

Sensibilidad y especificidad del dímero D2 de la fibrina, en el diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada

Isaac Herrera González,* José Luis Pinacho Velázquez,** Remigio Velíz Pintos***

RESUMEN

La coagulación intravascular diseminada es un trastorno adquirido que se presenta frecuentemente en múltiples procesos patológicos en la edad pediátrica. El objetivo del estudio fue conocer la sensibilidad, especificidad y el valor pronóstico de la prueba del dímero D, en el diagnóstico de CID.

Se estudiaron 60 pacientes. La prueba del dímero D, tuvo una media de $3.3 \text{ mg} \pm 0.60$ con una sensibilidad de 89.18%, una especificidad 84%, un valor pronóstico positivo de 89.18%, un valor pronóstico negativo de 84% y una eficiencia de 87%. El factor V tuvo una media de $56.7\% \pm 8.15$, con una sensibilidad 88.8%, una especificidad de 87.5%, el valor pronóstico positivo fue de 91.4%; el valor pronóstico negativo fue de 84% y la eficiencia fue 88.3%.

Se concluye que la prueba del dímero D es útil, aunado al cuadro clínico; debido a la rapidez con que se obtiene el resultado de esta prueba.

Palabras clave: Coagulación intravascular diseminada, dímero D, diagnóstico.

SUMMARY

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) is an acquired disturbance and it was presented frequently in multiple pathologic process in pediatric age.

The purpose was to show the dimer D's test sensitivity, specificity and predictive value to record DIC's diagnosis.

We studied 60 patients. The dimer D's test's had mean of $3.3 \text{ mg} \pm 0.60$, sensitivity of 89.18%, specificity 84%, predictive value from a positive test 89.18%, predictive value from a negative test 84%, efficiency 87%. The factor V had a mean $56.7\% \pm 8.15$, with sensitivity 88.8%, specificity 87.5%, predictive value from a positive test 91.4%, predictive value from a negative test 84%, efficiency 88.3%.

Conclusions: *The dimer D's test is useful, add patient's clinic features because of the swiftness it can be performed.*

Key words: *Disseminated intravascular coagulation (DIC), dimer D.*

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno adquirido de etiología múltiple y de consecuencias potencialmente devastadoras.^{1,2}

La CID siempre es secundaria a una enfermedad subyacente, debe ser considerada como un proceso trombohemorrágico de consumo.³⁻⁶ En la CID grave, la letalidad es elevada, superando 80% en algunas series.⁷ Si se diagnostica precozmente y se trata con energía, las complicaciones y la letalidad pueden ser menores.^{4,8-11}

Hay numerosas pruebas de coagulación que permiten hacer un diagnóstico oportuno.^{3,10-14} La prueba del dímero D, es útil en pacientes sospechosos de CID, ya que es rápida y específica en el diagnóstico temprano de este problema, sobre todo cuando se complementa con otras pruebas, como son la medición de los factores V, VIII, IX, XI y fibrinógeno.^{4,8,18}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 60 niños bajo la sospecha clínica de cursar con CID. Con edades comprendidas entre un mes y 15 años (Figura 1); 41 (68.3%) del sexo masculino, y 19 (31.6%) del sexo femenino.

En 34 (56.6%) se confirmó el diagnóstico de CID; de los cuales 25 (73.5%) correspondían al sexo masculino y 9 (26.4%) al sexo femenino.

* Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital General Gaudencio González G. Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social. (IMSS).

** Urgencias en Pediatría. Hospital General Gaudencio González G. Centro Médico "La Raza". (IMSS).

*** Jefe de la División de Pediatría. Hospital General Gaudencio González G. Centro Médico "La Raza". (IMSS).

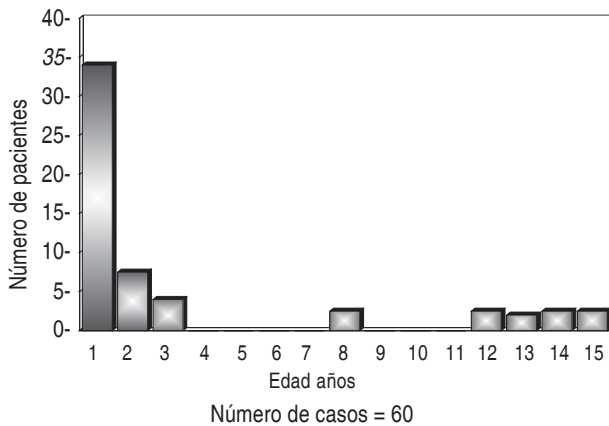


Figura 1. Distribución por edad de los 60 niños con sospecha de coagulación intravascular diseminada.

Los diagnósticos más frecuentes fueron: septicemia 16 casos, gastroenteritis infecciosa 15 casos, choque hipovolémico y/o séptico en 5 casos, quemaduras extensas en 4 casos, leucemias en 3 casos, insuficiencia renal aguda en un caso (*Cuadro 1*). Veintiocho (82.3%) pacientes cursaron con acidosis, 15 (44.1%) con anemia, 7 (20.5%) con desnutrición de 2o. y 3er grado.

De los 34 niños con CID fallecieron 4 (11.7%) por el padecimiento primario: uno de ellos con ventrículo único, los 3 restantes por choque séptico. Doce (35.2%) tuvieron sangrado o trombosis.

A todos los pacientes se les hicieron las siguientes pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), cuenta de plaquetas, fibrinógeno, factor V (FV) y dímero D.

Cuadro 1. Diagnósticos de ingreso en 60 niños sospechosos de coagulación intravascular diseminada al ingresar al servicio de terapia intensiva pediátrica.

Diagnóstico	Con CID	Sin CID
Septicemia	10	6
Gastroenteritis inf.	9	6
Bronconeumonía	3	5
TCE*	2	6
Choque séptico y/o hipovolémico	5	0
Quemaduras	1	3
Leucemias	3	0
IRA**	1	0
Total	34	26

* Traumatismo craneoencefálico.

** Infección respiratoria aguda.

Se consideró que cursaban con CID los pacientes que contaran con 4 de los siguientes criterios:

1. Pacientes con choque hipovolémico y/o séptico, quemaduras extensas, septicemia, acidosis metabólica, traumatismos craneoencefálicos o leucemias.
2. TP y TTP alargados (normal TP 10-12 seg y TTP 30-40 seg)
3. Fibrinógeno con titulaciones bajas (normal de 200-400 mg)
4. Factor V disminuido (normal por arriba de 50% de actividad)
5. Cuenta de plaquetas bajas (normal 150 000-400 000)
6. Sangrado a trombosis en diferentes partes del cuerpo.

Las muestras de sangre para las pruebas de coagulación y del dímero D, se obtuvieron mediante punción venosa con jeringa desechable y se procesaron en el laboratorio de análisis clínicos.

Las técnicas empleadas fueron las siguientes: determinación de plaquetas por el método de Quick;²⁰ fibrinógeno por el método de Claus.²¹ Determinación del dímero D mediante el uso de anticuerpos monoclonales unidos a partículas de látex¹⁷ mediante la prueba de Dimertest. Para el dímero D se necesitaron 10 microlitros de plasma, los cuales se colocaron en una placa de vidrio más 25 microlitros de Dimertest, se mezclaron y se rotaron en un rotor mecánico por 3 minutos; cuando se tuvieron valores por arriba de 0.5 mg/L la prueba se consideró positiva.

Los pacientes transfundidos con sangre o sus derivados 12 horas antes de tomárseles las pruebas de coagulación, así como a los que no se les hicieron estos estudios, se excluyeron del estudio.

El análisis estadístico se hizo mediante la prueba que mide la sensibilidad y especificidad de los procedimientos de diagnóstico.²²

Este método se usó separadamente para el fibrinógeno, las plaquetas, el factor V, el dímero D, con objeto de determinar la precisión del diagnóstico de cada una de ellas.

RESULTADOS

Se realizaron 60 determinaciones de cada una de las pruebas de coagulación.

La media de TP fue de 23.8 seg. \pm 7. La de TTP fue de 29.8 seg. \pm 14.21. El fibrinógeno tuvo una media 228 \pm 44.2. La sensibilidad para el diagnóstico de CID del fibrinógeno fue de 55.8%, la especificidad de 55%, el valor pronóstico de la prueba negativa de 54.5%, la eficiencia de 61.6%. La sensibilidad de las plaquetas, para el diagnóstico de > CID, fue de 88.8%, la especificidad

Cuadro 2. Sensibilidad, especificidad y valor pronóstico de las pruebas hechas para confirmar el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en 60 niños atendidos en el servicio de terapia intensiva pediátrica.

Marcador diagnóstico	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor pronóstico (%)
Plaquetas	150 000	88.8	66.6	80.0
Fibrinógeno	150 mg	55.8	55.0	70.3
Factor V	50% Act	88.8	87.5	91.4
Dímero D	0.5 mg/L	89.1	84.0	89.1

de 66.6%, el valor pronóstico de la prueba positiva de 80% y el valor pronóstico de la prueba negativa de 80%, la eficiencia fue de 80%. El factor V tuvo una media de $56.7\% \pm 8.15$. La sensibilidad fue de 88.8%, la especificidad de 87.5%, el valor pronóstico de la prueba positiva de 91.4%, el valor pronóstico negativo de 84% y la eficiencia de 88.3%. La prueba del dímero D tuvo una media de $3.3 \text{ mg} \pm 0.60$, con una sensibilidad de 89.18%, la especificidad de 84.0%, el valor pronóstico positivo fue de 89.18%, el valor pronóstico negativo fue de 84%, la eficiencia de 87% (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

El diagnóstico de CID siempre ha sido un problema para el clínico, ya que en muchas ocasiones se sobrediagnostica y por ende se establece una terapéutica inadecuada. En el presente informe se encontró que la mayor frecuencia de CID ocurre en la etapa de la lactancia.

Resultados similares han sido informados por otros autores.^{10,11,23} En esta serie se tuvo una frecuencia mayor en el sexo masculino (73.5%) respecto al femenino (26.4%).

Las causas que desencadenaron CID en los pacientes fueron: septicemia, gastroenteritis infecciosa, bronconeumonía, traumatismo craneoencefálico, choque hipovolémico y/o séptico, quemaduras extensas, leucemias, insuficiencia renal aguda, lo cual también ha sido observado por diversos autores.^{1,3,10,11}

Respecto a las pruebas de coagulación, la determinación de plaquetas tuvo una sensibilidad de 88.8% y una especificidad de 66.6%, en el diagnóstico de CID, lo que coincide con lo obtenido por Carr;²⁴ sin embargo, es bien sabido que en la sepsis y en las enfermedades hepáticas hay trombocitopenia;^{10,25} por lo que este resultado, como prueba aislada, debe tomarse con precaución.

Con relación al fibrinógeno, la sensibilidad fue de 55.8% y la especificidad de 55%; estas cifras son menores a las informadas por otros autores.^{17,24} En algunos es-

tudios se menciona que el fibrinógeno se puede encontrar elevado en procesos infecciosos o en estados iniciales de CID, por otra parte también existen condiciones en las que el fibrinógeno se encuentra bajo como en la misma sepsis y en alteraciones hepáticas;^{10,11,26} por lo que la determinación no es específica de CID.

El factor V tuvo una sensibilidad de 88.8% y una especificidad de 87.5%. Está descrito en diversas publicaciones que cuando la CID se instala existe consumo de factores de la coagulación, principalmente el II, V, VIII, por lo que esta prueba de consumo se considera de mejor valor pronóstico.^{4,10,11,26}

La prueba del dímero D, la cual fue el motivo de este trabajo, fue positiva (por arriba de 0.5 mg/L) en el 91% de los pacientes con CID y sólo se encontró positiva en 5.8% de los pacientes que no tuvieron CID. La sensibilidad de esta prueba fue del 89.8% con una especificidad del 84%. Esta prueba es específica para fibrinólisis, aunque no distingue la lisis del coágulo patológico;^{17,24} por eso se puede encontrar positiva en las trombosis venosas, en enfermedades arteriales, en neoplasias, en pacientes posoperados y en enfermedades inflamatorias.^{27,28} Por esta razón se considera que esta prueba no es específica por sí sola.

En resumen, se sugieren los siguientes lineamientos para hacer un diagnóstico de laboratorio de CID: el valor pronóstico de cualquier prueba guarda cierta relación con la frecuencia de este problema en la población estudiada.

Antes de intentar la selección de un conjunto de pruebas de diagnóstico para CID, deben valorarse las características que ponen a un paciente en riesgo de este problema, como:

1. La historia clínica, si hay o no enfermedad subyacente asociada con CID y si hay evidencia, o no, de sangrado excesivo o trombosis.
2. Cuando se establezca que un paciente está en riesgo de CID se aplican los siguientes lineamientos: la

cuenta elevada o disminuida de plaquetas y/o fibrinógeno, no son incompatibles con el diagnóstico.

3. La prueba del dímero D, por sí sola, no es un criterio confiable para el diagnóstico de CID; debido a la posibilidad de falsas negativas; se debe usar como una prueba confirmatoria para la prueba de productos líticos de la fibrina; el hallazgo de productos líticos elevados, más una prueba de dímero D mayor de 0.5 mg/L, tiene un valor pronóstico alto.
4. En el servicio de terapia intensiva pediátrica del hospital donde se hizo este estudio el mejor valor pronóstico en el diagnóstico de CID, fue el consumo del factor V.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaytan BA, Heredia G, Izquierdo RJ. El diagnóstico oportuno de la CID en el lactante. *Rev Mex Pediatr* 1976; 45: 523-537.
2. Marder VJ. Consumptive thrombohemorrhagic disorders. *Hematology* 4 ed. New York: McGraw Hill 1990: 1522-1543.
3. Chalini CF, Ortíz VM, Olvera HC, Magaña PJ. Comparación de dos pruebas para determinación de productos líticos de fibrina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1983; 40: 613-617.
4. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes. A clinical review. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 299-310.
5. Mueller BG. Pathophysiology and biochemical events in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15: 58-63.
6. Williams EC. *Disseminated intravascular coagulation. Hematology: Basic principles and practice*. New York, Churchill Livingstone 1991: 1394.
7. Mant M, King E. Severe, acute disseminated intravascular coagulation: A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med* 1979; 67: 557-64.
8. Feinstein DJ. Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 352-65.
9. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation and related syndrome: Etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Hematol* 1978; 5: 265-282.
10. Kay LS. Disseminated intravascular coagulation: Diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 1987; 54: 391-402.
11. Rodger LB. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: A clinical review. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 299-332.
12. Merskey C, Lalezari P, Jhonson AJ. A rapid, simple, sensitive method measuring fibrinolytic splits products in human serum. *Exp J Biol Med* 1969; 131: 871-875.
13. Coaugneat E. The early diagnosis of DIC in 0-12 month child by ethanol gelation test. *Thromb Diath Haemorr* 1975; 33: 379-382.
14. Coyote EN, Olvera HC. Valoración de dos pruebas de paracoagulación y prueba de Merkskey en niños con CID. *Rev Mex Pediatr* 1979; 46: 153-158.
15. Carr ME. Disseminated intravascular coagulation: pathogenesis, diagnosis and therapy. *J Emerg Med* 1987; 5: 311-321.
16. Drowinko B, Surgeon J, Cobb P et al: Comparative sensitivity of different methods; to detect and quantify circulating fibrinogen fibrin split products. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 58-66.
17. Greenberg CB, Devine D. 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.
18. Dehlor B, Klaus H, Slozer K. Detection of soluble fibrin monomer complexes comparison of haemagglutination assay with ethanol gelation test. *Haematol* 1988; 115: 278-283.
19. Brecher G, Cronkite EP. Morphology and enumeration of human blood platelets. En: Wintrobe MM, ed: *Clinical hematology*. 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1974; 1053.
20. Quick AJ. Determination of prothrombín. En: Wintrobe MM, ed: *Clinical Hematology*. 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1974: 1056.
21. Claus A. Gernunungs physiologische schoell methode zur bestimmung des fibrinogenus. *Acta Haematol* 1957; 17: 237-243.
22. Galen RS. Valor pronóstico y eficiencia de las pruebas de laboratorio. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 1980; 4: 893-901.
23. Donald IF. Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 351-359.
24. Carr JM, McKinney M. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation role of D-dimer. *Am j Clin Pathol* 1989; 3: 280-287.
25. Jonathan JW, Peter B. Infection-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1982; 8: 217-233.
26. Rodger LB. The clinical significance of fibrinogen degradation product. *Semin Thromb Hemost* 1982; 8: 302-330.
27. Heaton DC, Billings JD. Assesment of D Dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med*. 1987; 110: 588-591.
28. Jorden RC, Gilbert JA. Coagulación intravascular diseminada. *Clínicas de Medicina de Urgencia de Norteamérica* 1993; 2: 517-535.

Correspondencia:

Dr. Isaac Herrera González
Hospital General Gaudencio González G.
Centro Médico la Raza. IMSS.
Av. Jacarandas y Vallejo S/N
Col. La Raza. México, D.F. Tel. 57 24 59 00.
Ext. 2711.