

Valor del Dímero-D en el diagnóstico de exclusión del síndrome aórtico agudo

Value of D-dimer concentration for ruling out a diagnosis of acute aortic syndrome

Ángel David Vázquez Martínez¹, Pablo Herrero Puente^{1,2}, Pablo Avanzas^{2,4}

Filiación de los autores:

¹Unidad de Gestión Clínica de Urgencias, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. Grupo de Investigación de Urgencias y Emergencias. Instituto de Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias (ISPA), España.

²Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, España.

³Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias (ISPA), España.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España.

Correspondencia:

Pablo Herrero Puente. Unidad de Gestión Clínica de Urgencias. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. Roma, s/n. 33011 Oviedo, España.

E-mail:

pabloherrero71@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 1-12-2023.

Aceptado: 12-12-2023.

Online: 27-12-2023.

Editor responsable:

Guillermo Burillo-Putze.

Introducción

El síndrome aórtico agudo (SAA) es una entidad clínica que engloba varias patologías, que tienen como elemento común la pérdida de integridad de la pared de la arteria aorta¹. Las tres más destacadas son la disección aórtica, la úlcera penetrante y el hematoma intramural, todas ellas de potencial riesgo vital, debido a la posibilidad de ruptura y de aparición de otras complicaciones.

La incidencia del SAA varía desde los 6 a los 7,7 casos por 100.000 pacientes/año. La forma de presentación más frecuente (4,4 por 100.000 pacientes/año) es la disección aórtica, seguida por la úlcera penetrante y el hematoma intramural (2,1 y 1,2 por 100.000 pacientes/año respectivamente). La disección de aorta afecta mayoritariamente a la aorta ascendente (58,2%) y el hematoma intramural a la aorta descendente (76,2%)^{2,3}. Es más frecuente en hombres y aumenta con la edad, si bien en las mujeres, la disección aórtica tiene una presentación clínica diferente, por lo que suelen consultar más tarde y con cuadros clínicos de mayor gravedad^{4,5}. La verdadera incidencia de disección aórtica aguda está probablemente subestimada, debido a que un número desconocido de personas fallecen antes de llegar al hospital, y la causa de la muerte es en muchas ocasiones atribuida a otro evento cardiovascular diferente⁶. En una revisión sistemática, se indicaba que la disección de aorta tipo A podría ser causa de hasta el 7% de las paradas cardíacas extrahospitalarias, y la tipo B de hasta un 0,5%. La mortalidad tras una parada cardíaca extrahospitalaria por disección aórtica aguda fue del 100%^{7,8}. Al tratarse de una patología infrecuente pero potencialmente letal, es primordial establecer un diagnóstico adecuado en los servicios de urgencias.

El SAA, comparte signos y síntomas con otras patologías de consulta frecuente en urgencias. Su forma de presentación varía mucho de un paciente a otro, por lo que su

diagnóstico supone un verdadero reto. La manifestación clínica más frecuente es un dolor torácico de inicio súbito, muy intenso con diaforesis. Su localización es en cara anterior o posterior del pecho, a menudo en la zona interescapular, y con irradiación a miembros inferiores o cuello según se propague la disección. En función de las estructuras a las que afecte y la localización de las lesiones aórticas, las manifestaciones clínicas pueden variar e incluir: hiper o hipotensión, edema agudo de pulmón, ausencia de pulsos periféricos, focalidad neurológica por obstrucción carotídea o isquemia de la médula espinal. En el caso de que la disección ocluya arterias principales, pueden aparecer isquemia intestinal, isquemia miocárdica o hematuria. Si existe compresión de otras estructuras debido a dilatación aneurismática de la disección, puede aparecer síndrome de Horner, ronquera, afectación de vías respiratorias, disfagia o incluso síndrome de la vena cava superior. En caso de disección proximal, puede aparecer insuficiencia aórtica, hemopericardio y taponamiento cardíaco. Otras manifestaciones que también podemos encontrar son: fiebre (aortitis), hemoptisis, hemorragia digestiva, náuseas, vómitos y diarrea, íleo paralítico, etc.⁹⁻¹¹.

En más del 30% de los pacientes diagnosticados finalmente de SAA, la sospecha inicial correspondió a otras enfermedades con formas de presentación similar (isquemia miocárdica, pericarditis, tromboembolismo pulmonar, dolor de origen osteomuscular o incluso, colecistitis)¹². Una patología en la que cobra especial relevancia realizar un diagnóstico diferencial, es el síndrome coronario agudo, sobre todo si se va a realizar tratamiento trombolítico.

Además de la variabilidad clínica en la presentación, otra dificultad para el diagnóstico en urgencias es la falta de estrategias y protocolos diagnósticos uniformes¹³. Para la medicina de urgencias, realizar un diagnóstico preciso y rápido sería esencial,

y para ello sería muy útil contar con biomarcadores específicos, así como protocolos diagnósticos sencillos y estandarizados.

En las últimas guías de la American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA) para el manejo de la patología aórtica¹¹, proponen la utilización de la *Aortic Dissection Detection Risk Score* (ADD-RS), que clasifica a los pacientes en 3 niveles de riesgo (bajo riesgo si ADD-RS = 0, riesgo intermedio si ADD-RS = 1 y alto riesgo si ADD-RS > 1) en función de la presencia de: factores de alto riesgo, características del dolor de alto riesgo y hallazgos exploratorios de alto riesgo, y, por lo tanto establece la probabilidad pretest de padecer una disección aórtica (Tabla 1). No obstante, su uso no está extendido ante la sospecha diagnóstica de esta patología.

Vilacosta et al.¹⁴, proponen, para intentar conseguir este objetivo, un algoritmo diagnóstico formado por tres pasos:

a) Primer paso: establecer la sospecha clínica en base a los factores de riesgo (incluyendo la hipertensión arterial), la presencia de dolor torácico sugestivo y los hallazgos de la exploración física, a través de la utilización de la escala ADD-RS.

b) Segundo paso: realización de un electrocardiograma (ECG), una radiografía de tórax y una determinación analítica con D-Dímero y troponina.

c) Tercer paso: en pacientes que presentan una evaluación de riesgo intermedia (ADD-RS \geq 1) y presencia de D-Dímero elevado debería realizarse una tomografía computarizada (TC) de aorta, sobre todo si coexisten valores normales de troponina y ausencia de cambios en el ECG.

Biomarcadores de síndrome aórtico agudo

En las últimas décadas, los biomarcadores han adquirido un papel fundamental tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca, la enfermedad tromboembólica venosa o el síndrome coronario agudo.

Aunque el diagnóstico definitivo de síndrome aórtico agudo debe realizarse mediante una TC de aorta², disponer de un biomarcador que nos pudiera excluir o confirmar el diagnóstico sería de gran utilidad, mejorando los tiempos de diagnóstico, y una utilización óptima de los recursos. A lo largo de la historia se han intentado identificar diferentes biomarcadores que pudieran ser útiles en el diagnóstico del SAA (Tabla 2):

Marcadores de daño en el músculo liso

– Cadena pesada de la miosina de músculo liso (*Smooth muscle myosin heavy chain- smMHC*): se libera tras una lesión de la capa media de la pared aórtica, tiene una liberación y posterior descenso muy rápidos, por lo que la ventana de utilización es muy limitada (3 a 6 horas)^{15,16}.

– Isoenzima-BB de la creatina quinasa (CK-BB): se eleva en pacientes con disección aguda de aorta, como consecuencia de daños en el músculo liso, en torno a unas 8 veces por encima de los niveles normales¹⁷.

Tabla 1. Escala de riesgo de detección de disección aórtica (ADD-RS) (descarta la disección aórtica)

	No (0 puntos)	Sí (1 punto)
Cualquier afección de alto riesgo:		
Síndrome de Marfan, antecedentes familiares de enfermedad aórtica, valvulopatía aórtica conocida, manipulación aórtica reciente o aneurisma de aorta torácica conocido.		
Cualquier característica de dolor de alto riesgo:		
Dolor torácico, dorsal o abdominal descrito como de aparición brusca, intensidad grave o desgarro/desgarro.		
Cualquier característica de examen de alto riesgo:		
Evidencia de déficit de perfusión (déficit de pulso, diferencial de PA sistólica o déficit neurológico focal más dolor), nuevo soplo de insuficiencia aórtica (con dolor), hipotensión/shock.		
– Para ADD-RS > 1, considerar proceder directamente a ATC u otra prueba de imagen concluyente.		
– Para ADD-RS \leq 1, proceder a la prueba del dímero D:		
• Si el dímero es < 500 ng/mL, considerar detener el estudio de la disección.		
• Si es \geq 500 ng/mL, considerar la ATC.		
PA: presión arterial; ADD-RS: Aortic Dissection Detection Risk Score; ATC: angioplastia transluminal coronaria.		

– Calponina: la calponina tiene tres isoformas: ácida, básica y neutra. La calponina básica (h1) es la más abundante y específica que se encuentra en el tejido muscular liso, mientras que las calponinas ácida y neutra (h2) son menos abundantes y no se considera que sean específicas del músculo liso. Por lo tanto, la calponina básica se utiliza a menudo como un marcador de diferenciación y daño del músculo liso en diversas condiciones patológicas. Los pacientes con disección aórtica mostraron elevaciones tanto de calponina ácida como básica durante las primeras 24 horas de la lesión aórtica, con sensibilidades en torno al 50% y especificidades en torno al 73-87%, con bajos valores predictivos positivos¹⁸. Por el momento son necesarios más ensayos para demostrar la utilidad en la práctica clínica de este biomarcador.

– Endotelinas: las endotelinas son una familia de pép-

Tabla 2. Biomarcadores de síndrome aórtico agudo

Marcadores de daño en el músculo liso
Cadena pesada de la miosina de músculo liso (<i>Smooth muscle myosin heavy chain- smMHC</i>)
Isoenzima-BB de la creatina quinasa (CK-BB)
Calponina
Endotelinas
Marcadores de daño en el intersticio vascular
Metaloproteinasas de la matriz – MMP
Fragmentos solubles de elastina (sELAF)
Factor de crecimiento transformante-beta (TGF-b)
Marcadores relacionados con la inflamación, activación de células inmunes el daño tisular y el remodelado
Proteína C reactiva (PCR)
Tenascina-C (TN-C)
Péptidos natriuréticos
ST2 soluble (<i>suppression of tumorigenicity 2</i>)
ARN no codificantes (ncRNA)
MicroARNs (miARNs)
Marcadores de trombosis
D-Dímero

tidos que incluyen endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) y endotelina-3 (ET-3). Se han encontrado concentraciones elevadas de ET-1/2 en disecciones o roturas de aneurismas, especialmente en los pacientes no supervivientes, lo que las dota de un posible valor pronóstico¹⁹.

Marcadores de daño en el intersticio vascular

– Metaloproteinasas de la matriz – MMP: las *matrix metalloproteinases* son una familia de endopeptidasas involucradas en el proceso de remodelado aórtico. Se ha observado un aumento en los niveles de MMP-9 dentro de la hora posterior al inicio de los síntomas, manteniéndose elevadas en la fase subaguda (hasta 2 meses después del alta hospitalaria), en pacientes bajo tratamiento médico²⁰. En este contexto, Vianello *et al.*²¹, sugieren la posible utilidad de la evaluación simultánea de los niveles circulantes del ligando CD40 (CD40L), mieloperoxidasa (MPO), la MMP-1 y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1), como una herramienta diagnóstica prometedora para la evaluación clínica en la fase temprana del síndrome aórtico agudo.

– Fragmentos solubles de elastina (sELAF): estas sustancias podrían considerarse como un marcador diagnóstico temprano, ya que sus niveles aumentan ya en la primera hora después del comienzo de los síntomas. Es llamativo que los pacientes con trombosis en la falsa luz no mostraron aumento en los niveles sELAF, mientras que, en los casos de falsa luz sin trombosis, los niveles permanecieron elevados durante más de 72 horas²².

– Factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β): en pacientes con síndrome de Marfan, existe una deficiencia de fibrilina-1, esto conlleva una sobre activación de TGF- β . Pero se han observado también niveles elevados de TGF- β también en pacientes con disección aórtica, especialmente en el tipo A y en pacientes con diámetros aórticos más grandes, por lo que puede tener utilidad en pacientes no afectados por síndrome de Marfan²³.

Marcadores relacionados con la inflamación, activación de células inmunes el daño tisular y el remodelado

– Proteína C reactiva (PCR): la PCR se produce tras la estimulación de varias citoquinas durante la fase aguda de la inflamación, por lo que es marcador de la presencia y extensión de la respuesta inflamatoria, pero no específica de inflamación vascular. En el caso de la disección aórtica sí que parece que hay correlación entre los niveles de PCR y los eventos adversos a largo plazo²⁴, pero actualmente su valor clínico en pacientes con síndrome aórtico no está claro.

– Tenascina-C (TN-C): es una glucoproteína adhesiva que forma parte de la matriz extracelular y que puede participar en el remodelado vascular. Se ha observado que, en pacientes con disección aórtica tipo B, niveles elevados de TN-C se asocian con mayor mortalidad²⁵, por lo que puede tener su papel como marcador pronóstico.

– Péptidos natriuréticos: son hormonas circulantes secretadas principalmente por tejidos cardiacos, cuya utilidad

está ya bien establecida desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca. Además, niveles elevados de NT-proBNP parecen estar asociados, de manera independiente, con la mortalidad por disección aórtica tipo A²⁶.

– ST2 soluble (*suppression of tumorigenicity 2*): el ST2 es un miembro de la familia de los receptores de la Interleukina-1, encargados de regular la respuesta inmune. El ST2 soluble (sSt2), una forma truncada de ST2 transmembrana, se secreta en la circulación y funciona como un receptor para la interleucina-33. Actualmente es un marcador conocido del remodelado cardiaco, y se sugiere que los niveles de esta proteína podrían estar elevados como resultado de la lesión vascular y el estiramiento de las células musculares lisas, aunque ninguno de estos hechos ha sido experimentalmente demostrado. Los resultados sugieren que los niveles de sST2 podrían ser útiles como un marcador de exclusión, posiblemente incluso en una medida moderadamente superior a la dímero D^{27,28}.

ARN no codificantes (ncRNA)

Los ARN no codificantes son moléculas de ARN de cadena sencilla, no codificantes, que regulan negativamente la expresión génica mediante la degradación del ARNm. Los NcRNAs incluyen ARN largos no codificantes (lncRNAs), ARN circulares (circRNAs) y microARNs (miARNs). Los NcRNAs pueden influir en procesos biológicos mediante la regulación post-transcripcional y se expresan diferencialmente en dos estados diferentes de células o tejidos. Sin embargo, hasta la fecha, sólo se han realizado estudios limitados que correlacionan la expresión desregulada de miRNA y el síndrome aórtico agudo. Wang *et al.*²⁹ analizaron la expresión de miRNA en tejidos aórticos y en muestras de plasma de pacientes con disección aórtica y grupos de control. Encontraron que 4 miRNA (miR-4313, -933, -1281 y -1238) estaban regulados al alza tanto en el tejido aórtico como en el plasma, y concluyeron que estas moléculas seleccionadas podrían ser biomarcadores diagnósticos potenciales. De todas formas, en la actualidad la determinación es costosa, lenta y poco accesible, y los estudios clínicos son insuficientes³⁰.

Marcadores de trombos

– D-Dímero: el D-dímero es un producto de degradación de la fibrina (fragmento de proteína) detectable en la sangre en casos de un proceso activo de fibrinólisis. Se utiliza ampliamente como marcador diagnóstico y pronóstico en la enfermedad tromboembólica venosa y en la coagulación intravascular diseminada. El estudio IRAD-Bio demostró que el D-dímero tiene una alta sensibilidad y un bajo cociente de probabilidad negativo, que hace que este biomarcador sea adecuado para descartar el SAA¹⁸.

Un problema añadido es que muchos de estos biomarcadores que se han comentado, no tienen disponible su determinación urgente, ya que sólo se han usado en proyectos de investigación. Por el contrario, el dímero-D, es de fácil determinación y tiene una amplia disponibilidad en la práctica clínica urgente, siendo uno de los pocos bio-

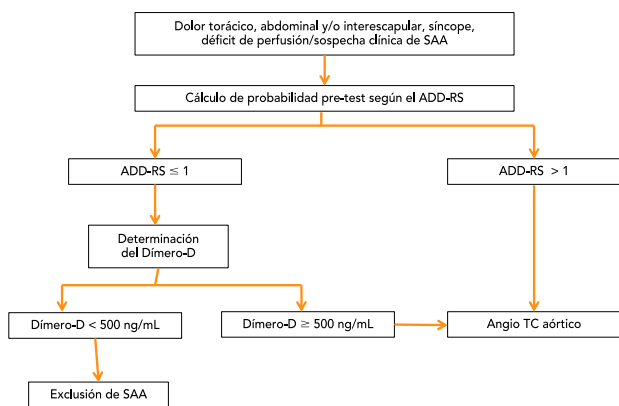


Figura 1. Propuesta de algoritmo diagnóstico basado en la probabilidad pretest de síndrome aórtico agudo (SAA) según el Score de detección de disección de aorta (ADD-RS – aortic dissection detection risk score) y dímero-D (modificado de Nazerian et al.).

marcadores que se ha incluido en los protocolos diagnósticos y que tiene evidencia de su utilidad ante el diagnóstico de sospecha de SAA en los servicios de urgencias hospitalarios^{1,11}.

Importancia del dímero-D en el diagnóstico del síndrome aórtico agudo

Como ya se ha comentado, el SAA tiene síntomas poco específicos y comunes a otras patologías de frecuente aparición en los servicios de urgencias y no es sencillo diferenciarlo de ellas, sin realizar un estudio de imagen como es un angioTC torácico. Es necesario hacer una adecuada selección de los pacientes que precisen esa prueba de imagen, que balancee adecuadamente el riesgo de un infradiagnóstico y el de un elevado número de estudios realizados y que evite costes adicionales y riesgos de estas pruebas (exposición a la radiación o nefropatía inducida por el contraste)^{31,32}.

El dímero-D plasmático, al ser un producto de degradación de la fibrina agregada, su concentración se encuentra elevada cuando hay un coágulo activo, fruto de la activación simultánea de coagulación y fibrinólisis. Hay que tener en cuenta que sus niveles habría que ajustarlos a la edad del paciente, ya que se elevan con ella. Esta elevación es, aproximadamente, de 100 ng/mL por cada 10 años a partir de los 50. Así en población menor de 50 años los valores normales se sitúan en 500 ng/mL, y sería de 600 ng/mL en un individuo de 60 años, 700 ng/mL en uno de 70 y así respectivamente. Su mayor utilidad se sitúa en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa, donde tiene un valor predictivo negativo muy elevado³³. Al ser muy específico para la fibrina, la cual se produce en una gran variedad de procesos (cáncer, inflamación, infección, necrosis o disección de aorta), este marcador tiene utilidad en el proceso diagnóstico de otras entidades.

Hay varios estudios, recientes, que han evaluado la utilidad del dímero-D en el *screening* del SAA previo a la realización de un angioTC, situándolo como una herramienta importante en el manejo de esta sospecha diag-

nóstica en los servicios de urgencias³⁴, en los que se han calculado sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y cocientes de probabilidad positivo y negativos (Tabla 3).

En 2015 y 2016, se publicaron dos revisiones sistemáticas y metaanálisis que recogían la evidencia que había hasta ese momento, para valorar la efectividad de este biomarcador ante la sospecha de SAA. En el primero de ellos³⁵ revisaron los estudios publicados hasta 2014 en los que se hubiese analizado el papel del dímero-D en la exclusión de SAA. Encontraron 30 potencialmente relevantes incluyendo, tras la revisión, únicamente 5 de ellos, con un total de 1.600 pacientes. En todos usaban el punto de corte de 500 ng/mL como referencia, sin ajuste por edad. La sensibilidad y especificidad que encontraron fueron 98 (IC 95%: 96-99) y 42 (IC 95%: 39-45), respectivamente. En 2016, Watanabe et al.³⁶ realizaron otra revisión sistemática en la que, a diferencia del previo, incluyeron también estudios caso-control o de cohortes, en los que se diesen datos acerca de sensibilidad y especificidad del dímero-D en el diagnóstico de esta patología. Del total de estudios revisados, 22, sólo en 12 (2.827 individuos) se usó el punto de corte de dímero-D de 500 ng/mL. En esos estudios se obtuvieron unos valores de sensibilidad y especificidad de 95,2 (IC 95%: 90,1-97,8) y 60,4 (IC 95%: 48,5-71,2), respectivamente. Ambos trabajos concluyen que este marcador puede ser útil para la exclusión ante la sospecha de SAA, sobre todo en población de bajo riesgo.

Con posterioridad a estas dos revisiones, se han publicado varios estudios que tenían como objetivo generar una mayor evidencia que apoyara el uso del dímero-D en el manejo diagnóstico del SAA. Kotani et al.³⁴ realizaron un estudio observacional en pacientes atendidos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel a los que se les había realizado una determinación de dímero-D por presentar dolor torácico. Incluyeron 887 pacientes, de los que 123 fueron diagnosticados de SAA, 29 de embolismo pulmonar y 735 de otras patologías. Los pacientes con SAA tenían valores de dímero-D significativamente más elevados que los pacientes del grupo control, aunque eran inferiores que los que tenían un tromboembolismo pulmonar. El área bajo la curva ROC (AUC según sus siglas en inglés – *Área under the ROC curve*) para el diagnóstico de SAA era de 0,87, inferior al del tromboembolismo pulmonar que era de 0,94. Un punto de corte de 500 ng/mL presentaba una alta sensibilidad (97%), similar a la que tenía para en los pacientes con tromboembolismo pulmonar, con una especificidad del 44% y cuando se ajustaban los niveles por la edad, disminuía la sensibilidad de forma muy discreta, hasta el 96%. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que el dímero-D es útil para distinguir SAA y tromboembolismo pulmonar de otros diagnósticos, en pacientes atendidos en servicios de urgencias por dolor torácico. El punto de corte de 500 ng/ml puede ser usado como valor de exclusión de cualquiera de estos dos diagnósticos, con una alta sensibilidad y si se usa un punto de corte ajustado por la edad, los falsos positivos disminuyen. Lee et al.³⁷ evaluaron la capacidad diagnóstica del uso de

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y cocientes de probabilidad positivos y negativos de los principales estudios realizados sobre la utilidad del dímero-D para el diagnóstico del síndrome aórtico agudo

Estudio	Tipo de estudio	Población diana	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	VPN (IC 95%)	LR- (IC 95%)	AUC (IC 95%)
Asha et al. Ann Emerg Med 2015; 66:368-78.	Revisión sistemática y metaanálisis	5 estudios (N = 1.600)	98 (96-99)	42 (39-45)	2,11 (1,46-3,05)	0,05 (0,02-0,09)			
Watanabe et al. Sci Rep 2016; 6:26893.	Revisión sistemática y metaanálisis	12 estudios (N = 2.827)	95,2 (90,1-97,8)	60,4 (48,5-71,2)	2,4 (2,8-3,3)	0,079 (0,036-0,172)			
Zhang et al. Am J Emerg Med. 2023;69:444-51.	Retrospectivo	Pacientes con síntomas sugestivos de SAA. Pacientes asintomáticos con hallazgos incidentales al realizar estudios por otras patologías (N = 697)	SAA 74 (69-79) DA 79 (73-84) DA aguda 81 (75-85)	SAA 76 (72-80) DA 71 (67-76) DA aguda 73 (69-77)	SAA 51 (46-56) DA 48 (44-52) DA aguda 50 (46-54)	SAA 3,1 (2,6-3,8) DA 2,7 (2,3-3,2) DA aguda 3,0 (2,5-3,5)	SAA 90 (88-92) DA 91 (89-93) DA aguda 92 (90-94)	SAA 0,34 (0,3-0,4) DA 0,3 (0,2-0,4) DA aguda 0,27 (0,2-0,4)	SAA 0,882 (0,792-0,850) DA 0,827 (0,797-0,855) DA aguda 0,844 (0,815-0,870)
Nazerian et al. Circulation. 2018; 137:250-8.	Prospectivo	Pacientes atendidos en servicios de urgencias en los que se sospecha un SAA (N = 1.850)	Dímero-D solo 96,7 (93,6-98,6) ADD-RS = 0 + Dímero-D < 500 ng/mL 99,6 (97,7-100) ADD-RS ≤ 1 + Dímero-D < 500 ng/mL 98,8 (96,4-99,7)	Dímero-D solo 64 (61,6-66,4) ADD-RS = 0 + Dímero-D < 500 ng/mL 18,2 (16,4-20,2) ADD-RS ≤ 1 + Dímero-D < 500 ng/mL 57,3 (54,9-59,7)	Dímero-D solo 28,7 (25,6-32) ADD-RS = 0 + Dímero-D < 500 ng/mL 15,4 (13,7-17,3) ADD-RS ≤ 1 + Dímero-D < 500 ng/mL 25,8 (23-28,7)	Dímero-D solo 2,69 (2,51-2,88) ADD-RS = 0 más Dímero-D < 500 ng/mL 1,22 (1,19-1,25) ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 ng/mL 2,31 (2,18-2,45)	Dímero-D solo 99,2 (98,5-99,7) ADD-RS = 0 más Dímero-D < 500 ng/mL 99,7 (98,1-100) ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 ng/mL 99,7 (99,1-99,9)	Dímero-D solo 0,05 (0,03-0,1) ADD-RS = 0 más Dímero-D < 500 ng/mL 0,02 (0,003-0,16) ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 ng/mL 0,02 (0,01-0,07)	
Kotani et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017; 6:223-31.	Retrospectivo	Pacientes atendidos en servicios de urgencias por dolor torácico y que eran hospitalizados (N = 887)	Dímero-D sin ajustar 97 (92-99) Dímero-D ajustado por edad 96 (91-99)	Dímero-D sin ajustar 44 (41-48) Dímero-D ajustado por edad 58 (54-61)	Dímero-D sin ajustar 1,74 (1,62-1,87) Dímero-D ajustado por edad 2,26 (2,06-2,48)	Dímero-D sin ajustar 0,07 (0,03-0,19) Dímero-D ajustado por edad 0,07 (0,03-0,17)			0,87
Morello et al. J Am Heart Assoc. 2021; 10:e018425.	Cohorte retrospectiva	Pacientes atendidos en urgencias con síntomas sugestivos de SAA sin otro diagnóstico obvio alternativo	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 98,8 (96,4-99,7)	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 57,3 (54,9-59,8)	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 2,31 (2,18-2,45)	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 0,02 (0,01-0,07)			
Morello et al. J Am Heart Assoc. 2021; 10:e018425.	Cohorte prospectiva	Pacientes atendidos en urgencias con síntomas sospechosos de SAA	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 99,1 (96,9-99,95)	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 30,2 (27-33,5)	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 1,42 (1,35-1,49)	ADD-RS ≤ 1 más Dímero-D < 500 0,03 (0,01-0,11)			

ADD-RS: Aortic Dissection Detection Risk Score; AUC: área bajo la curva; DA: disección aórtica; S: sensibilidad; E: especificidad; LR+: cociente de probabilidad positivo; LR-: cociente de probabilidad negativo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; SAA: síndrome aórtico agudo.

los valores de dímero-D ajustado por la edad, comparándolo con los valores estándar. Para ello analizaron 301 pacientes atendidos en un servicio de urgencias en los que se sospechó un SAA y a los que se les realizó un angioTC de aorta. Los niveles del dímero-D eran más elevados en el grupo en el que se confirmó el diagnóstico (10,85 microg/mL vs 0,40 microg/mL los que no tenían SAA; $p < 0,001$) con un AUC de 0,915 (IC 95%: 0,873-0,956). Concluyeron que el uso de los niveles ajustados por la edad tienen la misma sensibilidad que el uso del punto de corte habitual pero una mayor especificidad (65,57 vs 59,84).

Más recientemente, otro estudio analizó la capacidad de predecir el diagnóstico del SAA usando el dímero-D, tanto del punto de corte convencional comparándolo con el ADD-RS y la radiología simple de tórax en un servicio de urgencias³⁸. Los valores de sensibilidad y especificidad del dímero-D fueron similares a los de los dos estudios previos, con niveles más altos de especificidad cuando se usan niveles ajustados por la edad, lo cual es importante en pacientes ancianos, que son una mayoría de los que se atienden en los servicios de urgencias hospitalarios de nuestro país. Pero el principal hallazgo fue que la combinación de las tres estrategias, muestra un porcentaje de fallos diagnósticos inferior al 3% y reduce en un 7,6% los falsos positivos.

Zhang *et al.*³⁹ analizaron, también de forma retrospectiva, pacientes atendidos por síntomas sospechosos de SAA y un grupo de pacientes en los que se encontró, incidentalmente por estudios realizados en el seguimiento de otras patologías, alteraciones sugestivas SAA. Su objetivo era comparar los valores del dímero-D frente a la ratio neutrófilos/linfocitos en este grupo de pacientes. El dímero-D tuvo una sensibilidad del 74% con una especificidad del 76% y un valor del predictivo negativo del 90%. En la comparación de ambos biomarcadores, dímero-D y la ratio neutrófilo/linfocito tuvieron unos valores similares de área bajo la curva, pero, este último, tiene una mejor capacidad discriminativa.

Otro aspecto importante del dímero-D ante la sospecha diagnóstica del SAA, no sólo es su buena capacidad diagnóstica, si no que sus niveles ya se elevan de forma precoz, incluso dentro de la primera hora del inicio de los síntomas⁴⁰.

Estos trabajos no estaban exentos de limitaciones, siendo la principal el tratarse de estudios retrospectivos y unicéntricos. Ello hizo que fuese necesario diseñar uno prospectivo que validase estos resultados. Nazerian *et al.*⁴¹ realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico en el que incluyeron a pacientes atendidos en urgencias con sintomatología que hacía sospechar un SAA con el objetivo de analizar la capacidad diagnóstica del score ADD-RS combinado con el dímero-D. Incluyeron 1.850 pacientes de los que el 13% fueron finalmente diagnosticados de SAA, de los que un 5% tenían un ADD-RS = 0. Los niveles de díme-

ro-D eran mucho mayores en los pacientes con SAA (5.810 ng/mL vs 370 ng/mL en los que no tenían patología aórtica, $p < 0,001$). Tomando como punto de corte 500 ng/mL, el dímero-D tuvo una sensibilidad del 96,7%, una especificidad de 64%, un VPP del 28,7% y un VPN de 99,2%. Cuando analizaron de forma conjunta el dímero-D y el ADD-RS, los pacientes con ADD-RS = 0 o ≤ 1 con dímero-D < 500 ng/mL tenían un VPN del 99,7%. En base a esto plantearon un algoritmo de sospecha en el que los pacientes con ADD-RS > 1 hay que realizarles un angioTC aórtico mientras que aquellos con ADD-RS ≤ 1 habría que realizarles un dímero-D, si éste es < 500 ng/mL se puede excluir con seguridad el SAA y si es mayor habría que realizar la prueba de imagen (Tabla 1). Morello *et al.*⁴² obtuvieron datos similares, en un estudio para validar un nuevo score de sospecha de SAA, y concluyen que la combinación del dímero-D junto con los scores de probabilidad clínica son las mejores herramientas para el diagnóstico de SAA en servicios de urgencias.

Recientemente se están evaluando la combinación del dímero-D con otros marcadores que puedan servir de ayuda en el diagnóstico del SAA. Un estudio reciente ha medido la capacidad de la ratio dímero-D/Troponina ultrasensible (ratio D/T), para diferenciar SAA frente a síndrome coronario agudo sin elevación del ST en pacientes atendidos en urgencias por dolor torácico. A menudo estas dos entidades tienen síntomas muy similares. Los resultados mostraron que la ratio D/T tenía un área bajo la curva ROC de 0,973 (IC 95%: 0,930-0,998) con un punto de corte óptimo de 81,3 con el que obtuvieron una sensibilidad del 91,4% y una especificidad del 96,2%, respectivamente. El dímero-D tenía un AUC de 0,943 (IC 95%: 0,910-0,984) y los valores de sensibilidad y especificidad para un punto de corte de 1,185 microg/mL eran del 94,2% y 91,8%, respectivamente⁴³.

Conclusiones

Los intentos de desarrollo de biomarcadores útiles para el diagnóstico del SAA han sido numerosos. Como hemos visto, algunos pueden tener su utilidad en el pronóstico, pero hasta la fecha ningún biomarcador se ha mostrado suficientemente eficaz para generalizar su uso. El dímero-D ha demostrado una buena capacidad discriminativa, sobre todo en la exclusión del SAA en base a unos valores de sensibilidad elevados en todos los estudios, y con valores predictivos negativos también altos. Si bien, como ocurre en muchas otras patologías, lo que ha mostrado una mejor utilidad clínica, es la utilización conjunta de la escala ADD-RS⁴⁴, junto con el dímero-D. Así, en pacientes con un ADD-RS ≤ 1 , unos niveles de dímero-D normales, ajustados por la edad, podemos excluir el diagnóstico de SAA con bastante fiabilidad⁴¹. Por otro lado, en los pacientes con un ADD-RS > 1 o con un dímero-D positivo, habría que hacer más pruebas de imagen²³.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873-926.
2. Vilacosta I, San Román JA, di Bartolomeo R, Eagle K, Estrera AL, Ferrera C, et al. Acute Aortic Syndrome Revisited: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2106-25.
3. DeMartino RR, Sen I, Huang Y, Bower TC, Odeh GS, Pochettino A, et al. Population-based assessment of the incidence of aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating ulcer, and its associated mortality from 1995 to 2015. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004689.
4. Nienaber C, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M, et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation*. 2004;109:3014-21.
5. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283:897-903.
6. Mahase E. Half of patients with acute aortic dissection in England die before reaching a specialist centre. *BMJ*. 2020;368:m304.
7. Melo RGE, Machado C, Caldeira D, Alves M, Lopes A, Serrano M, et al. Incidence of acute aortic dissections in patients with out of hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;38:100934.
8. Huynh N, Thordsen S, Thomas T, Mackey-Bojack SM, Duncanson ER, Nwuado D, et al. Clinical and pathologic findings of aortic dissection at autopsy: review of 336 cases over nearly 6 decades. *Am Heart J*. 2019;209:108-15.
9. Creager MA, Loscalzo J. *Enfermedades de la aorta*. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 21e. McGraw Hill; 2022. (Consultado 11 Noviembre 2023). Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=31118§ionid=268017400>
10. Carrel T, Sundt TM 3rd, von Kodolitsch Y, Czerny M. Acute aortic dissection. *Lancet*. 2023;401:773-88.
11. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146:e334-e482.
12. Evangelista-Masip A. Avances en el síndrome aórtico agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:428-39.
13. Salmasi MY, Hartley P, Hussein M, Jarral O, Pepper J, Nienaber C, et al. Diagnosis and management of acute type-A aortic dissection in emergency departments: results of a UK national survey. *Int J Cardiol*. 2020;300:50-9.
14. Vilacosta I, San Román JA, di Bartolomeo R, Eagle K, Estrera AL, Ferrera C, et al. Acute Aortic Syndrome Revisited: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2106-25.
15. Suzuki T, Katoh H, Tsuchio Y, Hasegawa A, Kurabayashi M, Ohira A, et al. Diagnostic implications of raised smooth muscle myosin heavy chain levels in acute aortic dissection: the smooth muscle myosin heavy chain (SMH) study. *Ann Intern Med*. 2000;133:537-41.
16. Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, Jánosi RA, Erbel R, Eagle K, et al. Biomarkers of aortic diseases. *Am Heart J*. 2013;165:15-25.
17. Suzuki T, Katoh H, Kurabayashi M, Yazaki Y, Nagai R. Biochemical diagnosis of aortic dissection by raised concentrations of creatine kinase-BB isoenzyme. *Lancet*. 1997;350:784-5.
18. Suzuki T, Distante A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) Investigators. Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection. *Eur Heart J*. 2008;29:1439-45.
19. Wagner A, Domanovits H, Holzer M, Kofler J, Röggl M, Müllner M, et al. Plasma endothelin in patients with acute aortic disease. *Resuscitation*. 2002;53:71-6.
20. Sangiorgi G, Trimarchi S, Mauriello A, Mauriello A, Righini P, Bossone E, et al. Plasma levels of metalloproteinases-9 and -2 in the acute and subacute phases of type A and type B aortic dissection. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7:307-15.
21. Vianello E, Dozio E, Rigolini R, Marrocco-Trischitta MM, Tacchini L, Trimarchi S, et al. Acute phase of aortic dissection: a pilot study on CD40L, MPO, and MMP-1, -2, 9 and TIMP-1 circulating levels in elderly patients. *Immun Ageing*. 2016;13:9.
22. Shinohara T, Suzuki K, Okada M, Shiigai M, Shimizu M, Maehara T, et al. Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1839-44.
23. Bossone E, Czerny M, Lerakis S, Rodríguez-Palomares J, Kukar N, Ranieri B, et al. Imaging and Biomarkers in Acute Aortic Syndromes: Diagnostic and Prognostic Implications. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100654.
24. Sakakura K, Kubo N, Ako J, Wada H, Fujiwara N, Funayama H, et al. Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection. *Hypertension*. 2010;55:422-9.
25. Nozato T, Sato A, Hirose S, Hikita H, Takahashi A, Endo H, et al. Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol*. 2013;168:4267-9.
26. Wen D, Zhou XL, Li JJ, Hui RT. Biomarkers in aortic dissection. *Clin Chim Acta*. 2011;412:688-95.
27. Wang Y, Tan X, Gao H, Yuan H, Hu R, Jia L, et al. Magnitude of Soluble ST2 as a Novel Biomarker for Acute Aortic Dissection. *Circulation*. 2018;137:259-69.
28. Morello F, Bartalucci A, Bironzo M, Santoro M, Pivetta E, Ianniello A, et al. Prospective diagnostic accuracy study of plasma soluble ST2 for diagnosis of acute aortic syndromes. *Sci Rep*. 2020;10:3103.
29. Wang XJ, Huang B, Yang YM, Zhang L, Su WJ, Tian L, et al. Differential expression of microRNAs in aortic tissue and plasma in patients with acute aortic dissection. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:655-61.
30. Chen H, Li Y, Li Z, Shi Y, Zhu H. Diagnostic biomarkers and aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:497.
31. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic disease: document covering acute and chronic aortic disease of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873-926.
32. Otani T, Ichiba T, Kashiwa K, Naito H. Potential of unenhanced computed tomography as a screening tool for acute aortic syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:967-75.
33. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-304.
34. Kotani Y, Toyofuku M, Tamura T, Shimada K, Matsuura Y, Tawa H, et al. Validation of the diagnostic utility of D-dimer measurement in patients with acute aortic syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:223-31.
35. Asha SE, Miers JW. A systematic review and Meta-analysis of D-dimer as a rule-out test for suspected acute aortic dissection. *Ann Emerg Med*. 2015;66:368-78.
36. Watanabe H, Horita N, Shibata Y, Shintaro M, Ota E, Kaneko T. Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Sci Rep*. 2016;6:26893.
37. Lee D, Kim YW, Kim TY, Lee S, D HH, Seo JS. Age-adjusted D-Dimer in ruling out acute aortic syndrome. *Emerg Med Int*. 2022;5:6864756.
38. Song DH, Choi JH, Lee JY. Predicting acute aortic syndrome using aortic dissection detection risk score, D-dimer, and X-ray. *Heliyon*. 2023;9:e20578.
39. Zhang H, Yuan N, Guo J, Hou M. Comparisons of potential values of D-dimer and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with suspected acute aortic syndrome. *Am J Emerg Med*. 2023;69:44-51.
40. Otani T, Abe T, Ichiba T, Kashiwa K, Naito H. D-dimer measurement is useful irrespective of time from the onset of acute aortic syndrome symptoms. *Am J Emerg Med*. 2023;71:7-13.
41. Nazerian P, Mueller C, de Matos Soeiro A, et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes: the ADVISED prospective multicenter study. *Circulation*. 2018;137:250-258.
42. Morello F, Bima P, Pivetta E, Santoro M, Catini E, Casanova B, et al. Development and validation of a simplified probability assessment score integrated with age-adjusted d-dimer for diagnosis of acute aortic syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018425.
43. Lee M, Kim YW, Lee D, Kim TY, Lee S, Seo JS, et al. The D-dimer to Troponin ratio is a novel marker for the differential diagnosis of thoracic acute aortic syndrome from Non-ST elevation myocardial infarction. *J Clin Med*. 2023;12:3054.
44. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation*. 2011;123:2213-8.