

Dímero D: utilidad diagnóstica y aplicación en la clínica

Harold Miranda Rosero.

*Médico Internista. Docente programa de Especialización en Medicina Interna. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira
e-mail: mirandaharold@utp.edu.co*

José Luis Blanco.

Residente de segundo año, Programa de Especialización en Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira.

Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas.

Médico Internista - Hematólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín - Colombia.

Resumen

El dímero D es un producto final de la degradación de un trombo rico en fibrina mediada por la acción secuencial de 3 enzimas: trombina, factor XIIIa y plasmina. Ha emergido como un test rápido y sencillo, con un lugar definido en los algoritmos de exclusión de la enfermedad trombo embólica venosa, en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada y en los últimos años con aplicación en la predicción de la recidiva de trombosis venosa profunda. El presente artículo hace una revisión crítica de la literatura a cerca del valor y utilidad clínica de la medición del dímero D en los pacientes con enfermedad trombo embólica a la luz de la evidencia actual, mostrando como la medición del dímero D tiene un alto valor predictivo negativo (98-100%) en la enfermedad trombo embólica y es de gran utilidad para determinar la continuidad de la terapia de anticoagulación en pacientes con un primer evento no provocado de trombosis venosa profunda, su utilidad en otros escenarios está en estudio.

Palabras clave: Dímero D, trombosis venosa profunda, trombo embolismo pulmonar.

Abstract

D-dimer is an end product of the degradation of a fibrin-rich thrombus mediated by the sequential action of 3 enzymes: thrombin, factor XIIIa and plasmin. Test has emerged as a fast and simple, with a definite place in the algorithms to exclude venous thromboembolic disease, the diagnosis of disseminated intravascular coagulation and in recent years with application in the prediction of recurrence of deep vein thrombosis. This article makes a critical review of the literature regarding the value and clinical utility of D-dimer measurement in patients with thromboembolic disease in the light of current evidence, showing how the D-dimer measurement has a high predictive value negative (98-100%) in thromboembolic disease and is useful for determining the continuity of anticoagulation therapy in patients with a first unprovoked event of deep venous thrombosis, its utility in other scenarios being studied.

Key-words: D-dimer, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism.

Recibido para publicación: 06-10-2010

Aceptado para publicación: 26-11-2010

Introducción

El dímero D es un producto final de la degradación de un trombo rico en fibrina mediada por la acción secuencial de 3 enzimas: trombina, factor XIIIa y plasmina. Ha emergido como un test rápido y sencillo, con un lugar definido en los algoritmos de exclusión de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada y en los últimos años con aplicación en la predicción de la recidiva de trombosis venosa profunda. Este artículo hace una revisión de su fisiología, que métodos de laboratorio se utilizan para su medición e interpretación, y cuál es su valor y utilidad clínica a la luz de la evidencia actual.

Formación del dímero D

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática que luego de ser clivada por la trombina forma monómeros de fibrina solubles con alta capacidad adhesiva (1). El primer paso consiste en el clivaje del fibrinógeno por la trombina, lo que expone los sitios de polimerización que promueven la unión ya sea a otra molécula de fibrinógeno o a los monómeros de fibrina. Los monómeros de fibrina se unen, entre ellos o con una molécula de fibrina para formar una molécula de protofibril (2). El plasma permanece en fluido hasta que el 25 a 30% de fibrinógeno plasmático es clivado por la trombina permitiendo la activación simultánea del factor XIII plasmático por la misma enzima (3). En un segundo paso de formación del dímero D, el factor XIIIa, a través de uniones cruzadas covalentes, adhiere los residuos de lisina y glutamina en medio de protofibril soluble y el gel insoluble de fibrina en formación. El antígeno dímero D permanece indetectable hasta su liberación de las uniones cruzadas de fibrina por la acción de la plasmina. En el paso final la activación de plasminógeno en la superficie del coágulo lleva a la formación de plasmina la cual cliva su sustrato, fibrina, en sitios específicos; los productos de la degradación de dicha fibrina tienen una variedad amplia de pesos moleculares incluyendo los productos que contienen el dímero D (3). De todo lo anterior se deriva que siempre es posible encontrar niveles elevados de dímero D ante un aumento de la actividad fibrinolítica, al contrario y por lo menos teóricamente, los valores normales de dímero D indican que no existe trombosis. Las elevaciones del dímero D son detectadas a la hora del inicio de la formación del trombo y dicho aumento persiste cerca de 1 semana (4).

Pruebas de laboratorio usadas para determinar el dímero D.

Las pruebas disponibles actualmente para el diagnóstico del dímero D son variadas y no son uniformes. Entre los productos de degradación del fibrinógeno, el antígeno dímero D está presente en tamaños variables; los anticuerpos monoclonales reconocen diferentes epítopes, los estándares de calibración, de instrumentación y el formato de

las pruebas, son variados (3, 5). Se han realizado esfuerzos por lograr uniformidad y compatibilidad en las pruebas de detección del dímero D sin obtener éxito (5, 6), debido a que las técnicas no son uniformes: modelos matemáticos específicos aun no son aceptados de manera universal. Los clínicos debemos conocer las características particulares del test de medición del dímero D usado en cada institución, el punto de corte para excluir ETEV debe ser confirmado por el laboratorio y cada institución debe hacer uso de una prueba que esté validada en estudios clínicos (3, 6).

Las diferentes pruebas de dímero D presentan una elevada sensibilidad y una baja especificidad (98-100% y 35-39% respectivamente), su verdadera utilidad radica en su alto valor predictivo negativo (98-100%) (4). La primera prueba de medición de dímero D se desarrolló usando una capa de látex con el anticuerpo DD-3B6 (7), la reacción requería de una suficiente cantidad de antígeno de dímero D presente en los productos de degradación de la fibrina para iniciar la aglutinación, también requería de personal de laboratorio para visualizar y reportar la magnitud de la reacción de aglutinación. Posteriormente se desarrollaron otras pruebas con anticuerpos monoclonales y detección automatizada. El método ELISA se utilizó inicialmente en investigación, aunque con una muy alta sensibilidad requiere más tiempo para ser realizada. Avances en las técnicas de instrumentación de la prueba, han aumentado su sensibilidad y han conducido a detección de elevación del antígeno de dímero D en asocio a una variedad amplia de desordenes clínicos (8, 9). Las pruebas de inmunofluorescencia tienen una sensibilidad y especificidad equivalente con la ventaja de la rapidez y un rango amplio que permite detectar niveles de dímero D entre 0 y 1000 $\mu\text{g/ml}$ (10). La prueba de inmunofiltración tiene una sensibilidad, especificidad, y valor predictivo negativo comparable al test de ELISA; se logran resultados en 2 minutos lo que agiliza la toma de decisiones. Las pruebas de cuantificación de aglutinación en látex tienen una excelente sensibilidad y mantienen una buena correlación con ELISA. Ambos métodos, ELISA y turbidimétrico en látex han sido aprobados por la FDA para la exclusión de ETEV (3) y se utilizan a nivel mundial. El desarrollo del test de aglutinación en

sangre total no requiere instrumentos sofisticados, permite tomar una rápida decisión clínica. Aun cuando estos test son poco sensibles y no detectan niveles bajos de antígeno de dímero D, han mostrado suficiente especificidad para excluir el diagnóstico de ETEV en un escenario clínico adecuado. Estas pruebas tienen un mayor valor predictivo negativo en personas con una prevalencia baja de ETEV (3).

Stein y cols (11) concluyeron que un resultado negativo del dímero D podría excluir tromboembolismo venoso en pacientes con riesgo bajo; sin embargo, luego de 2004 se han desarrollado nuevas pruebas de dímero D tanto cuantitativas como cualitativas. También se demostró que un test negativo de dímero D por técnica de ELISA tiene tanta utilidad diagnóstica como una tomografía negativa o una ultrasonografía negativa para excluir embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda respectivamente (11, 12).

En una revisión sistemática acerca de la evidencia disponible sobre la utilidad de diferentes pruebas rápidas de dímero D, Geersing (13) concluyó que tanto las pruebas cuantitativas como las cualitativas pueden excluir de una manera segura la presencia de tromboembolismo venoso en pacientes de bajo riesgo. Los test cuantitativos parecen tener mejor desempeño que los test cualitativos, aunque los datos actuales son aun limitados, existen pocos estudios acerca de estas pruebas en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) (13).

En pacientes de alto riesgo de ETEV, Kabrhel y cols (14) en un estudio piloto observacional encontraron que la medición de dímero D en el servicio de urgencias, tuvo una alta sensibilidad y valor predictivo negativo en pacientes con alta probabilidad clínica de TEP; aun cuando se utilizaba en este grupo de pacientes, ninguno de los pacientes con dímero D negativo presentó ETEV en el seguimiento. Sin embargo, la probabilidad post test fue tan alta como 16% a 33% en paciente con dímero D negativo; dichos datos requieren confirmación en estudios adicionales antes de convertirse en una recomendación y no se recomienda su utilidad en este grupo de pacientes (14).

Aplicaciones clínicas de la medición del dímero D

Enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE)

La sospecha clínica de ETEVE es una condición común en urgencias, el diagnóstico es a menudo un reto debido a que los síntomas y signos son de difícil interpretación y se requieren estudios paraclínicos para realizar su confirmación (15). Algunos de estos paraclínicos pueden elevar el costo de la atención de manera importante. De todos los pacientes en urgencias con síntomas sugestivos de ETEVE, solamente 15 a 25% tienen la enfermedad (16). Por lo tanto se necesita identificar los pacientes con probabilidad baja a intermedia de tener dicha condición para obviar la necesidad de estudios paraclínicos adicionales.

En un servicio de urgencias con médicos sin mucha experiencia en ETEVE, Ljungqvist y cols (17) demostraron que pacientes con baja probabilidad pretest en el puntaje de Wells en combinación con un dímero D bajo excluía de una manera segura la presencia de ETEVE, y su medición seriada a los 3 y 7 días no aporta información adicional (17). La incidencia de ETEVE en pacientes hospitalizados aumentó de 0.8 a 1.3% de admisiones en un periodo de 20 años (18) convirtiéndose en un problema sanitario en crecimiento. En este escenario el proceso de diagnóstico es complicado ya que los niveles de antígeno de dímero D se encuentran elevados por varias razones en los pacientes hospitalizados lo cual limita su valor para la exclusión de ETEVE (19). Los niveles basales más altos de dímero D en los pacientes hospitalizados reflejan un variado espectro de procesos patológicos que indican formación intravascular de fibrina, pero no resultan necesariamente en una trombosis manifiesta. Durante el proceso de envejecimiento, la inflamación y la coagulación están aumentadas, por lo tanto los niveles basales de dímero D se encuentran elevados en los pacientes mayores (20).

La probabilidad pre test de ETEVE es el mayor determinante del valor potencial de la medición de dímero D, las decisiones clínicas se deben guiar en base a algoritmos de trabajo para lograr un diagnóstico pronto y confiable.

Estudios clínicos han demostrado que la medición aislada de dímero D es insuficiente para tomar decisiones diagnósticas en pacientes con ETEVE, pero cuando es usado en el marco de un algoritmo de diagnóstico que incorpore la probabilidad pretest puede obviar la necesidad de estudios y evaluaciones más costosas (9). Van Belle y cols (21) evaluaron 3306 pacientes en forma prospectiva; la combinación de una baja probabilidad clínica y un resultado negativo de dímero D excluyeron efectivamente la presencia de ETEVE, con una incidencia en el seguimiento a 3 meses de sólo 0.5%. Los niveles plasmáticos de dímero D se encuentran directamente relacionados con la severidad de ETEVE y podrían predecir resultados adversos valorados en base a criterios radiológicos, clínicos y bioquímicos (22), así como los niveles marcadamente elevados de dímero D incrementaban la probabilidad de diagnóstico de ETEVE (23).

Tromboembolismo pulmonar (TEP) debe ser sospechado en todo paciente quien se presenta al servicio de urgencia con disnea de aparición súbita y que empeora, o hipotensión sostenida de causa no evidente. Como se mencionó previamente, de todos los pacientes en urgencias con síntomas sugestivos de TVP o TEP, solamente 15 a 25% tienen la enfermedad (16); en los pacientes estables con sospecha de TEP, Agnelli y cols (24) propone un trabajo secuencial basado en la probabilidad clínica. El dímero D tiene limitado valor en pacientes con alta probabilidad clínica de embolismo pulmonar (25); igualmente en pacientes con cáncer, mujeres en embarazo, ancianos y pacientes hospitalizados, los cuales no deben evaluarse con dímero D cuando se sospeche TEP (26). En pacientes con estabilidad hemodinámica con baja a intermedia probabilidad clínica de TEP, resultados normales de dímero D, evita estudios innecesarios. El riesgo de enfermedad tromboembólica en estos pacientes es de 0.14% a tres meses. Un valor de dímero D negativo evita estudios complementarios en el 50% de los pacientes hospitalizados y 20% en pacientes ambulatorios (27).

Utilidad en pacientes con ETEVE previa

Le Gal y cols (28) evaluaron la seguridad y la utilidad de la medición de dímero D en pacientes con sospecha de TEP que habían experimentado un episodio previo

de ETEV. En este estudio se descartó embolismo pulmonar por dímero D negativo en el 15.9% (49/308) de los pacientes quienes tenían un episodio previo de ETEV y en un 32.7% (462/1411) de los pacientes sin ETEV. Se concluyó que un examen de dímero D negativo permite de manera segura descartar embolismo pulmonar; sin embargo, la utilidad de la prueba es reducida ya que la proporción de pacientes con historia de ETEV y dímero D negativo es más bajo que en pacientes sin un episodio previo. Un test de dímero D negativo en pacientes con previo ETEV fue independiente de la edad, malignidad activa, fiebre o cirugía reciente.

Efectos de la anticoagulación sobre los niveles de dímero D en ETEV aguda.

Los niveles de antígeno de dímero D se normalizan gradualmente en pacientes que reciben terapia anticoagulante para ETEV aguda. Schutgens y cols (29) reportaron que tanto el tratamiento con heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada resultan en cambios equivalentes en la formación y degradación de fibrina luego de una trombosis aguda.

Utilidad en determinar la duración de la anticoagulación

Se ha propuesto que los niveles de dímero D son útiles para determinar el riesgo de recurrencia de enfermedad trombo embólica y determinar el tiempo de duración de la anti coagulación en los pacientes con ETEV (30). Seiscientos ocho pacientes con un primer episodio de ETEV, que habían recibido anti coagulación oral al menos por 3 meses, fueron evaluados prospectivamente. Se midieron los niveles de dímero D luego de 1 mes de suspendida la anti coagulación, y a los pacientes con dímero D normal no se les reinició la anti coagulación, a los pacientes con dímero D anormal se les randomizó a reiniciar o no la anticoagulación. La incidencia de ETEV entre los pacientes que discontinuaron la anticoagulación fue de 15%, mientras que en los pacientes que la reiniciaron fue del 2.9%, la enfermedad tromboembólica recurrió en el 6.2% de los paciente con dímero D negativo. La tasa de riesgo ajustado para recurrencia de ETEV en aquellos con un dímero D anormal fue de 2.27 (30). Un dímero

D cuantitativo puede proveer información útil para evaluar el riesgo individual de recurrencia de ETEV después de suspender la terapia con antagonistas de vitamina K (31).

El riesgo de recurrencia en pacientes con niveles normales de dímero-D es significativamente menor, esta prueba se puede utilizar para determinar la duración de la anticoagulación (32). En el estudio de Latella (33) se valoró la asociación entre el dímero D y el nivel de reflujo valvular y síndrome post trombótico (PTS). En este estudio se hizo seguimiento durante 24 meses en pacientes con un primer episodio de TVP y se midió dímero D a los 4 meses. Trescientos ochenta y siete pacientes fueron evaluados y se hizo seguimiento con ultrasonografía. El PTS se presentó en el 45.1%, el promedio del valor del dímero D fue significativamente mayor en pacientes con PTS (712.0 vs. 444.0 $\mu\text{g L}^{-1}$; $P = 0.02$). El autor concluyó que el valor de dímero D elevado estuvo relacionado con la presencia de PTS (33).

En el meta análisis de Verhovsek (34) se concluye que el valor de dímero D después de suspender anticoagulación, puede estratificar a los pacientes con TVP no provocada por riesgo de recurrencia de ETEV. El riesgo anual de recurrencia en este meta análisis fue de 3.5% en pacientes con dímero D negativo y 8.95% en pacientes con dímero D positivo (34).

En el meta análisis publicado por Douketis y cols (35) se concluye que en pacientes con un primer episodio de ETEV no provocado, el valor del dímero D medido después de suspender anti coagulación no se afecta por la edad del paciente, tiempo en el cual se hace la medición y se puede distinguir pacientes con alto y bajo riesgo de recurrencia de ETEV.

Utilidad para excluir ETEV en embarazo.

Los niveles de dímero D se encuentran elevados en el embarazo y aumentan progresivamente hasta el parto, no existen valores de corte diagnósticos de ETEV en la gestación. El promedio del valor de dímero D durante el primer trimestre fue de 1.1 +/- 1.0 mg/ml, el cual es mayor que el valor de referencia en adultos y el valor promedio en el tercer trimestre fue 2.2 +/- 1.6 mg/ml; 2.2 veces mayor que el valor

de referencia en adultos (36). Esto sugiere que hay un incremento de los factores de la coagulación el cual es causado por un incremento del estrógeno circulante (37), y se encontró una correlación dímero D y ultrasonografía positiva para un valor de 3.2 mg/ml para un valor predictivo positivo del 7.4% y un valor predictivo negativo del 95.5% (36).

Damodaram y cols (38) encontraron que la sensibilidad y especificidad de dímero D como test de sospecha de ETEV en la gestación fue del 73% y 15% respectivamente, mientras que la tasa de probabilidad negativa fue de 1.8. El dímero D negativo puede excluir el diagnóstico de ETEV en la gestación. El estudio sugiere que el test de dímero D en el embarazo tiene una sensibilidad y especificidad bajas con tasa de probabilidad negativa elevada; por lo tanto no debería ser usado en el algoritmo de diagnóstico de ETEV. Se requieren mayores estudios prospectivos para corroborar dichos resultados (38).

Utilidad en el paciente posquirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos han sido identificados como un factor de riesgo mayor para ETEV. Entre los pacientes postquirúrgicos la incidencia de ETEV sintomática varía de 0.3 a 2.8% (39, 40), y en el caso de la ETEV asintomática se encuentra alrededor del 37%. Entre el 40 a 75% de los casos se presentan luego del alta del paciente, dicha proporción puede aumentar aún más a medida que la estancia hospitalaria luego de cirugía se alarga (41). Los niveles de dímero D se encuentran elevados luego de procedimientos quirúrgicos independientemente de la presencia de ETEV (42).

La cinética del dímero D no es conocida en el postoperatorio y limita su uso en la valoración del dímero D para excluir ETEV después de una cirugía. Dindo y cols (43) evaluaron el patrón postoperatorio del dímero D luego de cirugía abdominal en 154 pacientes en los cuales se midió dímero D. Los niveles de dímero D aumentaron en el postquirúrgico alcanzando su pico máximo al séptimo día y descienden en promedio un 6% por día independiente del tipo de cirugía, y se normalizan después de 25 a 38 días en cirugía tipo II y III. Los niveles de dímero D no excedieron el rango normal luego de pequeña cirugía o cirugía tipo I (300 ng/ml; 100-500 ng/ml); en el

caso de cirugía intraabdominal no retroperitoneal o cirugía tipo II, el nivel pico de dímero D fue de 1500 ng/ml (200-7800 ng/ml) y retornó a su valor normal luego de 25 días. Luego de una cirugía abdominal mayor y retroperitoneal, cirugía tipo III, el nivel pico fue de 4000 ng/ml (500-14400 ng/ml) con una normalización hacia el día 38. El estudio concluye que independiente de la edad y tipo de cirugía se presenta una cinética del dímero D luego de una cirugía abdominal que permite predecir el momento en el cual se podría usar de nuevo un test de dímero D en el contexto de un algoritmo diagnóstico para la exclusión de ETEV. Luego de una cirugía en pacientes con probabilidad clínica baja a moderada, en el caso de cirugía tipo I (extrabdominal) el dímero D al parecer no requiere un tiempo de latencia, mientras que para una cirugía tipo II (intrabdominal) se debe esperar 4 semanas y en el caso de una cirugía tipo III (abdominal mayor), se debe esperar 5 a 6 semanas antes de tomar un nuevo dímero D (43).

Utilidad en coagulación intravascular diseminada (CID)

La CID es un desorden en el cual existe un estímulo continuo para la activación de la coagulación. Se caracteriza por una generación intravascular persistente de trombina con formación de fibrina en la microvasculatura que finalmente conduce a una depleción de los factores de coagulación y sus sistemas inhibidores con aparición de sangrados y/o fenómenos trombóticos (43). El diagnóstico temprano es primordial para iniciar un manejo apropiado incluyendo el tratamiento de la causa subyacente y por ende alcanzar los mejores resultados. En 1987 se introdujo un sistema japonés para la CIDM (44) y algunos años después la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH) introdujo dos sistemas separados de estratificación para CID. Ambos sistemas se compararon en un estudio prospectivo encontrando una eficacia similar en la identificación de la CID (45). Los parámetros de laboratorio que se utilizan en el score de CID son el conteo plaquetario, tiempo de protrombina, los marcadores relacionados con fibrina y la concentración de fibrinógeno. Entre los marcadores relacionados con fibrina los más utilizados son dímero D y los productos de degradación de la fibrina. Un estudio mostró que

el uso de fibrina soluble es un marcador pronóstico más relevante que el dímero D en una cohorte de pacientes en UCI. La fibrina soluble es una medida de mayor especificidad de la formación intravascular de fibrina (45).

Utilidad en el diagnóstico de disección aortica

La disección aortica aguda (DAA) es una entidad cardiovascular con una alta probabilidad de resultados catastróficos. Se han logrado avances en los test clínicos e imagenológicos, sin embargo aun persiste sobrediagnosticada o subvalorada debido a su naturaleza poco común. Sodeck y cols (46) concluyen de un estudio de 65 pacientes, que el dímero D puede excluir DAA con una sensibilidad del 100%. Sin embargo, ante la sospecha de DAA, el resultado negativo en la medición de dímero D, no excluye la realización de estudios por imágenes.

En busca de marcadores eficientes para el diagnóstico temprano de la enfermedad [(subestudio de dímero D del registro internacional de disección aguda de aorta (IRAD-BIO)], Suzuki (47) llevó a cabo un estudio prospectivo en 220 pacientes con una sospecha inicial de DAA, de estos 87 se diagnosticaron como DAA y 133 con otros diagnósticos finales. En el grupo de DAA, el dímero D se encontró marcadamente elevado, con un punto de corte de 500 ng/ml para descartar tanto TEP como DAA. Los pacientes con un nivel de 1600 ng/ml a las 6 horas de inicio de síntomas presentaron una probabilidad mayor de DAA. Se concluyó que los niveles de dímero D pueden tener utilidad en la estratificación de riesgo de pacientes con sospecha de DAA durante las primeras 24 horas de inicio de síntomas. La combinación de una estratificación clínica de riesgo junto con los niveles de dímero D, pueden ser útiles, pero aun se requieren estudios adicionales (47).

Utilidad en la enfermedad coronaria

Algunos estudios han mostrado la utilidad del dímero D como un marcador de enfermedad arterial coronaria en pacientes con angina estable (48), pero sin encontrar asociación con la extensión y severidad de la enfermedad. Los niveles aumentados de dímero D son un factor independiente para eventos coronarios futuros.

Utilidad en el diagnóstico de síncope

El síncope es una condición clínica común en los servicios de urgencias, tiene un amplio espectro de causas desde benignas hasta condiciones potencialmente fatales (49). Un subestudio del estudio de estratificación de riesgo del síncope en un Departamento de Urgencias (50) buscó determinar si la medición de dímero D ayudaría a identificar pacientes con síncope de riesgo alto. El punto primario era establecer si el dímero D era un predictor independiente de desenlace fatal a 1 mes en pacientes con síncope en dicho servicio de urgencias, y la conclusión del estudio fue que el dímero D se encuentra frecuentemente aumentado en los pacientes que ingresan con síncope al servicio de urgencias y en consecuencia no es un predictor de desenlaces fatales a 1 mes. Concluyen que su medición de rutina no tiene utilidad en dicho contexto (50).

Conclusiones

El dímero D se origina como resultado de la fibrinólisis y la formación de fibrina en una serie de reacciones por 3 enzimas: trombina, factor XIIIa y plasmina. Las moléculas de fibrina que contienen el antígeno de dímero D se forman en los espacios intra y extravascular durante la homeostasis, trombosis y reparación tisular. Existen múltiples pruebas de laboratorio para determinar los niveles de dímero D siendo hasta ahora infructuosos los intentos de homogenización de sus reportes. Por lo tanto, se requiere que los clínicos conozcan la sensibilidad y especificidad de la técnica que está siendo usada en su laboratorio clínico para evitar interpretaciones erróneas. La utilidad de dichas mediciones en ETEV radica en su alto valor predictivo negativo en pacientes con probabilidad pretest baja a moderada. Existen otras aplicaciones de las pruebas, algunas de ellas con una probable utilidad en el escenario clínico. En otras aplicaciones no se ha logrado demostrar utilidad; sin embargo, ante todo paciente aplica la regla de orientar los estudios con base en la clínica y la historia clínica adecuada y bien desarrollada, lo que evita retardos en el diagnóstico y la sobre utilización de recursos tecnológicos.

Referencias bibliográficas

1. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*, 2005; 3:1894-1904.
2. Doolittle RF, Pandi L. Probing the beta-chain hole of fibrinogen with synthetic peptides that differ at their amino termini. *Biochemistry*, 2007; 46:10033-10038.
3. Soheir SA, Nigel SK, Greenberg ChS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113(13):2878-87.
4. Lozano F. Reflexiones sobre el dímero-D y la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología*, 2005; 57(3):215-218.
5. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, et al. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *Thromb Haemost*, 2001; 85:671-678.
6. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med*, 2005; 5:315-320.
7. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol*, 1987; 87:94-100.
8. Perrier A. Review: The Wells clinical prediction guide and D-dimer testing predict deep vein thrombosis. *Evid Based Med*, 2006; 11:119
9. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med*, 2002; 162:1631-1635
10. Pittet JL, de Moerloose P, Reber G, et al. VIDAS D-dimer: fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. *Clin Chem*, 1996; 42:410-415
11. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2004; 140:589-602.
12. Arnason T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2007; 97:195-201
13. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ*, 2009; 339:b2990doi:10.1136/bmj.b2990
14. Kabrhel C. Outcomes of high pretest probability patients undergoing D-dimer testing for pulmonary embolism: a pilot study. *J Emerg Med*. 2008; 35(4):373-7
15. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2002; 162:747-56
16. Oswald CT, Menon V, Stouffer GA. The use of D-dimer in emergency room patients with suspected deep vein thrombosis: a test whose time has come. *J Thromb Haemost*, 2003; 1:635-6
17. Ljungqvist M, Söderberg M. Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *European Journal of Internal Medicine*, 2008; 19: 285-288

18. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*, 2005; 95:1525-1526
19. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 2007; 5:41-50
20. 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; 37:607-613
21. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*, 2006; 295:172-179
22. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost*, 2001; 86:1156-1160
23. Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MH, et al. High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *J Int Med*, 2008; 264:195-200
24. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2010; 363:266-274
25. Gupta RT, Kakarla RK, Kirshenbaum KJ, Tapson VF. D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *Am J Roentgenol*, 2009; 193:425-430
26. Bruinroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med*, 2009; 20:441-446.
27. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: a systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*, 2009; 101:886-892
28. Le Gal, Righini M. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2006; 166:176-180
29. Schutgens RE, Esseboom EU, Snijder RJ, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) is equally effective as unfractionated heparin in reducing coagulation activity and perfusion abnormalities during the early treatment of pulmonary embolism. *J Lab Clin Med*, 2004; 144:100-107
30. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy, the PROLONG study. *N Engl J Med*, 2006; 355:1780-9
31. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, 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; 93:900-907
32. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr Opin Pulm Med*, 2007; 13:393-7
33. Latella J, Desmarais S. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 8(10): 2169-2175
34. Verhovsek M, Douketis JD, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2008; 149:481-90

35. Douketis J, Tosetto A, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2010; 153:523-531
36. Ayano N, Yoshito N, Reiko N. Evaluation of D-dimer during pregnancy. *J Obstet Gynecol Res*, 2009; 35(4):689-693
37. Sugimura M, Ohashi R, Kanayama N. Diagnostic treatment and prevention of pulmonary thromboembolism, obstetric and gynecologic. *Obstet Gynecol Pract*, 2004; 53:561-568
38. Damodaram M, Kaladindi M, Luckit J, Yoong W. D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: Is it of any use? *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009; 29(2):101-10
39. Daniel D, Stefan B, Dieter H, Burkhardt S, Sidika. Kinetics of D-dimer after general surgery. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2009; 20:347-352
40. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*, 2003; 90:446-455
41. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica*, 1999; 84:437-445
42. Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, Varela E, Konyalian V, Stamos MJ, et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann Surg*, 2007; 246:1021-1027.
43. Dindo D, Breitenstein S, Hahnloser D. Kinetics of D-dimer after general surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009; 20:347-352
44. Hayakawa M, Gando S, Hoshino H. A prospective comparison of new Japanese criteria for disseminated intravascular coagulation: new Japanese criteria versus ISTH criteria. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2007; 13:172-181
45. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 2001; 86:1327-1330
46. Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. D-Dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study. *Eur Heart J*, 2007; 28:3067-75
47. Suzuki T, Distanto A, Zizza A, Trimarchi S. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer. The International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) Experience. *Circulation*, 2009; 119:2702-2707
48. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21:1701-1705
49. Quinn JV, Mc Dermott DA, Stiell IG, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco syncope rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med*. 2006; 47(5):448-54
50. Stockley CJ, Reed MJ, Newby DE. The utility of routine D-dimer measurement in syncope. *Eur J Emerg Med*. 2009; 16(5):256-60