

Requisitos del ensayo del dímero D para ser utilizado en el algoritmo de exclusión de la enfermedad tromboembólica

D dimer assay requirements to be used in the thromboembolic disease exclusion algorithm

Duboscq C

Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Británico de Bs As, Argentina

cduboscq@hbritanico.com.ar



IV CURSO EDUCACIONAL
DE LA ISTH - BLOQUE 4
TEMAS DE INTERÉS
EN EL LABORATORIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 265-277
Septiembre 2018

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

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

Características del dímero D

El dímero D es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Es depurado por riñón y, en menor medida, por el sistema retículo endotelial, siendo su vida media de 6 a 8 horas. Lo que se mide en un ensayo de dímero D no es una molécula única, sino un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados por acción del FXIIIa en presencia de calcio iónico. El fibrinógeno plasmático existe como un dímero y consiste en tres pares de cadenas polipeptídicas, A α , B β y γ unidas por puentes disulfuros. La parte central de esta estructura globular se denomina dominio E, mientras que las otras dos estructuras externas se denominan

dominios D. La transformación del fibrinógeno en fibrina ocurre en múltiples etapas. En una primera etapa la trombina, generada durante la activación del sistema de coagulación, convierte el fibrinógeno en fibrina no entrecruzada y activa al FXIII. En una segunda etapa, el FXIIIa entrecruza covalentemente los fragmentos D con otros fragmentos D de los monómeros de fibrina adyacentes, lo que origina la fibrina entrecruzada de varios tamaños; por último la plasmina (formada en la superficie de la fibrina por activación del plasminógeno) degrada la fibrina en sitios específicos generando los fragmentos dímero D, DDE, EDDE y DE (**Figura 1**)⁽¹⁻⁵⁾.

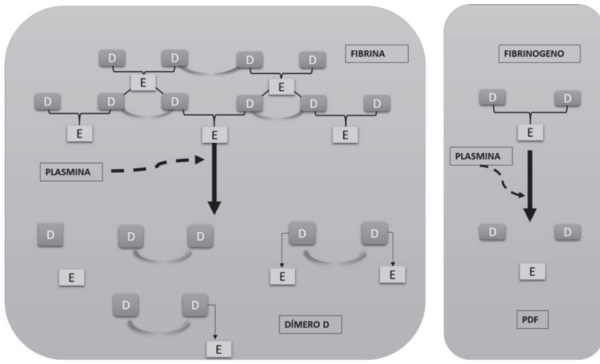


Figura 1. Esquema de formación de los dímeros D por acción de la plasmina. La denominación de dímero D se refiere a un conjunto de fragmentos heterogéneos generados por acción de la plasmina sobre la fibrina entrecruzada.

Debido a que el sistema hemostático está en equilibrio dinámico (se calcula que entre 2 a 3% de fibrinógeno es convertido a fibrina en un individuo normal), el nivel plasmático de dímero D no es cero en la población normal. Es decir, existe un valor detectable de dímero D en sangre en la mayoría de los individuos normales. El dímero D está aumentado durante el embarazo y en el período neonatal. Diversos estudios demuestran que aumenta progresivamente con la edad, siendo el percentil 95° de una población de más 70 años aproximadamente 2,5 veces más grande que el de una población menor de 50 años. Otros autores sugieren que los individuos mayores de 65 años tienen entre 5 a 10 veces el valor reportado en la niñez.

El dímero D NO es específico de trombosis, existen distintas condiciones fisiopatológicas en las cuales este marcador puede encontrarse elevado. Las causas más frecuentes que producen elevación del dímero D sin la presencia de enfermedad tromboembólica son: coagulopatía intravascular diseminada, enfermedad renal, enfermedad hepática, hemorragia, infección, neoplasia, cirugías recientes, traumas, que-

maduras, procesos inflamatorios, reabsorción de un hematoma. La magnitud del aumento dependerá de las condiciones fisiopatológicas del paciente y de su potencial fibrinolítico, entre otros factores.

En la década del 70 la mayor utilidad del dímero D era en el diagnóstico de la coagulopatía intravascular diseminada; en los últimos años, con el advenimiento de los métodos cuantitativos, la determinación de dímero D comenzó a formar parte del algoritmo diagnóstico para excluir trombosis en miembros inferiores (TVP) o en pulmón (TEP).

Esta revisión recopila los diferentes ensayos para la determinación de dímero D, la importancia de utilizar las unidades correctas al informarlo y los diferentes puntos de corte acorde a los diferentes ensayos para la exclusión de la enfermedad tromboembólica.

Utilización del dímero D cuantitativo en los algoritmos diagnósticos para la exclusión de enfermedad tromboembólica

Distintos estudios han demostrado que el ensayo de dímero D no tiene la suficiente sensibilidad ni especificidad para utilizarlo sólo en el diagnóstico o exclusión de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Así, los pacientes deben clasificarse a través de la evaluación clínica en pacientes con probabilidad baja, media o alta de presentar un evento trombótico, aplicando el índice de Wells o el índice de Ginebra. El ensayo de dímero D cuantitativo con una sensibilidad superior al 97% y un VPN mayor al 98% según CLSI tiene en el algoritmo de exclusión su lugar como valor predictivo negativo (VPN). Si el paciente tiene probabilidad baja o intermedia de tener una trombosis y el dímero D es negativo, entonces la ETV se excluye sin realizar imágenes. La **figura 2** permite evidenciar la utilidad del dímero D en el diagnóstico del tromboembolismo venoso.

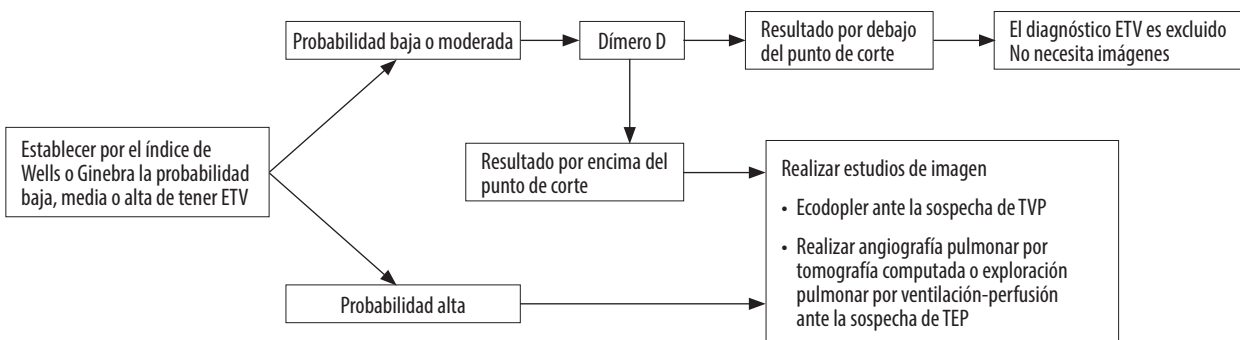


Figura 2. Utilidad del ensayo de dímero D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica

En pacientes que presentan síntomas de TVP, como edema unilateral, dolor o inflamación en una pierna o se tiene la sospecha clínica de TVP, se debe calcular el índice de Wells que predice la probabilidad clínica de TVP antes de realizar el eco Doppler. Si el índice da probabilidad baja o intermedia, entonces una prueba de dímero D negativa excluye la TVP. Y no será necesario realizar el ecodoppler.

Las guías ACCP 2012, a partir de diferentes estudios y meta análisis, proponen como estrategia diagnóstica para un primer evento de TVP de miembros inferiores en pacientes ambulatorios con probabilidad clínica baja o moderada usar al dímero D como primer método de evaluación (nivel evidencia grado 2B). Si el dímero D es negativo se excluye la TVP sin hacer una ecografía proximal (grado 1B)⁽⁶⁻⁸⁾. De este grupo con probabilidad clínica baja, sólo en los pacientes con condiciones comórbidas asociadas a un resultado positivo de dímero D se recomienda usar la ecografía como primera alternativa diagnóstica, sin efectuar la prueba de este marcador plasmático. Por otro lado, en el caso de que el riesgo clínico sea muy probable (alta probabilidad) la recomendación del consenso internacional es realizar la imagen directamente (recomendación grado 1B)⁽⁸⁾.

En pacientes con sospecha de TEP o con síntomas clínicos compatibles, se debe realizar el índice de Wells o similar para TEP o el índice revisado de Ginebra para calcular la probabilidad antes de hacer la imagen. Si la probabilidad clínica es baja o moderada, entonces se debe realizar la determinación de dímero D cuantitativo con un método de exclusión; si da negativo el TEP puede ser excluido sin utilizar imágenes⁽⁴⁻⁹⁾.

Diferentes estudios demuestran que utilizar el dímero D para excluir ETV en pacientes con baja sospecha clínica es costo/efectivo. Por ejemplo, en el estudio de Lucassen en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada de TEP (índice de Wells < 4) y DD menor a 500 µg/L FEU, entre el 20 y 30% de los casos se puede evitar la tomografía computada (TC) ante la sospecha de embolia pulmonar⁽⁹⁾. Es importante tener en cuenta que el ensayo de dímero D nunca debe utilizarse solo, siempre debe estar asociado con la evaluación de la probabilidad clínica y se debe conocer el tipo de ensayo que se utiliza, es decir, si es el ensayo utilizado es clasificado como de exclusión. Además, sólo se debe utilizar en pacientes con probabilidad baja o intermedia de

ETV. Para los pacientes que presentan probabilidad alta se debe utilizar directamente la imagen⁽⁸⁻¹²⁾.

Diferentes situaciones clínicas donde no debe utilizarse el dímero D como parte del algoritmo de diagnóstico para excluir ETV

En pacientes hospitalizados no se recomienda utilizar el dímero D para excluir ETV por el alto porcentaje de falsos positivos secundarios a otras comorbilidades.

La determinación de dímero D hay que realizarla antes de iniciar la terapia con heparina, ya que a las 24 hs de instaurada esta terapia anticoagulante el nivel de dímero D cae aproximadamente el 25%. Tampoco es útil en aquellos pacientes que están tratados con anticoagulantes orales directos⁽⁴⁾.

Este ensayo tampoco tiene valor para excluir ETV si el paciente recibió tratamiento trombolítico^(4,11).

No hay evidencia suficiente aún para utilizarlo en embarazadas. Si bien se conoce que el dímero D aumenta cada trimestre, lo hace con mucha variabilidad interindividual, por lo tanto es muy difícil establecer un punto de corte en las embarazadas⁽⁴⁾.

Tampoco debe utilizarse para excluir la presencia de trombosis en pacientes con cáncer, ya que este grupo de pacientes presentan mayor niveles de dímero D asociado a su patología^(4,8).

La mayoría de los trabajos que demuestran la utilidad de este ensayo se han realizado para excluir TEP y TVP, para el caso de sospecha de trombosis distal y trombosis en miembros superiores y TEP subsegmentario la guía de la CLSI recomienda realizar directamente los estudios de imagen⁽⁴⁾.

Consideraciones preanalíticas

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta cuando se realiza esta prueba en el laboratorio es el manejo de las variables preanalíticas. Según la Guía de la CLSI H59: *A Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease, 1st Edition*, 2011, la muestra puede ser plasma o sangre entera extraída por aguja, sistema vacío o punción digital. De acuerdo al método seleccionado, se puede utilizar citrato de sodio 3,2%, EDTA o heparina como anticoagulante. El procesamiento, transporte y almacenamiento debe realizarse según la norma CLSI H21 de muestras para estudios de coagulación⁽¹²⁾. Adicionalmente, es importante recordar que el dímero D es estable a temperatura am-

biente entre 4 y 24 horas según distintos autores y la muestra se puede almacenar hasta 24 meses a -24° o -74°C , sin embargo por la situación clínica en que se realiza la determinación debería ser informada antes de la hora^(2,4).

Consideraciones analíticas: métodos para la determinación de dímero D

Existen diversos ensayos para la determinación de la concentración plasmática de dímero D que utilizan distintas metodologías, distintos anticuerpos y presentan distintas sensibilidades. Actualmente los ensayos para determinar dímero D usan anticuerpos monoclonales específicos desarrollados contra epítopes de los fragmentos de dímero D que están ausentes en el fibrinógeno. Actualmente existen 30 o más ensayos de dímero D en el mercado que no son exactamente iguales, porque los anticuerpos no reconocen el mismo epítope de dímero D en todos los ensayos; además utilizan distintos calibradores, por lo cual expresan los resultados en distintas unidades y tienen distintos puntos de corte.

Para que el ensayo pueda ser utilizado en el algoritmo de exclusión de ETV debe tener buena reproducibilidad en la zona del punto de corte, un coeficiente de variación menor a 10 %, un valor predictivo negativo (VPN) mayor a 98% y una sensibilidad mayor a 97%.

Estos métodos se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- 1) Los **semi cuantitativos** son ensayos de aglutinación en placa con anticuerpos monoclonales contra epítopes específicos de dímero D no expuestos en productos de degradación del fibrinógeno. Son rápidos y económicos, pero carecen de suficiente sensibilidad y especificidad para la exclusión de ETV; se pueden utilizar únicamente como marcador de formación de fibrina y posterior seguimiento de otro tipo de patologías como las coagulopatías por consumo o coagulación intravascular diseminada. De acuerdo al *Check list del College of American Pathologist (CAP)* si el laboratorio utiliza este tipo de métodos debe colocar una nota aclaratoria de que el resultado informado no puede ser utilizado para la exclusión de tromboembolismo venoso⁽¹³⁾.
- 2) Los **cuantitativos** son altamente sensibles, específicos, utilizan anticuerpos monoclonales con

distinta especificidad y diferentes principios de medición. Los resultados se pueden obtener entre 30 y 40 minutos. El primer método, considerado de referencia, fue el enzoinmunoensayo; sin embargo, existen actualmente otras metodologías con diferentes puntos finales ampliamente utilizadas como: inmunoquimioluminiscencia, inmunoturbidimetría o inmunofluorescencia, muchas de ellas fácilmente automatizables (**Tabla 1**). Cada una de estas metodologías utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes epítopes y expresan los resultados en distintas unidades, por lo que no son intercambiables.

- 3) Los métodos cuantitativos realizados con dispositivos al "pie de la cama" (*point of care*) utilizan sangre total o plasma. La principal ventaja de estos dispositivos es la rapidez y el fácil acceso en algunos servicios de urgencias, cuando los tiempos de respuesta del laboratorio son superiores a 60 minutos o el ensayo no está disponible 24 hs siete días a la semana. En general, estos equipos son inmunoensayos cuantitativos tipo sándwich, homogéneos, que utilizan anticuerpos monoclonales con diferentes métodos de detección como hemoaglutinación, fluorescencia, quimioluminiscencia, inmunocromatografía, inmunofiltración u otros (**Tabla 2**). Los ensayos de aglutinación en placa (latex rápidos), mencionados más arriba, no entran en la categoría de "al pie de la cama".

Asimismo, no todos los ensayos existentes tienen aprobación por *US Food and Drug Administration* (FDA) o de la Agencia Europea para exclusión de enfermedad tromboembólica venosa y, por ende, no todos los ensayos podrían ser aplicados en el algoritmo de exclusión de esta enfermedad. La FDA tiene dos niveles de aprobación para los ensayos que permiten cuantificar el dímero D plasmático (**Tabla 3**): a) el ensayo podrá ser utilizado para ayuda en el diagnóstico de tromboembolismo venoso (ETV), lo cual quiere decir que debe ser utilizado en conjunto con alguna imagen diagnóstica y, por lo tanto, no sirve como único parámetro para excluir ETV, ni siquiera en aquellos pacientes con probabilidad baja; b) el método podrá ser utilizado para la exclusión de ETV, lo cual significa que si el paciente tiene un índice clínico de probabilidad baja o intermedia, un dímero D menor al punto de corte excluye el tromboembolismo, sin la necesidad de imágenes diagnósticas.

Tabla 1. Ensayos de dímero D cuantitativos para laboratorio general

Ensayo	Metodología	Fabricante	Tipo unidad	Punto de corte informado	Aprobación de FDA para TEV
Advance D-Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Dade diagnostic	mg/L FEU	Dependiente del instrumento	Apoyo en diagnóstico
Auto Blue 400 D -Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Helena Biosciences	ng/mL DDU	200 ng/mL DDU	No disponible
Auto Blue 700 D -Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Helena Biosciences	ng/mL DDU	200 ng/mL DDU	No disponible
Diazyme D -Dimer Assay	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Diazyme Laboratories	µg/mL FEU	<0,5 µg/mL FEU	Apoyo en diagnóstico
HemosiL AcuStar D -Dimer	Enzimo inmunoensayo con quimioluminiscencia	Instrumentation Laboratory	ng/mL FEU	500 ng/mL FEU	Exclusión
HemosiL D- dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Instrumentation Laboratory	ng/mL DDU	230 ng/mLDDU	Exclusión
HemosiL D-Dimer HS	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Instrumentation Laboratory	ng/mL DDU	230 ng/mLDDU	Exclusión
HemosiL D- Dimer 500 HS 500	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Instrumentation Laboratory	ng/mL FEU	500 ng/mL FEU	Exclusión
INNOVANCE D Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Siemens AG	ng/mL FEU	500 ng/mL FEU	Exclusión
MDAW D-dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	bioMerieux	No disponible	No disponible	Apoyo en diagnóstico
Nordic Red D- dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Nordic Biomaker AB	ng/mL D-DU	200 ng/mL DDU	No disponible
STA Liatest D- Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Diagnostica Stago, Inc	µg/mL FEU	<0,5 µg/mL FEU	Exclusión
Tina -quant D- Dimer BM	Inmunoturbidimetría cuantitativa	F.Hoffman. La RoChe Ltd	µg/mL FEU	<0,5 µg/mL FEU	Exclusión
TriniLIA-D-Dimer	Ensayo de aglutinación con partículas de poliestireno	Tcoag Ireland Ltd	FEU 0 D-DU	No disponible	No disponible
VIDAS D-Dimer	ELISA tipo sándwich en plasma citratado	BioMerieux SA	ng/mL FEU	500 ng/mL	Exclusión

Tabla 2. Dispositivos “al pie de la cama” para la determinación de dímero D

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

Tabla 3. Nivel de evidencia que debe cumplir el ensayo de dímero D para ser clasificado por FDA como un método de ayuda en el diagnóstico o método de exclusión de ETV⁽⁴⁾.

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

IC: intervalo de confianza. VPN: valor predictivo negativo

Cabe resaltar que entre los criterios recomendados por la guía del CLSI H59-A del año 2011, para la selección de la prueba son de vital importancia el valor predictivo negativo (VPN) y la sensibilidad (S) del test, lo cual estaría relacionado con la menor incidencia de falsos negativos, aumentando la capacidad de excluir la enfermedad. Recopilaciones sistemáticas y meta-análisis de estudios que han evaluado el desempeño de los ensayos de dímero D para la exclusión de la ETV han reportado sensibilidades que van desde 69 a 100% y especificidades que van desde 43 a 99%; por lo tanto **los resultados de los estudios clínicos realizados con un método no pueden ser extrapolables a otros ensayos.**

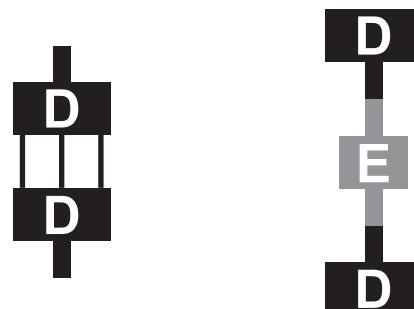
La FDA ha aprobado 8 ensayos automatizados para la **exclusión** de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, en conjunto con la valoración clínica. Otras pruebas disponibles sólo han sido aprobadas como apoyo en el diagnóstico porque los estudios clínicos, presentados ante FDA, sólo muestran resultados de comparación con otro método de referencia y no realizaron seguimiento a tres meses de los pacientes en los cuales se excluyó la ETV. (Tabla 1)⁽⁴⁾.

Sólo un dispositivo “al pie de la cama” tiene la aprobación de FDA para exclusión de tromboembolismo venoso y dos fueron aprobados con la categoría de ayuda en el diagnóstico (Tabla 2).

Unidades en que se puede informar el dímero D

Con respecto a las unidades reportables de dímero D, éstas varían dependiendo del ensayo y del calibrador utilizado. Para el que utiliza como calibrador fragmentos purificados obtenidos del coágulo de fibrina digerido por plasmina, los resultados se expresan en unidades de dímero D (D-DU); si, en cambio, el calibrador contiene fragmentos obtenidos por digestión controlada con plasmina de fibrinógeno purificado coagulado en presencia de FXIIIa, se expresan en unidades FEU (unidades equivalentes de fibrinógeno)⁽¹⁻⁴⁾.

Teniendo en cuenta que la masa de fibrinógeno (FBG) es aproximadamente 1.75 veces la de DD, el resultado expresado en DDU x 2 es aproximadamente el resultado expresado en FEU (Figura 3).



Unidades dímero D (DDU):195 kDa

Unidades Equivalentes de Fibrinógeno :340kDa

Figura 3. Diferencias en las unidades de dímero D. Las unidades D-DU expresan el peso del fragmento de dímero D propiamente dicho. En cambio, las unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU) expresan el peso del fragmento en términos del fibrinógeno (de la fibrina) de la cual el dímero D proviene. Así, 2 ng/mL FEU es equivalente a 1 ng/mL D-DU.

Un programa externo de calidad de Estados Unidos ha reportado que el 33 % de los laboratorios cambian el tipo o la magnitud de las unidades respecto a las recomendadas por el fabricante. El programa externo de calidad australiano señala que los participantes informan el resultado de dímero D en 28 combinaciones distintas de unidades⁽¹⁴⁾.

Los diferentes tipos de unidades muchas veces no son tenidas en cuenta ni por los laboratorios que a veces ni las informan, ni por los médicos cuando deben interpretar los resultados. En muchos trabajos científicos que utilizan el ensayo de dímero D los resultados son informados sin señalar si las unidades

son FEU o D-DU, contribuyendo así a la confusión general.

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

La lista de control del CAP 2016 estableció la importancia de chequear el cálculo en caso de realizar conversiones a unidades FEU, que es la unidad más utilizada entre los médicos, control que debe ser realizado por el laboratorio que emite el resultado de acuerdo a verificaciones periódicas sistemáticas. (Tabla 4).

Tabla 4. Cálculos de conversión de unidades modificado del *Check List College of American Pathologists*⁽⁵⁾

Unidades reportadas por el fabricante	Unidades expresadas en el informe	Factor de conversión	Ecuación de equivalencia
FEU ng/mL	D-DU ng/mL	0.5	1 FEU ng/mL= 0.5 D-DU ng/mL
FEU ng/mL	D-DU µg/mL	0.0005	1 FEU ng/mL=0.0005 D-DU µg/mL
FEU µg/mL	FEU ng/ mL	1000	1FEU µg/mL=1000 FEU ng/mL
D-DU ng/mL	FEU ng/mL	2	1 D-DU ng/mL= 2 FEU ng/mL
D-DU µg/mL	FEU ng/mL	2000	D-DU µg/mL = 2000 FEU ng/mL
D-DU µg/mL	D-DU ng/mL	1000	D-DU µg/mL = 1000 D-DU ng/mL

Armonización vs estandarización.

Dado que el ensayo de dímero D mide una mezcla compleja de productos de degradación de la fibrina, el Subcomité de Fibrinólisis ha sugerido una armonización de los ensayos en lugar de la estandarización. La armonización involucraría la conversión de los resultados de los distintos ensayos a una escala común utilizando un factor de conversión. Este factor sería creado con el valor medio obtenido de un gran número de pacientes con TVP, TEP y coagulopatía intravascular diseminada. Además se sugirió a los fabricantes que utilizaran anticuerpos monoclonales contra epitopes parecidos de los fragmentos

de dímero D^(1,4). A pesar de los esfuerzos de las distintas sociedades científicas por armonizar el ensayo de dímero, hasta el momento los resultados de los distintos ensayos no son comparables.

Consideraciones post analíticas

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

Dímero D: 920 ng/mL FEU IR: < 500 ng/mL FEU
Método: ELISA Punto de corte para TEV: 500 ng/mL FEU

Dímero D: 522 ng/mL DDU IR: 0-233 ng/mL DDU
Método: inmunoturbidimétrico Punto de corte para TEV: 230 ng/mL DDU

¿Cómo se establece el punto de corte para cada método?

Para el caso de los reactivos calificados para exclusión de ETV el fabricante debe establecer el punto

de corte y el valor debe ser aprobado por la agencia regulatoria. Esta información debe constar en el inserto del reactivo.

Los puntos de corte para exclusión de ETV no son intercambiables entre los distintos métodos; la recomendación de la guía CLSI H59 A es que los laboratorios utilicen sólo ensayos que informen el punto de corte propio.

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

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

Tabla 5. Estudios que evalúan la utilidad de puntos de corte (PC) ajustados por edad y probabilidad clínica contra el PC fijo en TVP

Referencia	Diseño	Población	Ensayo dímero D	Conclusión
Haass, 2009 ⁽²⁷⁾	Estudio retrospectivo en TVP PC: 500 ng/mL FEU para menores de 60 años vs 750 ng/mL FEU para > 60 años	466 ptes con sospecha de TVP evaluados con el índice de Wells. Seguimiento de tres meses.	STA-Liatest, Tinaquant Innovance D-dimer	Comprueba que los tres ensayos son comparables y que sirve el PC: 500 ng/mL FEU. La determinación pierde especificidad con la edad. El uso de un PC dependiendo de la edad mejora la utilidad del dímero D en la exclusión de TVP en ptes con baja probabilidad
Douma et al, 2012 ⁽¹⁵⁾	TVP Estudio retrospectivo en 16 hospitales (5 cohorte) PC: 500 ng/mL FEU vs edad x 10 ng/mL FEU ptes > 50 años	2818 ptes externos con sospecha de TVP evaluados con el índice de Wells. 1672 sólo ptes con probabilidad baja o moderada Seguimiento tres meses	HemosIL DD HS 500, MDA DD STA-Liatest DD VIDAS DD Tinaquant DD	Ptes con probabilidad baja de TVP según escala de Wells, utilizar el PC ajustado por edad incrementa el nro de pacientes que pueden ser excluidos sin disminuir la seguridad. El incremento variaba entre 6-11% en función del grupo analizado. En > 70 años llegaba hasta 28%.
Schouten et al, 2012 ⁽²⁸⁾	Estudio retrospectivo en pacientes con sospecha de TVP PC: 500ng /mL FEU vs 750 ng/mL FEU > 60 años y edad por 10 > 50 años	1373 ptes externos con sospecha de TVP evaluados con el índice de Wells. 647 ptes con probabilidad baja de TVP	VIDAS DD Tinaquant DD	El uso de ambos cortes nuevos, combinado con probabilidad no alta, permite excluir un mayor nro de pacientes en forma segura
Hamblin et al, 2012 ⁽²⁹⁾	TVP Estudio retrospectivo PC: 500ng /mL FEU vs edad por 10 ng /mL FEU > 50 años	6599 con síntomas de TVP 5773 ptes. Sólo ptes con probabilidad baja o moderada Miden dímero D en dos momentos: TVP improbable y en los TVP probables con imagen negativa	STA-Liatest DD	Utilizar el PC ajustado por edad les permite ahorrar en imágenes innecesarias con una tasa de falla diagnóstica de 0.045%. Es necesario realizar un estudio prospectivo
Cini, 2014 ⁽²³⁾	Estudio retrospectivo. Evalúan estrategia de cortes en ensayos cuyos resultados están en ng/mL DDU PC: convencional 230 ng/mL ng/mL DDU vs fijo 376 ng/mL DDU > 60 vs edad x 5 ng/mL DDU	279 pacientes consecutivos con baja probabilidad de TVP	STA-Liatest DD HemosIL DD	Los PC ajustados por edad le permiten excluir en forma segura TVP en pacientes añosos El % de pacientes con DD negativo era 8.8% con el corte tradicional vs 56.1% cuando se ajustaba por edad en mayores de 80 años
Mullier et al, 2014 ⁽³⁰⁾	Estudio prospectivo para el PC tradicional Retrospectivo para el corte edad x 10 ng/mL FEU	473 pacientes ambulatorios consecutivos son sospecha de TVP, evaluados con el índice de Wells. 400 con TVP poco probable Seguimientos de tres meses	STA liatest DD VIDAS d-dimer INNOVANCE D dimer HEMOSIL DIMER HS AxSym -DIMER (AX)	El PC ajustado por edad disminuye el costo de realizar imágenes. 6.3% presentaron TVP VPN para todos los métodos 99-100% para PC estándar y 100-100 para el corte ajustado por edad
Han et al, 2015 ⁽³¹⁾	Estudio propectivo TVP y TEP	256 con sospecha de TVP proximal o distal y probabilidad baja o moderada	STA -Liatest	Reportan un VPN 99.3% PC ajustado por edad vs 99.2% PC tradicional
Broen et al, 2016 ⁽³²⁾	TVP retrospectivo	528 pacientes con sospecha de TVP	HemosILDD HS 500ng/mL FEU	VPN 91.8% PC ajustado por edad vs 89.7% PC tradicional
Takach Lapner, 2017 ⁽³³⁾	Analiza datos de un estudio prospectivo. Punto corte 1000 ug/L para baja probabilidad y 500 Ug/Lm para probabilidad intermedia	1649 ptes, 1034 con baja probabilidad y 615 con probabilidad intermedia	STA_liatest DD	Sugiere que el punto de corte por probabilidad clínica es mejor que el punto de corte ajustado por edad.
Farm M, 2017 ⁽³⁴⁾	Estudio prospectivo en un solo centro	954 ptes, 561 sospechan DVT	Tina quant D -Di; Innovance D Di; STA liatest D; MRX D D	Hay una reducción de los falsos positivos. Los puntos de corte ajustados por edad mantienen alta sensibilidad y mejoran ligeramente la especificidad
Riva N, 2018 ⁽¹⁹⁾	Estudio multicéntrico prospectivo con algoritmo PALLADIO Seguimiento tres meses	1162 ptes con sospecha clínica de TVP Hace un análisis posterior del punto de corte ajustado por edad	No lo menciona exactamente.	El punto de corte ajustado por edad puede ser aplicado en forma segura por diferentes laboratorios, teniendo en cuenta que el punto de corte debe estar de acuerdo con las unidades del DD en que se expresa el resultado (DDU vs FEU). Utilizar el punto ajustado por edad reduce el nro de imágenes necesarias

Tabla 6. Estudios que evalúan la utilidad de puntos de corte (PC) ajustados por edad y probabilidad clínica contra el PC fijo en TEP

Referencia	Diseño	Población	Ensayo dímero D	Conclusión
Harper, 2007 ⁽³⁵⁾	Retrospectivo	1897 ptes con sospecha de ETV	VIDAS DD	Menos del 5% de los mayores de 80 años tenía dímero D menor a 500ug/L FEU . Recomiendan aumentar el punto corte para los mayores de 60 años
Douma, 2010 ⁽¹⁵⁾	Retrospectivo	5132 probabilidad clínica poco probable de TEP	VIDAS DD Tinaquant DD	El dímero D aumenta 11.2 ng/mL por año y sugieren edad x 10 ug/L FEU como punto de corte en mayores de 50 años. Utilizando esta estrategia se mantenía 100 % de sensibilidad pero mejoraba la especificidad
Peñaloza, 2012 ⁽³⁶⁾	Retrospectivo	4537 ptes divididos por edad con posible TEP. Utiliza Wells y Ginebra	VIDAS DD Tinaquant DD MDA DD	Ptes mayores de 80 años con probabilidad clínica no alta, el punto de corte ajustado por edad permitía excluir 1 de cada tres ptes
Mullier, 2014 ⁽³⁰⁾	Prospectiva la primera parte en validar punto de corte de 500 ug/L para 5 ensayos. Seguimiento de tres meses Retrospectivamente evalúa el punto de corte ajustado por edad	430 ptes con sospecha de TVP o TEP 400 ptes con probabilidad clínica baja o moderada según el índice de Wells	STA-Liatest DD AxSYM D dímer VIDAS DD Innovance D Dímer HemosIL D Dímer	Con el punto de corte tradicional ningún pte presentó trombosis durante el seguimiento. Con el valor ajustado por edad 1 pte considerado negativo tuvo un TEP durante el seguimiento. El dímero D ajustado por edad era seguro, costo efectivo y disminuye las diferencias entre los ensayos.
Polo Friz, 2014 ⁽³⁷⁾	Retrospectivo, punto de corte ajustado por edad y punto de corte fijo de 1000 ng/mL para mayores de 75 años	481 ptes. No se menciona probabilidad clínica		Ambas estrategias incrementan la especificidad sin disminuir sensibilidad
Righini, 2014 ADJUST PE Study ⁽¹⁶⁾	Prospectivo, ptes con sospecha de TEP, seguimiento de tres meses	3346 ptes, 2898 con probabilidad clínica no alta de TEP	Vidas D-Dimer Exclusion test Tina quant de segunda generación Cobas h 232 STA Liatest D dímer DDimer HS 500 INNOVANCE D-Dimer	Los resultados fueron homogéneos entre los distintos ensayos. Mejora la especificidad y mantiene la sensibilidad. Ninguno de los ptes considerados como negativo por el PC ajustado por edad manifestó TEP durante el seguimiento
Sharp, 2016 ⁽¹⁸⁾	Retrospectivo. Evalúan tres cortes: el tradicional, fijo de 1000 ug/L y punto ajustado por edad (edad x 10)	31.094 ptes mayores de 50 años con TEP		El PC ajustado por edad permite reducir la realización de imágenes en comparación con el PC de 500 ug/L
Takach Lapner S, 2016 ⁽²⁰⁾	Prospectivo con el PC de 500 ug/L FEU Y retrospectivo para el PC ajustado por edad. Seguimiento de tres meses	1649 ptes, 638 con probabilidad baja o moderada de TEP	STA liates D Dímer	El PC ajustado por edad no parece ser apropiado. La proporción de ptes negativos al ajustar el PC por edad no es mayor que cuando se utiliza el valor 500 ug/L FEU.
Farm, 2017 ⁽³⁴⁾	Prospectivo en un centro	954 ptes de los cuales ,379 tenían sospecha de TEP	Tina quant D Dímer STA Liatest D dímer INNOVANCE D-Dimer MRX D Dímer	Hay una reducción de falsos positivos usando el PC ajustado por edad en especial en ptes añosos
Takach Lapner, 2018 ⁽³⁹⁾	Retrospectivo. Compara 500 ng/mL FEU vs ajustado por edad (edad x 10) vs si tiene baja probabilidad clínica y dímero D menor a 1000 ng/mL FEU y dímero D menor a 500 ng/mL FEU si tiene probabilidad intermedia	1740 ptes consecutivo con sospecha de TEP con probabilidad baja (646) o intermedia (1099)	Sta Liatest D dímer	Utilizar el PC ajustado por probabilidad clínica mejora ligeramente la especificidad pero tiene menor VPN que el PC ajustado por edad. Sugiere utilizar el PC ajustado por edad
Shelee J, 2018 ⁽²¹⁾	Retrospectivo	3117 ptes		La sensibilidad del PC ajustado por edad es inaceptablemente baja comparada con el PC de 500 ng/mL FEU
Van der Pol, 2017 ⁽¹⁷⁾	Prospectivo, multicéntrico para PC fijo y retrospectivo para ajuste por edad	3616 ptes consecutivos con sospecha de TEP		No agrega valor utilizar el punto PC ajustado por edad

Utilización del dímero D en población añosa

Como se ha señalado anteriormente, el dímero D aumenta con la edad. En los últimos años han aparecido diversas publicaciones que evalúan distintos puntos de corte en función de la edad del paciente con el objetivo de lograr mayor especificidad sin perder seguridad en la población añosa. De las nu-

merosas formas propuestas para realizar el ajuste, dos son las que han sumado más estudios: una utilizando un valor de corte ajustado por la edad de los pacientes para individuos mayores a 50 años (edad x 10 ng/mL FEU, es decir si el paciente tiene 65 años su punto de corte para excluir TEP sería 650

ng/mL FEU) y otra utilizar cortes de acuerdo a la probabilidad clínica de tener TEP: 1000 ng/mL si la probabilidad es baja y 500 ng/mL FEU si la probabilidad es intermedia. También existen grupos que han utilizado un punto de corte fijo de 750 ng/mL FEU.

Exclusión de TEP

Una de las estrategias más aceptadas y con la cual se han realizado la mayor cantidad de estudios es la propuesta de Douma y col⁽¹⁵⁾ que multiplica la edad del paciente por 10 en los mayores de 50 años. Posteriormente numerosos autores han realizado estudios retrospectivos en pacientes con sospecha de TVP o TEP utilizando distintas metodologías (**Tablas 5 y 6**).

El único estudio prospectivo con el objetivo de validar la fórmula edad x 10 fue publicado en 2014 en JAMA llamado ADJUST-PE Study⁽¹⁶⁾. Este estudio prospectivo y multicéntrico se realizó en pacientes con sospecha de TEP que concurrían a servicio de urgencia en 19 centros de Europa. La valoración de la probabilidad clínica se realizó con el índice de Wells y Ginebra y se utilizaron 6 ensayos de alta sensibilidad para realizar el dímero D: Vidas D-Dimer Exclusion test (Biomerieux), Tina quant de segunda generación y Cobas h 232 (ROCHE), STA Liatest D dimer (Stago), DDimer HS 500 (Instrumentation Laboratory) y INNOVANCE D-Dimer (Siemens).

El estudio incluyó 3346 pacientes con sospecha de TEP, 2898 presentaban una probabilidad clínica baja. El 28.2% de los 2898 tenían dímero D negativo utilizando el corte de 500 ng/mL FEU, pero si se utilizaba el valor de corte ajustado por edad el porcentaje de pacientes excluidos subía a 39.8%. Este incremento es superior en los mayores de 75 años. Ninguno de los pacientes excluidos presentó un episodio trombotico durante los tres meses del seguimiento. Los resultados fueron homogéneos entre todas las determinaciones de dímero D utilizadas en el estudio ADJUST-PE.

Los autores concluyen que, comparado con el punto de corte fijo de 500 ug/mL FEU, la combinación de la probabilidad de TEP utilizando la evaluación clínica junto con el dímero D con un punto de corte ajustado por edad se asoció con un mayor número de pacientes en quienes el TEP fue excluido en forma segura.

El otro estudio prospectivo para el punto de corte tradicional pero retrospectivo para el punto de corte

por edad y el punto de corte ajustado por probabilidad clínica es el estudio YEARS, que evalúa en forma prospectiva y multicéntrica la utilización de un algoritmo simplificado para el diagnóstico de TEP⁽¹⁷⁾. El algoritmo YEARS utiliza una serie de reglas clínicas (si el diagnóstico de TEP es el más probable, hemoptisis y el dímero D).

Si el paciente no mostraba ninguno de los ítems del algoritmo YEARS y dímero D era menor de 1000 ng/mL FEU, el TEP era excluido; si el paciente tenía 1 o más ítems del algoritmo YEARS y un dímero D < 500 ng/mL FEU, el TEP era excluido. Luego de estudiar 3616 pacientes consecutivos que fueron evaluados en 12 hospitales de Holanda, concluyeron que con este algoritmo podían excluir certeramente el TEP sin utilizar TC con una tasa de error a los tres meses de 0.61%. Posteriormente van der Pol LM et al demuestran que no agrega valor utilizar el punto de corte ajustado por edad dentro de la estrategia del estudio YEARS.

Exclusión de TVP

La tabla 5 muestra los diferentes estudios retrospectivos que tratan de evaluar distintos puntos de corte para excluir TVP en pacientes añosos, algunos con corte fijos y otros con punto de corte edad x 10. Los trabajos utilizan distintos métodos de determinación de dímero D.

En 2017 Nybo y Hvas realizan una revisión exhaustiva de la literatura donde concluyen que el uso de un punto de corte ajustado por edad en pacientes mayores de 50 años para excluir TVP en pacientes con baja probabilidad clínica parece ser tan seguro como utilizar un valor de corte fijo de 500 ng/mL FEU. Sin embargo, los autores sugieren que los nuevos puntos de corte deberían ser validados en un estudio prospectivo multicéntrico y, por lo tanto, todavía no hay recomendaciones internacionales para adoptarlos en forma definitiva⁽¹⁸⁾.

Recientemente Riva y col han publicado un estudio con el algoritmo denominado PALLADIO para TVP, el cual es un estudio multicéntrico en ocho centros en cinco países diferentes con cuatro ensayos de dímero D distintos. Se estudiaron 1162 pacientes a los cuales se les realizó el índice de Wells y el dímero D. Aquellos que fueron excluidos por tener dímero D menor al punto de corte ajustado por edad fueron evaluados durante un período de tres meses. Utilizando el punto de corte ajustado por edad, el número

de TVP sintomática detectado durante los tres meses de seguimiento no fue significativamente distinto del obtenido cuando se utiliza el punto de corte fijo establecido por el fabricante. En el grupo de baja probabilidad de TVP, la sensibilidad de dímero D ajustado por edad fue 87.5% (95% IC, 47.3-99.3%) y el valor predictivo negativo de 99.8% (95%IC: 98.6-100.0%). Otro resultado de este estudio es que utilizar el punto de corte ajustado por edad reduciría en 5% la realización de ecodoppler sin incrementar la incidencia de TVP en los tres meses posteriores. Estos autores concluyen que utilizar el valor de corte ajustado por edad junto con un probabilidad clínica baja decrece ligeramente el número de ecodoppler realizados. También señalan que el punto de corte ajustado por edad debe establecerse según los resultados de dímero D se expresen en ng/mL FEU o ng/mL D-DU unidades⁽¹⁹⁾.

Estudios que cuestionan los puntos de corte ajustados por edad o por probabilidad clínica

En el año 2016 han aparecido dos estudios que cuestionan el uso del punto de corte ajustado por edad. Takach Lapner et al comparan tres formas diferentes para establecer el punto de corte de dímero D en 1649 pacientes con sospecha de TVP o TEP : a) ajustado por edad (dímero D < 500 ug/l para pacientes menores de 50 años y multiplicado edad x 10 para pacientes mayores de 50 años); b) estrategia ajustada por edad inversa (estrategia para tener una relación inversa entre la edad y el punto de corte); c) un valor alto de dímero D para todos los pacientes (se consideraba negativo si el dímero D era menor de 620 ug/L, que era el valor promedio de la población estudiada mayor de 60 años). Este estudio sugiere que no hay diferencias significativas entre las diferentes formas de establecer el punto de corte⁽²⁰⁾.

En abril de este año, Sheele J publica un estudio retrospectivo en 3117 pacientes en el cual se les había realizado el dímero D y la TC. Este grupo encuentra para el punto de corte tradicional la sensibilidad fue 99% con una especificidad es 39.2%; para el punto de corte ajustado por edad se obtuvo un sensibilidad de 91% y una especificidad de 51%. Los autores sugieren que la sensibilidad del punto de corte ajustado por edad fue inaceptablemente baja⁽²¹⁾.

Stein C ha publicado un caso clínico donde un hombre de 75 años concurre a la guardia por disnea de 11 días de evolución y tos, sin fiebre ni otros sín-

tomos de infección, no inmovilización reciente. El índice de Wells fue cero y un dímero D de 0.6 mg/l FEU determinado con Liates D D de Stago, el cual se consideró negativo utilizando el punto de corte ajustado por edad (alto si se utilizaba el punto de corte de 500 mg/L FEU). Por falta de razones que justifiquen la disnea con la cual continúa, se le realizó TC para excluir TEP y la misma mostró una trombosis en las partes alta y baja del pulmón derecho. El autor sugiere que se deben evaluar la posibilidad de falsos negativos en este tipo de pacientes cuando se usan estas reglas de exclusión⁽²²⁾.

Los puntos de corte ajustados por edad y las unidades

La mayoría de los estudios que proponen utilizar el punto de corte ajustado por edad lo hacen con ensayos que informan los resultados en unidades FEU.

Cini evaluó el desempeño de tres formas diferentes de establecer el punto de corte para el ensayo HemosIL D Dimer HS que expresa sus resultados en unidades de dímero D (D-DU) en 279 pacientes. El punto de corte informado por el fabricante para exclusión es 230 ng/mL D-DU. El trabajo compara este corte contra el punto de corte ajustado por edad para pacientes mayores de 50 años (edad x 5 ng/mL) y un valor de fijo de 376 ng/mL si el paciente tiene más de 60 años (es el valor que presenta mayor especificidad, manteniendo la sensibilidad de 100% en la población estudiada). Los autores concluyen que los resultados son similares a los observados con ensayos de DD que expresan sus resultados en FEU y que el uso de DD ajustado por edad en pacientes mayores con una probabilidad clínica no alta de TVP aumenta el número de pacientes en los que se puede excluir la enfermedad de forma segura⁽²³⁾.

En 2018 Lim et al. publicaron un trabajo donde evaluó, utilizando el ensayo HemosIL D dimer HS, el punto de corte ajustado por edad (edad x 5 ng /mL) para mayores de 50 años o con un valor fijo de 375 ng/mL para mayores de 60 años vs el corte tradicional de 230 ng/mL DDU para excluir TEP. Estudian 176 pacientes con probabilidad baja de TEP. Los autores concluyen que el incremento de eficiencia utilizando el punto de corte por edad es modesto y requiere una mayor validación⁽²⁴⁾.

Como resumen, se puede decir que existen varios trabajos retrospectivos que demuestran la utilidad de punto de corte ajustado por edad para evaluar

TEP o TVP en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada. Existe un solo trabajo prospectivo, ADJUST-Study, que demuestra que ajustar el punto de corte por edad es útil para exclusión de TEP, mientras que el otro trabajo prospectivo/retrospectivo YEARS demuestra que utilizar el punto de corte ajustado por edad no es mejor que utilizar el punto de corte de 500 ug/L FEU⁽²⁵⁾.

En cuanto a las guías, hasta el momento las únicas que sugieren la utilización del punto de corte ajustado por edad (edad x 10 ng/mL FEU) son del *Committee of America College of Physicians*⁽²⁵⁾ y el documento de consenso de las distintas Sociedades Italianas de Hematología⁽²⁶⁾.

Hay que recordar que, dada la falta de estandarización de los diferentes ensayos, los mismos no son intercambiables, lo cual significa que el valor ajustado por edad (edad x 10 ng/mL FEU para los ensayos que informan los resultados en FEU o edad x 5 ng/mL D-DU para los ensayos que informan los resultados D-DU) es sólo válido para los ensayos donde se ha comprobado su utilidad en un estudio prospectivo. Los responsables del laboratorio y los médicos que utilizan los resultados deben conocer a través de la literatura científica cómo se comporta y qué limitaciones tiene el ensayo de dímero D que se utiliza en cada institución. Si el ensayo que se utiliza no tiene validado el punto de corte ajustado por edad se debería hacer una validación local del mismo o utilizar el punto de corte fijo establecido por el fabricante.

Para recordar

- Sólo los ensayos de dímero D cuantitativos deben ser utilizados para el algoritmo de exclusión de ETV.
- El ensayo de dímero D para exclusión es útil para excluir ETV en pacientes externos con probabilidad clínica baja o intermedia. En estos casos, si el ensayo de dímero D es superior al punto de corte, no debe tomarse como confirmación del ETV sino que sólo sirve para continuar la marcha diagnóstica con imágenes.
- NO debe utilizarse para excluir ETV en pacientes con probabilidad clínica alta. En estas situaciones debe realizarse la imagen directamente.
- El dímero D NO debería utilizarse si el paciente tiene posibilidad de un resultado positivo en ausencia de ETV.
- Los diferentes ensayos de dímero D NO son intercambiables ni utilizan las mismas unidades.
- El médico debería conocer si el ensayo que se utiliza en su institución está aprobado para excluir ETV.
- El laboratorio debe informar el resultado con el punto de corte de ese ensayo para excluir ETV.
- El laboratorio debe incluir en el informe una leyenda aclaratoria si el método utilizado no está aprobado para exclusión de ETV.

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Cristina Duboscq es asesora científica de la firma WM Argentina para sus productos Instrumentation Laboratory. Ha participado del Comité Científico Asesor de Latinoamérica (SAC LATAM) de Instrumentation Laboratory (compañía Werfen). Ha recibido honorarios de parte de la firma ROCHE S.A. por concepto de actividades educativas en las que ha participado

Bibliografía

1. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38: 673-682.
2. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017 May;39 Suppl 1:98-103.
3. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Laboratory Medicine.* 2016; 47: 90-102.
4. CLSI Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease, approved guidelines 1st Edition, CLSI documents H59 A Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute 2011.
5. Thachil J, Lippi G, Favalaro EJ D. Dimer Testing Laboratory Aspects and Current Issues. *Methods Mol Biol.* 2017; 1646:91-104.
6. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339 : b2990.
7. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM y col. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e351S-e418S.
8. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens P et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 4;155(7):448-60.
9. Bates SM, Takach Lapner S et al. Rapid quantitative D-dimer to exclude pulmonary embolism: a prospective cohort management study. *J Thromb Haemost.* 2016 Mar;14(3):504-9.
10. van Es N, van der Hulle T, Büller HR et al. D-dimer testing safe to rule out acute pulmonary embolism? *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):323-328.

11. Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002 Apr;13 (3):241-6.
12. CLSI Collection Transport and Processing of blood Specimens for testing plasma-based coagulation Assays and Molecular hemostasis Assays; approved guidelines, fifth Edition .CLSI documents H21-A5 Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute 2008.
13. College of American Pathologist Hematology and Coagulation HEM 37924/25/30/35. Checklist, 21/08/2017, pag 80-83.
14. Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, Favaloro EJ. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41:287-293.
15. Douma RA, le Gal G, Söhne M y col. 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.
16. Righini M, Van Es J, Den Exter PL y col. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE STUDY. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1117-24.
17. van der Pol LM, van der Hulle T, Cheung YW y col. No added value of the age-adjusted D-dimer cut-off to the YEARS algorithm in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017 Dec;15 (12):2317-2324.
18. Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017 Dec;77(8):568-573.
19. Riva N, Camporese G, Iotti M y col. Age-adjusted D-dimer to rule out deep vein thrombosis: findings from the PALLADIO algorithm. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):271-278.
20. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins LA, Bates SM, Kearon C. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies. *J Thromb Haemost*. 2016 Oct;14(10):1953-1959.
21. Sheele JM, Tang A, Farhan O, Morris N. A retrospective evaluation of the age-adjusted D-dimer versus the conventional D-dimer for pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Apr;29 (3):344-349.
22. Stein CE, Keijsers CJ, Bootsma JE, Schouten HJ. Missed diagnosis of pulmonary embolism with age-adjusted d-dimer cut-off value. *Age Ageing*. 2016 Nov;45(6):910-911.
23. Cini M, Legnani C, Frascaro M y col. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: a comparative analysis of three different approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed in D-dimer units. *Int J Lab Hematol*. 2014 Oct;36(5):541-7.
24. Lim MS, Bennett A, Chunilal S. Age adjusted cut-off using the IL D-dimer HS assay to exclude pulmonary embolism in patients presenting to Emergency. *Intern Med J*. 2018 Jun 5.
25. Raja S, Greenberg JO, Qassem A y col. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. *Ann Intern Med*. 2015 Nov 3;163(9):701-11.
26. Lippi G, Cervellin G, Casagrande I y col. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clin Chem Lab Med*. 2014 May;52(5):621-8.
27. Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis. *Am J Hematol*. 2009 Aug;84(8):488-91.
28. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL y col. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 May 3;346:f2492.
29. Hamblin AD, Cairns K, Keeling DM. The use of age-dependent D-dimer cut-off values to exclude deep vein thrombosis. Reply to "Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded". *Haematologica*. 2012; 97(10):1507-13.
30. Mullier F, Vanpee D, Jamart J y col. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jun; 25(4):309-15.
31. Han C, Zhao Y, Cheng W, Yang J, Yuan J, Zheng Y, Yu X, Zhu T. The performance of age-adjusted D-dimer cut-off in Chinese outpatients with suspected venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2015 Oct;136(4):739-43.
32. Broen K, Scholtes B, Vossen R. Predicting the need for further thrombosis diagnostics in suspected DVT is increased by using age adjusted D-dimer values. *Thromb Res*. 2016 Sep;145:107-8.
33. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins LA y col. Comparison of clinical probability-adjusted D-dimer and age-adjusted D-dimer interpretation to exclude venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017 Oct 5;117(10):1937-1943.
34. Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *J Thromb Haemost*. 2018 May;16(5):866-875.
35. 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):607-13.
36. Peñaloza A, Roy P-M, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 1291-6.
37. Polo Friz H, Pasciuti L, Meloni DF y col. A higher d-dimer threshold safely rules-out pulmonary embolism in very elderly emergency department patients. *Thromb Res*. 2014 Mar;133(3):380-3.
38. Sharp AL, Vinson DR, Alamshaw F, Handler J, Gould MK. An Age-Adjusted D-dimer Threshold for Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolus: Accuracy and Clinical Implications. *Ann Emerg Med*. 2016 Feb;67(2):249-57.
39. Takach Lapner S, Stevens SM, Woller SC, Snow G y col. Age-adjusted versus clinical probability-adjusted D-dimer to exclude pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2018 May 5;167:15-19.