y, por tanto, todas las trombosis diagnosticadas se dieron en los sujetos con una probabilidad intermedia-alta ( $p=0,001$ ). Por ello, si el rendimiento de la escala de Wells es tan elevado y lo completamos con el resultado del Dímero-D, el seguimiento de los algoritmos puede llevarnos a la disminución de la realización de pruebas de imagen.

## 7.2. Valores del Dímero-D

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) puede ser una patología grave, por lo que su diagnóstico debe ser precoz y preciso. Igualmente, hemos de tener en cuenta que la clínica de trombosis venosa profunda (TVP) es muy inespecífica y sus síntomas pueden corresponder a diversas patologías frecuentes. Por este motivo, una prueba como el Dímero-D, que presenta una sensibilidad y valor predictivo negativo cercano al 100%<sup>52</sup>, es muy útil para descartar una TVP.

Por ello, y en un intento de facilitar el diagnóstico y evitar la excesiva realización de pruebas complementarias, y el gasto que suponen, se han realizado algoritmos diagnósticos que incluyen escalas de predicción clínica y el valor del Dímero-D, asumiendo la baja especificidad de este último, que no suele superar el 40%<sup>5,8,67,90</sup>. Así, si la intención es disminuir el número de pruebas para mejorar el coste-efectividad, interesaría conseguir una mayor especificidad del Dímero-D.

En un intento de aumentar esta especificidad, se han buscado subgrupos con valores de Dímero-D supuestamente mayores, como son una edad avanzada<sup>12,71-73</sup> y un tiempo de evolución de clínica corto<sup>13,62,74,75</sup>, en los que pudiera aumentarse el punto de corte de la prueba. Esto permitiría descartar la TVP en un mayor número de

casos sin necesidad de realizar más pruebas diagnósticas y, si fuera en el ámbito de la atención primaria, evitaría la derivación a un centro hospitalario.

### 7.2.1. Análisis según la edad

Como hemos comentado en apartados anteriores, la edad se encuentra entre los factores que influyen en el valor del Dímero-D. Los estudios publicados al respecto <sup>71-73</sup>, muestran que el aumento de los valores del Dímero-D es relevante a partir de la séptima década de la vida. Los subgrupos de edad se realizaron en base a esta edad (70 años), coincidiendo con la mediana de edad de la muestra y buscando una forma simple para la práctica clínica.

En nuestro análisis hemos podido observar, como los valores de Dímero-D aumentaban en los pacientes de mayor edad, en consonancia con las publicaciones anteriores<sup>12</sup>. Sin embargo, esta tendencia no se mostró estadísticamente significativa en nuestro estudio (Tabla 5).

Al comparar la curva ROC en los sujetos mayores de 70 años con la del total de sujetos, vemos un aumento del área bajo la curva (de 0,895 a 0,900) y por lo tanto una tendencia a la mejoría en el rendimiento diagnóstico del Dímero-D. Sin embargo, no podemos decir que la curva en los sujetos de edad avanzada sea significativamente mejor ( $z = 0,15$ ), posiblemente debido a que la curva inicial ya presenta un rendimiento diagnóstico muy elevado.

Al analizar la sensibilidad y especificidad, vemos que un punto de corte de Dímero-D de 1000 ng/mL puede ser utilizado para descartar TVP en pacientes mayores de 70 años de forma segura, pues mantiene un VPN del 100%. Es decir, ninguno de los pacientes con TVP de nuestra muestra presentó un Dímero-D inferior a 1000 ng/mL y no se hubieran producido falsos negativos.

Teniendo en cuenta que 34 sujetos mayores de 70 años presentaron un Dímero-D entre 500 - 1000 ng/mL y que ninguno de ellos fue diagnosticado de TVP, la modificación que sugerimos del punto de corte de Dímero-D hubiera evitado la



realización del mismo número de eco-doppler venosos (22,82%) sin dejar a ningún sujeto sin diagnosticar.

El punto de corte de 1500 ng/mL también presentaba una sensibilidad y VPN elevados, de 95,24% y 96,67% respectivamente. En nuestra muestra, la utilización de este punto de corte hubiera supuesto una disminución de 44 ecografías (29,53%), pero dos pacientes con TVP habrían quedado sin diagnosticar. Debido a las consecuencias que ello puede conllevar, este punto de corte no estaría justificado, ya que en una prueba de cribado no es aceptable un VPN que no sea cercano al 100%.

Por ello, creemos que el punto de corte de 1000 ng/mL es el más adecuado en pacientes mayores a 70 años, por su repercusión en el coste-efectividad, ahorrándonos casi una cuarta parte de ecografías en esta franja de edad, y con una seguridad muy elevada.

Estudios previos, han postulado el uso de puntos de corte mayores en pacientes de mayor edad<sup>71-73</sup>. Harper et al<sup>12</sup>, por ejemplo, propusieron un punto de corte de 1000 ng/mL en pacientes mayores de 60 años, con un aumento de la especificidad al 55%, manteniendo una sensibilidad cercana al 100%. Así, si este hecho se confirma con estudios posteriores podría valorarse una modificación de los algoritmos diagnósticos actuales.

### **7.2.2. Análisis según el tiempo de evolución**

Los estudios que relacionan el tiempo de evolución clínica con el valor del Dímero-D son escasos e incluyen pocos sujetos<sup>13,75</sup>. Entre los más relevantes encontramos el trabajo realizado por D'Angelo et al<sup>75</sup> (n=103), donde se observó una sensibilidad global del 96%, siendo del 100% cuando la clínica era inferior a dos semanas. Igualmente, en el estudio realizado por De Bastos et al<sup>13</sup> (29 trombosis venosas de 336 sujetos), observaron un aumento de la sensibilidad de la prueba del 93% al 100%, cuando la clínica era inferior a 15 días.

De esta manera, la *Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology*<sup>62</sup>, basándose en el trabajo realizado por D'Angelo et al <sup>75</sup> y en otros estudios que valoran la evolución en el tiempo de los valores de Dímero-D<sup>105,106</sup>, recomienda usar con precaución los valores del Dímero-D cuando han pasado más de 14 días desde la aparición de la clínica. Por lo tanto, este fue el punto de corte que decidimos utilizar para realizar los subgrupos teniendo en cuenta el tiempo de evolución clínica.

En nuestro estudio, se observó un aumento del área bajo la curva ROC en el análisis de los pacientes con sintomatología de menos de 2 semanas respecto a la curva global (de 0,895 a 0,912). A pesar de que en este caso tampoco se trata de una mejoría significativa en el rendimiento diagnóstico del Dímero-D cuando la clínica es reciente ( $z = 0,60$ ), debido probablemente a un rendimiento ya elevado en el total de sujetos, sí que podría sugerir la diferente aplicación del Dímero-D, pues ante una clínica reciente podremos elevar la sensibilidad de la prueba elevando el punto de corte y en cambio, en casos de larga evolución habría que valorar con cautela la utilidad de los resultados.

Como hemos podido ver, en nuestra muestra, un punto de corte de Dímero-D en 1000 ng/mL puede ser utilizado para descartar TVP en estos pacientes de forma segura, proporcionando una sensibilidad y VPN del 100%. En este caso, la utilización este punto de corte para pacientes con una clínica inferior a 14 días, hubiera evitado la realización de 38 ecografías, un 17,59% de las que se realizaron en este subgrupo, sin haber dejado a ningún sujeto con TVP sin diagnosticar.

En este caso, el punto de corte de 1500 ng/mL, también presentaba una sensibilidad y VPN elevados (92,42% y 94,95%) pero insuficientes, pues hubiera supuesto un 2,31% de falsos negativos (5 pacientes con TVP hubieran quedado sin diagnosticar).

Por lo tanto, el punto de corte de 1000 ng/mL, vuelve a ser que nos proporciona un aumento del rendimiento diagnóstico, manteniendo la seguridad de la prueba, en los pacientes con clínica de menos de 2 semanas. Además, hemos de tener en cuenta que la mayoría de pacientes (79%) acuden a urgencias antes de las dos

semanas de evolución, cosa que aumentaría el impacto clínico de este nuevo punto de corte.

### **7.3. Impacto clínico**

El diagnóstico de la TVP supone un problema en la práctica clínica debido a la inespecificidad de la clínica. Estudios recientes han demostrado que una baja sospecha clínica y un Dímero-D negativo pueden excluir una TVP evitando la necesidad de realizar ecografía<sup>10</sup>.

Teniendo en cuenta el análisis realizado en este trabajo, cabe esperar que en pacientes mayores de 70 años o si presentan una clínica inferior a 14 días, aumentemos el coste-efectividad si usamos el nuevo punto de corte propuesto (1000 ng/mL). En un sistema de salud público, y teniendo en cuenta que la actual situación financiera es complicada, es importante el ajuste de los costes sanitarios. En este caso, esta disminución del coste sería a expensas de la disminución en la necesidad de pruebas de imagen y derivaciones a un centro hospitalario.

Además, consideramos que se trata de un modelo sencillo de aplicar, ya que el facultativo ha de recordar un único punto de corte nuevo, que es el doble del habitual, y aplicarlo sólo en dos situaciones, cuando el paciente sea mayor de 70 años o cuando la clínica sea inferior a 2 semanas.

### **7.4. Limitaciones del estudio**

En primer lugar hemos de tener en cuenta el tamaño muestral. Se han registrado 303 pacientes en los que se han diagnosticado 81 trombosis. A pesar de que en nuestra muestra, la elevación sugerida del punto de corte de Dímero-D se muestra segura, su tamaño es limitado, por lo que serían necesarios nuevos estudios con casuística más elevada para establecer unos nuevos puntos de corte de manera definitiva y consensuada.

El hecho de que no se realizara seguimiento de los pacientes que no fueron diagnosticados de TVP puede resultar otra limitación, ya que podría haberse tratado en algún caso de pacientes con trombosis incipiente que hubiera evolucionado posteriormente siendo diagnosticada más adelante. Sin embargo, ningún paciente de los fueron diagnosticados de TVP había acudido a urgencias del mismo hospital en las semanas previas.

## 8. Conclusiones

- a) La prevalencia de TVP de extremidad inferior en los sujetos que acuden a urgencias de nuestro centro por sospecha de la misma (*Corporació Sanitària Parc Taulí*) resultó del 27%, siendo más baja (19%) de manera significativa cuando los pacientes habían sido derivados de un ambulatorio.
- b) La mayoría de pacientes acuden a urgencias antes de 2 semanas de evolución clínica.
- c) En nuestra muestra, los sujetos con factores de riesgo cardiovascular clásicos no presentaron mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE).V).
- d) La escala de Wells modificada, es de gran utilidad para clasificar a los pacientes según su probabilidad clínica de tener una TVP. En el presente estudio, ninguno de los sujetos clasificados como *baja probabilidad* presentó TVP.
- e) El valor de Dímero-D es mayor en los sujetos mayores de 70 años y disminuye en los casos de TVP que presentan una evolución mayor a dos semanas. Ambas situaciones pueden ser utilizadas para mejorar la capacidad discriminatoria del Dímero-D en los algoritmos diagnósticos.
- f) Según nuestros resultados, ante una sospecha de TVP de la extremidad inferior en los sujetos mayores de 70 años y/o en los que presentan una evolución clínica inferior a 14 días, podría utilizarse un punto de corte de Dímero-D de 1000 ng/mL de forma segura, manteniendo una sensibilidad y VPN del 100%, y disminuyendo la necesidad de pruebas de imagen.

## 9. Bibliografia

- (1) Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2003 Jan;25(1):1-5.
- (2) Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Clin.Chest Med.* 2010 Dec;31(4):611-628.
- (3) Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, *et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch.Intern.Med.* 2002 Jun 10;162(11):1245-1248.
- (4) Schumann SA, Ewigman B. Is it DVT? Wells score and D-dimer may avert costly workup. *J.Fam.Pract.* 2007 Dec;56(12):1010-1012.
- (5) Goodacre S, Sampson FC, Sutton AJ, Mason S, Morris F. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. *QJM* 2005 Jul;98(7):513-527.
- (6) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J.Thromb.Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- (7) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, *et al.* Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-1798.
- (8) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, *et al.* Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N.Engl.J.Med.* 2003 Sep 25;349(13):1227-1235.
- (9) 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.
- (10) Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, *et al.* Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J.Thromb.Haemost.* 2003 Apr;1(4):645-651.
- (11) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009 Mar 26;113(13):2878-2887.
- (12) Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern.Med.J.* 2007 Sep;37(9):607-613.

- (13) de Bastos M, de Bastos MR, Bogutchi T, Carneiro-Proietti AB, Rezende SM. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J.Thromb.Haemost.* 2006 Sep;4(9):2079-2080.
- (14) Capilla Montes M, Landaluce Chaves M, Masegosa Medina A. Enfermedad tromboembólica venosa. Tratado de las enfermedades vasculares. SEACV. ; 2006.
- (15) Labropoulos N, Spentzouris G, Gasparis AP, Meissner M. Impact and clinical significance of recurrent venous thromboembolism. *Br.J.Surg.* 2010 Jul;97(7):989-999.
- (16) Nylander G, Olivecrona H. The phlebographic pattern of acute leg thrombosis within a defined urban population. *Acta Chir.Scand.* 1976;142(7):505-511.
- (17) Kierkegaard A. Incidence of acute deep vein thrombosis in two districts. A phlebographic study. *Acta Chir.Scand.* 1980;146(4):267-269.
- (18) Anderson FA,Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch.Intern.Med.* 1991 May;151(5):933-938.
- (19) Kniffin WD,Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA,Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch.Intern.Med.* 1994 Apr 25;154(8):861-866.
- (20) Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch.Intern.Med.* 1997 Aug 11-25;157(15):1665-1670.
- (21) White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann.Intern.Med.* 1998 May 1;128(9):737-740.
- (22) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ,3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch.Intern.Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-593.
- (23) Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb.Haemost.* 2000 May;83(5):657-660.
- (24) Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J.Intern.Med.* 1992 Aug;232(2):155-160.
- (25) Bergqvist D. Incidence of pulmonary embolism: is it declining? *Semin.Vasc.Surg.* 2000 Sep;13(3):167-170.

- (26) Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J.Thromb.Haemost.* 2010 Oct;8(10):2105-2112.
- (27) Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev.Cardiovasc.Ther.* 2010 Dec;8(12):1711-1721.
- (28) Niranjana A, Agarwal N, Agarwal T, Agarwal M. Deep vein thrombosis: review and update. *J.Indian Med.Assoc.* 2010 Apr;108(4):248-251.
- (29) Coleman R, MacCallum P. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. *Br.J.Cancer* 2010 Apr 13;102 Suppl 1:S17-23.
- (30) Bafunno V, Margaglione M. Genetic basis of thrombosis. *Clin.Chem.Lab.Med.* 2010 Dec;48 Suppl 1:S41-51.
- (31) Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin.Thromb.Hemost.* 2008 Nov;34(8):747-761.
- (32) Aird WC. Vascular bed-specific thrombosis. *J.Thromb.Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:283-291.
- (33) Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta Clin.Belg.* 2006 Sep-Oct;61(5):213-219.
- (34) Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch.Intern.Med.* 1998 Nov 23;158(21):2315-2323.
- (35) Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis. *Postgrad.Med.* 2010 Mar;122(2):66-73.
- (36) Hach-Wunderle V. Diagnosis and treatment of venous thrombosis. *Hamostaseologie* 2008 Dec;28(5):376-386.
- (37) Gómez Caravaca J, Mira Sirvent F, Masegosa Medina A. Enfermedad tromboembólica venosa. Tratado de las enfermedades vasculares. SEACV. : Viguera; 2006.
- (38) Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, *et al.* Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995 May 27;345(8961):1326-1330.
- (39) Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, *et al.* Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998 Jan 3;316(7124):17-20.



- (40) Pearson SD, Polak JL, Cartwright S, McCabe-Hassan S, Lee TH, Goldhaber SZ. A critical pathway to evaluate suspected deep vein thrombosis. *Arch.Intern.Med.* 1995 Sep 11;155(16):1773-1778.
- (41) Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N.Engl.J.Med.* 1993 Nov 4;329(19):1365-1369.
- (42) Douketis JD. Use of a clinical prediction score in patients with suspected deep venous thrombosis: two steps forward, one step back? *Ann.Intern.Med.* 2005 Jul 19;143(2):140-142.
- (43) Hunt D. Determining the clinical probability of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *South.Med.J.* 2007 Oct;100(10):1015-21; quiz 1004.
- (44) Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006 Jan 11;295(2):199-207.
- (45) Subramaniam RM, Chou T, Heath R, Allen R. Importance of pretest probability score and D-dimer assay before sonography for lower limb deep venous thrombosis. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2006 Jan;186(1):206-212.
- (46) Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann.Intern.Med.* 2005 Jul 19;143(2):100-107.
- (47) Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thromb.Res.* 2009 Feb;123(4):612-616.
- (48) Landefeld CS, McGuire E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basis for quantifying clinical judgment. *Am.J.Med.* 1990 Apr;88(4):382-388.
- (49) Nypaver TJ, Shepard AD, Reddy DJ, Elliott JP, Jr, Smith RF, Ernst CB. Repair of pararenal abdominal aortic aneurysms. An analysis of operative management. *Arch.Surg.* 1993 Jul;128(7):803-11; discussion 811-3.
- (50) Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J.Thromb.Haemost.* 2005 Nov;3(11):2465-2470.
- (51) Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermesen JT, *et al.* Different accuracies of rapid enzyme-linked immunosorbent, turbidimetric, and agglutination D-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin.Thromb.Hemost.* 2006 Oct;32(7):678-693.

- (52) Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller 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.
- (53) Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ* 2002 Oct 19;325(7369):887-890.
- (54) Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996 Jun 15;93(12):2212-2245.
- (55) Kruger K, Wildberger J, Haage P, Landwehr P. Diagnostic imaging of venous disease: Part I: methods in the diagnosis of veins and thrombosis. *Radiologe* 2008 Oct;48(10):977-992.
- (56) Andrews EJ,Jr, Fleischer AC. Sonography for deep venous thrombosis: current and future applications. *Ultrasound Q.* 2005 Dec;21(4):213-225.
- (57) Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann.Intern.Med.* 1998 Apr 15;128(8):663-677.
- (58) Shiver SA, Lyon M, Blaivas M, Adhikari S. Prospective comparison of emergency physician-performed venous ultrasound and CT venography for deep venous thrombosis. *Am.J.Emerg.Med.* 2010 Mar;28(3):354-358.
- (59) Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJ. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin.Radiol.* 2008 Mar;63(3):299-304.
- (60) Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur.Radiol.* 2007 Jan;17(1):175-181.
- (61) Ljungqvist M, Soderberg M, Moritz P, Ahlgren A, Larfars G. Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *Eur.J.Intern.Med.* 2008 Jun;19(4):285-288.
- (62) Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG, Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br.J.Haematol.* 2004 Jan;124(1):15-25.
- (63) Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Kikuchi Y, Soejima K, Kono T, *et al.* Combined use of pretest clinical probability score and latex agglutination D-dimer testing for excluding acute deep vein thrombosis. *J.Vasc.Surg.* 2009 Nov;50(5):1099-1105.

- (64) Aguilar C, Martinez A, Martinez A, Del Rio C, Vazquez M, Rodriguez FJ. Diagnostic value of d-dimer in patients with a moderate pretest probability of deep venous thrombosis. *Br.J.Haematol.* 2002 Jul;118(1):275-277.
- (65) Vinson DR, Patel JP, Irving CS. Pretest probability estimation in the evaluation of patients with possible deep vein thrombosis. *Am.J.Emerg.Med.* 2010 Apr 1.
- (66) Aguilar C. Manual práctico para el empleo del Dímero D. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). ; 2010.
- (67) Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N.Engl.J.Med.* 2003 Sep 25;349(13):1203-1204.
- (68) Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. *Semin.Thromb.Hemost.* 2000;26(6):631-641.
- (69) Ho CH. Can very high level of D-dimer exclusively predict the presence of thromboembolic diseases? *J.Chin.Med.Assoc.* 2011 Apr;74(4):151-154.
- (70) Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur.J.Intern.Med.* 2009 Sep;20(5):441-446.
- (71) Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin.Exp.Res.* 2010 Feb;22(1):20-23.
- (72) Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GD. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *J.Thromb.Haemost.* 2006 May;4(5):982-987.
- (73) Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, *et al.* Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010 Mar 30;340:c1475.
- (74) Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, Chandler WC, Manzo RA, Strandness DE, Jr. Markers of plasma coagulation and fibrinolysis after acute deep venous thrombosis. *J.Vasc.Surg.* 2000 Nov;32(5):870-880.
- (75) D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, Pittet JL, Dupuy G, Crippa L. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb.Haemost.* 1996 Mar;75(3):412-416.
- (76) Malato A, Saccullo G, Iorio A, Ageno W, Siragusa S. Residual vein thrombosis and D-dimer for optimizing duration of anticoagulation in idiopathic deep vein thrombosis. *Curr.Pharm.Des.* 2010;16(31):3483-3486.

- (77) Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin.Chem.* 2005 May;51(5):825-829.
- (78) Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2009 Mar;29(3):332-336.
- (79) Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *QJM* 1997 Jul;90(7):437-442.
- (80) Bounameaux H, Schneider PA, Reber G, de Moerloose P, Krahenbuhl B. Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am.J.Clin.Pathol.* 1989 Jan;91(1):82-85.
- (81) Reber G, de Moerloose P. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. *Semin.Thromb.Hemost.* 2000;26(6):619-624.
- (82) Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J.Thromb.Haemost.* 2008 Jul;6(7):1059-1071.
- (83) Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin.Vasc.Med.* 2005 Nov;5(4):315-320.
- (84) Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermesen JT, *et al.* Screening for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in outpatients with suspected DVT or PE by the sequential use of clinical score: a sensitive quantitative D-dimer test and noninvasive diagnostic tools. *Semin.Vasc.Med.* 2005 Nov;5(4):351-364.
- (85) Bounameaux H. Review: ELISA D-dimer is sensitive but not specific in diagnosing pulmonary embolism in an ambulatory clinical setting. *ACP J.Club* 2003 Jan-Feb;138(1):24.
- (86) Mountain D, Jacobs I, Haig A. The VIDAS D-dimer test for venous thromboembolism: a prospective surveillance study shows maintenance of sensitivity and specificity when used in normal clinical practice. *Am.J.Emerg.Med.* 2007 May;25(4):464-471.
- (87) Sukhu K, Beavis J, Baker PM, Keeling DM. Comparison of an immunoturbidometric method (STalia D-DI) with an established enzyme linked fluorescent assay (VIDAS) D-dimer for the exclusion of venous thromboembolism. *Int.J.Lab.Hematol.* 2008 Jun;30(3):200-204.
- (88) Curtin N, Highe G, Harris M, Braunstein A, Demattia F, Coss L. Extensive evaluation of the instrumentation laboratory IL test D-Dimer immunoturbidimetric assay on the ACL 9000 determines the D-Dimer cutoff value for reliable exclusion of venous thromboembolism. *Lab.Hematol.* 2004;10(2):88-94.

- (89) Toulon P, Lecourvoisier C, Meyniard O. Evaluation of a rapid qualitative immuno-chromatography D-dimer assay (Simplify D-dimer) for the exclusion of pulmonary embolism in symptomatic outpatients with a low and intermediate pretest probability. Comparison with two automated quantitative assays. *Thromb.Res.* 2009;123(3):543-549.
- (90) Soto MJ, Monreal M. D-dimer levels in venous thromboembolism]. *Med.Clin.(Barc)* 2005 May 21;124(19):749-753.
- (91) 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 Jan;87(1):7-12.
- (92) Legnani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Tosetto A, Tripodi A, *et al.* Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica* 2008 Jun;93(6):900-907.
- (93) Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, *et al.* Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010 Jan 21;115(3):481-488.
- (94) López de Ullibarri Galparsoro I, Píta Fernández S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* 1998;5(4):229-6.
- (95) Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 1994 Jun 11;308(6943):1552.
- (96) Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982 Apr;143(1):29-36.
- (97) Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L, O'Donnell M, Douketis J, *et al.* A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann.Intern.Med.* 2003 May 20;138(10):787-794.
- (98) Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM, Leeuwenburgh I, Lobatto S, *et al.* Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am.J.Med.* 2002 Dec 1;113(8):630-635.
- (99) Bauersachs RM, Riess H, Hach-Wunderle V, Gerlach H, Carnarius H, Eberle S, *et al.* Impact of gender on the clinical presentation and diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb.Haemost.* 2010 Apr;103(4):710-717.
- (100) Wille-Jorgensen P, Jorgensen T, Andersen M, Kirchhoff M. Postphlebotic syndrome and general surgery: an epidemiologic investigation. *Angiology* 1991 May;42(5):397-403.

- (101) Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br.J.Haematol.* 2008 Mar;140(5):488-495.
- (102) Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, *et al.* An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N.Engl.J.Med.* 2003 Apr 10;348(15):1435-1441.
- (103) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch.Intern.Med.* 2002 May 27;162(10):1182-1189.
- (104) Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005 May;48(5):1017-1021.
- (105) van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing--comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb.Haemost.* 2000 Feb;83(2):191-198.
- (106) Sie P, Cadroy Y, Elias A, Boccalon H, Boneu B. D-dimer levels in patients with long-term antecedents of deep venous thrombosis. *Thromb.Haemost.* 1994 Jul;72(1):161-162.