

Papel diagnóstico del dímero D en la enfermedad tromboembólica

Introducción

Se han propuesto muchos métodos diagnósticos del TVP - TEP que a través de la historia, desde las noveles maniobras semiológicas, que fueron utilizadas como única alternativa durante muchos años hasta las angiografías digitales con sustracción selectivas de imágenes de hoy.

Evidentemente, por ser un fenómeno trombótico de proporciones importantes se han intentado pruebas dentro del ámbito de la coagulación que pudiesen convertirse en un marcador sensible y específico que se pudieran utilizar con una oportunidad de entrega adecuada, que le permitiera al médico tratante en la sala de emergencias tomar acciones terapéuticas rápidas y eficaces para tratar de minimizar los daños y la enorme posibilidad de muerte de estos pacientes.

Las pruebas usadas en los últimos 50 años han sido decepcionantemente insensibles y sobre todo inespecíficas, una de las inicialmente socorridas fue la determinación de los productos de degradación del fibrinógeno conocidos ampliamente en la literatura como PDF. Su acmé de uso fue hacia los años 80, infortunadamente su sensibilidad nunca superó 75% y su especificidad en los estudios más serios fue de sólo 65%, situación que sumada al formato de la prueba realizada por métodos radioisotópico inicialmente (RIA), y luego por métodos de ELISA convencional, la hacían realmente inoperativa por los costos y largos tiempos de proceso completamente manual.

Posteriormente se popularizó en los países desarrollados (pues en nuestro país nunca se encontró disponible como prueba cotidiana), la determinación de los fibrinopéptidos A y B. Esta prueba fue realmente efímera como herramienta, pues desde el punto de vista de la cinética de la actividad fibrinolítica estos fragmentos eran realmente inestables y fugaces en el plasma del paciente, además sólo estaban disponibles en técnicas complejas de RIA o ELISA.

A finales de los 80 aparecieron dos pruebas muy prometedoras, la primera se denominó el fragmento 1.2 de la protrombina (producto de la activación de la protrombina como zimógeno), el cual desde el punto de vista teórico es sumamente interesante, pues la elevación de los niveles detectables en el plasma indicaba en tiempo real la generación y activación de la protrombina (etapa final de la cascada de la coagulación), precediendo cercanamente la generación de la fibrina. Infortunadamente el proceso era tan sensible, la inestabilidad del fragmento era tal y los requerimientos preanalíticos de la prueba eran tan exquisitos, que la variabilidad de la prueba era enormemente grande a no ser de que se tuviera un enorme rigor preanalítico y analítico, infortunadamente el formato de la prueba era manual,

por sustratos cromogénicos, requería una curva de calibración de seis puntos y el tiempo de realización manual es de 4-6 horas. Lo que realmente puede abonarse a esta técnica es que ha permitido dilucidar muchos de los fenómenos dinámicos de la trombogénesis en tiempo real en estudios experimentales.

Otra prueba prometedora fue la determinación del complejo trombina-antitrombina (TAT). Como es bien conocido hoy en día, el centro de la trombogénesis está dado por la generación de la trombina y el mecanismo controlador del proceso es su inactivación por medio de la antitrombina III, para balancear el proceso y equilibrar la homeostasis. Se diseñó una prueba usando anticuerpos contra múltiples epítopes de este complejo para detectar también en tiempo real, infortunadamente los formatos de sustratos cromogénicos han hecho de la prueba algo impráctico y la sensibilidad clínica y su especificidad dejan mucho que desear y no se ha popularizado como una prueba útil desde el punto de vista clínico.

Aparición del dímero D

Curiosamente la prueba de dímero D, como herramienta diagnóstica tiene más de 30 años, lo que ha cambiado evidentemente con ella es en primera instancia el conocimiento de su papel dinámico en el proceso de fibrinólisis y lo más determinante para efectos de diagnóstico en el caso de enfermedad tromboembólica es la metodología utilizada para medirlo, pues esto cambió radicalmente su uso, al conferirle una alta sensibilidad se modificó por completo el espectro de su uso.

Inicialmente la molécula del dímero D se usó para apoyar el diagnóstico de procesos fibrinolíticos sistémicos y muy específicamente en el diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada. La tecnología usada por varias décadas fue de anticuerpos policlonales murinos absorbidos (adheridos químicamente) a una suspensión de partículas de látex, para lo cual se ponían en contacto con diluciones crecientes del plasma del paciente en donde se suponía estaría presente el dímero D (producto de degradación de la fibrina), que son fragmentos resultantes de la destrucción fibrinolítica fisiológica del coágulo de fibrina a expensas de la ruptura que produce la plasmina (Figura 1).

La sensibilidad de una prueba de látex en el caso de la detección de una molécula como el dímero D, la cual se encuentra en el plasma en un rango sumamente bajo, en el orden de los nanogramos (10^{-9} de gramo/ml), medirle por una reacción burda de aglutinación a simple vista resulta realmente inadecuado; pues monitorizar la generación de

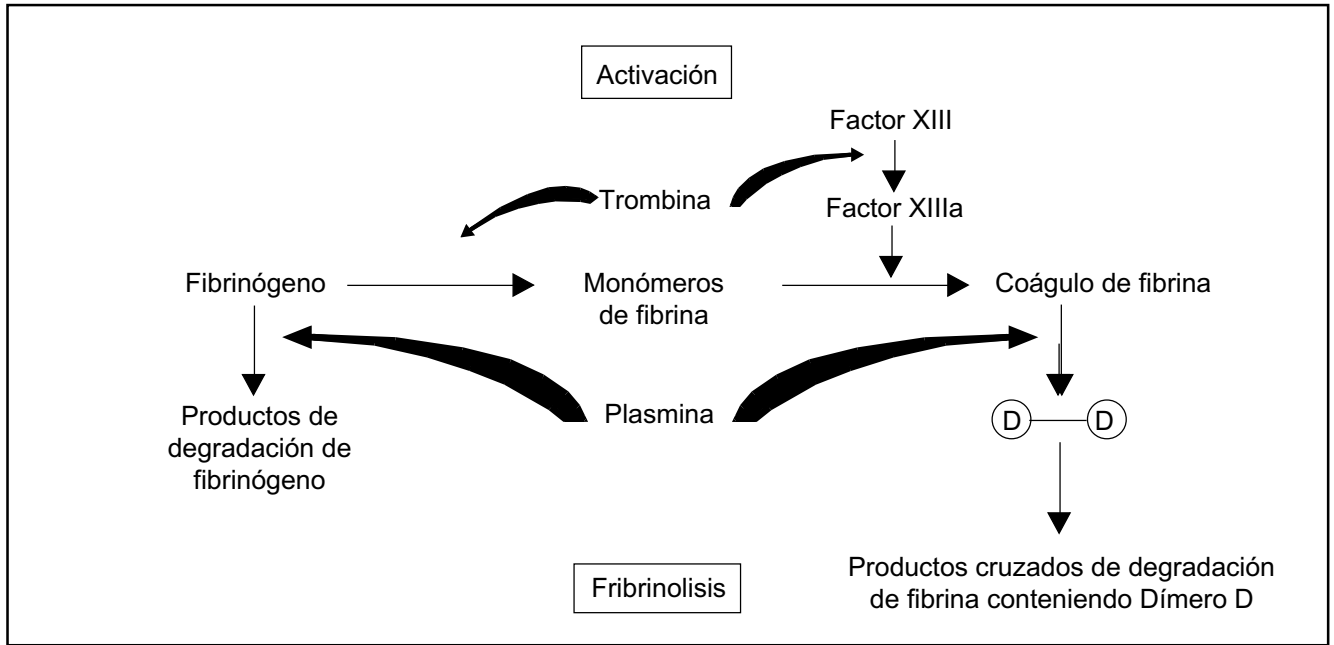


Figura 1. Esquema de generación del dímero D.

este dímero que proveniente de un trombo medido en un volumen total podría tener unos 40 a 50 ml y quedando disueltos en 4 a 4.5 litros de plasma.

A mediados del 90 aparecieron en el mercado varios sistemas de medición del dímero D por métodos muy sensibles usando técnicas de ELISA y variantes turbidimétricas de pruebas de látex, pero medidas por métodos ópticos de alta sensibilidad, lo cual permitió un nuevo uso de esta vieja prueba y se comenzaron a realizar ensayos clínicos en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar inicialmente y luego en la trombosis venosa profunda.

Este método cambió radicalmente su uso, pues sobre todo la técnica variante de ELISA automatizado y modificado denominado ELFA revolucionó su uso, pues permite obtener resultados, lineales hasta 10.000 ng/ml, con un tiempo de respuesta de 30 minutos haciéndola una prueba de tamizaje sumamente práctica.

Como todas las pruebas de laboratorio que poseen una alta sensibilidad, presentan fenómenos de inespecificidad, sobre todo si hablamos de especificidad concreta a una patología determinada como sería el tromboembolismo pulmonar, pues dentro de la homeostasis normal todos los seres humanos estamos en un permanente ciclo de generación de trombos y el proceso fibrinolítico fisiológico permanente, por lo tanto existen muchas condiciones incluso

fisiológicas (como el embarazo) que elevan la presencia de el dímero D en niveles variables pero realmente detectables.

La tarea subsiguiente con esta nueva herramienta era identificar cuál sería el punto de corte en el nivel “aceptable” para diferenciar entre todas esas entidades como micro trombos, cicatrización, edad avanzada, embarazo y la identificación verdadera de un trombo alojado en el árbol vascular venoso o en el lecho pulmonar.

En este tipo de pruebas en la medida que incrementamos el punto de corte para diagnóstico específico, disminuimos la sensibilidad pero por supuesto mejoramos la especificidad, lo importante en el caso de una prueba de diagnóstico es manejar un adecuado balance entre la sensibilidad y la especificidad, en el caso del uso del dímero D para el diagnóstico presuntivo de embolismo pulmonar se optó por un punto de corte de 500 ng/ml, confiriéndole una sensibilidad (por métodos de elisa o ELFA automatizado), de 99% y una especificidad de 87%, lo que la convierte en una prueba magnífica para la exclusión de tromboembolismo pues en estos puntos de corte tiene un valor predictivo negativo cercano del 100%, situación sumamente útil y costo-efectiva en el servicio de urgencias y en la unidad de cuidado crítico. Es particularmente útil y práctica en pacientes ambulatorios, en quienes la comorbilidad al momento del ingreso al servicio de urgencia sea realmente baja.