



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Estrategias diagnósticas precoces para
coagulación intravascular diseminada: una
revisión sistemática**

**Early diagnostic strategies for disseminated
intravascular coagulation: A systematic
review**

Alumno:

Analia F. Domínguez

AnaliaFernanda.Dominguez@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Anibal Farías

adfarias@hotmail.com

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos: (Opcional)

Agradezco al Dr. Diego Ariel Garcia, docente de la Universidad, quien en todo momento se puso a disposición de las diversas inquietudes que surgieron en este largo , último y tan particular tramo de la carrera.

Estrategias diagnósticas precoces para coagulación intravascular diseminada: una revisión sistemática

Early diagnostic strategies for disseminated intravascular coagulation: A systematic review

Autores: Dominguez A.F., Farías A.

Resumen

Introducción: Hasta casi el 50% de pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada (CID) fallecen debido a que el diagnóstico sucede tardíamente. Nuestro objetivo es comparar estudios que midan la eficacia diagnóstica de medición de dímero-d, medición de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno (PDF) y medición de monómero de fibrina (MF). **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda comprensiva en PubMed utilizando los términos MeSH “(disseminated intravascular coagulation) AND (Fibrin Fibrinogen Degradation Products) AND (diagnosis)”. Se identificaron 352 estudios publicados entre los años 1986 y 2020. Se incluyeron estudios de cohorte comparativos con al menos 10 pacientes con sospecha clínica de CID. **Resultados:** Se incluyeron 14 estudios, 6 de ellos comparaban los tres métodos, 4 de ellos comparaban dímero-D y PDF, y 4 de ellos comparaban dímero-D y MF. 7 estudios concluyen que el valor diagnósticos de los diferentes parámetros es similar, 4 estudios consideran que MF sería un mejor marcador y 3 estudios concluyen que dímero-D sería una mejor prueba diagnóstica, sobre todo para un diagnóstico temprano de CID. **Conclusión:** No se pudo determinar un mejor método de diagnóstico CID, se necesitan estudios que investiguen los mecanismos por los cuales diferentes enfermedades de base podrían afectar el método de diagnóstico.

Palabras Clave: Coagulación intravascular diseminada, dímero-D, monómero de fibrina, productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, diagnóstico.

Abstract

Background: Up to 50% of patients with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) die due to a late diagnosis. Our objective is to compare the results of studies that investigate the diagnostic value of D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and fibrin monomer (FM). **Material and methods:** A systematic search in PubMed was performed using the MeSH terms “(disseminated intravascular coagulation) AND (Fibrin Fibrinogen Degradation Products) AND (diagnosis). 352 studies were identified between 1986 and 2020. Comparative cohort studies with at least 10 patients with suspected DIC were included. **Results:** 14 studies were included in the systematic review, 6 of them compared all three parameters, 4 compared D-dimer with FDP and another 4 compared D-dimer with FM. Seven studies concluded that no one parameter was better for DIC diagnoses. 4 studies suggested that FM may be a better diagnostic measure and 3 studies suggested that D-dimer would be a better diagnostic test, specially for early DIC diagnosis. **Conclusion:** We were unable to determine a best diagnostic method for DIC, more studies are needed to understand how a patient's base disease may influence the diagnostic method chosen.

Keywords: Disseminated intravascular coagulation, D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products, fibrin monomer, diagnosis

INTRODUCCIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome adquirido que se produce como resultado de la activación y estimulación excesiva del sistema de la coagulación que no queda restringido al sitio de la lesión y por lo tanto puede dar lugar al fallo de diferentes órganos¹. El síndrome de CID sucede por una disrupción en el balance trombótico/fibrinolítico, causando manifestaciones clínicas fundamentales del sistema como trombosis, hemorragias o ambas². La incidencia y mortalidad por CID varían en el mundo debido a diferencias en tratamiento, enfermedades subyacentes y tipo de diagnóstico.

La CID presenta un espectro de severidades desde hemólisis y coagulación mínima hasta hemorragias incontrolables y disfunción multiorgánica debido a trombosis vasculares. Algunas causas de CID son las infecciones, traumatismos graves, neoplasias, complicaciones obstétricas, situaciones de destrucción tisular, Sme de Steven Johnson, alteraciones inmunológicas, venenos de serpientes y en la actualidad también por COVID-19, entre otras. Aún no se conocen todos los factores que conllevan a la CID, sin embargo la evidencia sugiere que existe una disrupción de varios mecanismos que controlan el balance homeostático entre la coagulación y el sangrado resultando en un estado inicial de pro-coagulación. La consecuencia es el depósito patológico de fibrina en la microcirculación, causando isquemia tisular y contribuyendo al desarrollo de las disfunciones multiorgánicas³. Los glóbulos rojos quedan atrapados entre las mallas de fibrina y se rompen (esquistocitos) favoreciendo la anemia hemolítica microangiopática. El exceso de trombina y el depósito de fibrina promueven la agregación plaquetaria y el consumo de los factores de coagulación, además la excesiva formación de plasmina en respuesta a la microtrombosis vascular generalizada degrada el fibrinógeno, la fibrina y otros factores de la coagulación. La hiperfibrinólisis contribuye a la aparición de hemorragias y el desbordamiento de mecanismos de regulación de trombina y plasmina, lo que lleva a que estas proteínas circulen libremente por el torrente sanguíneo, lo que se llama síndrome clínico de CID³. Durante la fibrinólisis, los coágulos lisados por la plasmina, inducen la generación de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno (PDF) y dímero D, cuya presencia indicará la coexistencia de plasmina y trombina en circulación^{2,3}.

Actualmente no existe un único método diagnóstico de CID, sino que primero se evalúa la clínica del paciente y factores desencadenantes que este pueda tener, complementando con pruebas de laboratorio, que demostrarán que hay presencia de trombosis, hemorragia o ambas. Las pruebas de laboratorio, no son únicas, no son totalmente sensibles ni específicas de CID, en

cualquier caso las alteraciones analíticas servirán para confirmar la sospecha del cuadro clínico que se presenta en la semiología el paciente⁴. Podemos mencionar pruebas de laboratorio que nos pueden confirmar la sospecha de CID, como recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina fibrinógena, PDF, dímero D y morfología de sangre periférica⁴. Una vez que se confirma la presencia de CID, es probable que el problema sea avanzado y que se encuentre en un estado irreversible. Por ejemplo, el Comité de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society of Thrombosis and Hemostasis, ISTH), ha propuesto criterios diagnósticos que identifican CID en etapas avanzadas y el 46% de pacientes diagnosticados de esta manera mueren⁵. Por otro lado, el criterio diagnóstico propuesto por la Asociación Japonesa de Medicina Aguda identifica CID en etapas previas a la descompensación y solo el 22% de pacientes diagnosticados de esta manera mueren⁶. Estos dos criterios diagnósticos son relativamente parecidos ya que ambos requieren mediciones de recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, niveles de fibrinógeno y mediciones de marcadores relacionados con fibrina/fibrinógeno (MRF). Una de las falencias de dichos criterios diagnósticos se encuentra en que no especifican cómo se medirán los MRF. Algunos estudios indican que la medición de dímero-d son la más eficaces, mientras que otros utilizan mediciones de PDF o mediciones de monómero de fibrina^{4,7,8}. Utilizar métodos diagnósticos eficientes y rápidos es esencial en la actualidad que nos toca vivir. Es posible que los pacientes infectados con Covid 19, presenten cuadros de CID y su detección temprana podría salvar miles de vidas⁹. El objetivo de esta revisión sistemática es comparar los resultados de estudios que utilizan dímero-d, monómeros de fibrina o mediciones de PDF para evaluar la sensibilidad y especificidad de cada prueba diagnóstica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Se realizó una búsqueda en PubMed con los términos MeSH “(disseminated intravascular coagulation) AND (Fibrin Fibrinogen Degradation Products) AND (diagnosis)” el día 26/11/2020 a las 17:50 hora Argentina. La búsqueda se realizó con los siguientes filtros: publicaciones realizadas entre 1986 y 2020, publicaciones en inglés o español, investigaciones hechas en humanos. Se eligió realizar la búsqueda desde 1986 ya que en dicho año aparece la prueba de medición de dímero-d por aglutinación¹⁰.

Selección de los artículos

Los criterios de inclusión fueron: 1) estudios de pacientes humanos con sospecha clínica de CID, 2) estudios de más de 10 pacientes, 3) estudios de cohortes comparativos, 4) estudios que midieran especificidad, sensibilidad y/o

Receiving Operating Characteristics/Area Under the Curve (ROC/AUC), 5) estudios que comparen la eficiencia diagnóstica del dímero-D contra PDF y/o monómero de fibrina (MF). Los criterios de exclusión fueron: 1) artículos relacionados con animales, 2) artículos de editoriales, revisiones, resúmenes de conferencias o simposios, 3) tratamientos de CID, 4) No hay comparación directa entre dímero-D y PDF y/o MF, 5) No se especifica cómo se diagnosticó el CID o no se estudió la eficacia de los parámetros medidos entre pacientes CID y controles. El proceso de selección se resume en la Figura 1.

RESULTADOS

Selección de la literatura

Un diagrama de flujo resumiendo el proceso de selección se presenta en la Figura 1. Se obtuvieron 352 resultados en la búsqueda bibliográfica inicial. De estos estudios 195 fueron seleccionados como potenciales estudios a incluir. Finalmente 14 estudios quedaron seleccionados para incluir en la revisión sistemática.

Características de los estudios

Las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática se encuentran resumidas en la Tabla 1. De los 14 estudios incluidos, 6 de ellos hacen una comparación entre los tres parámetros de interés: dímero-D, MF y PDF. 4 estudios comparan

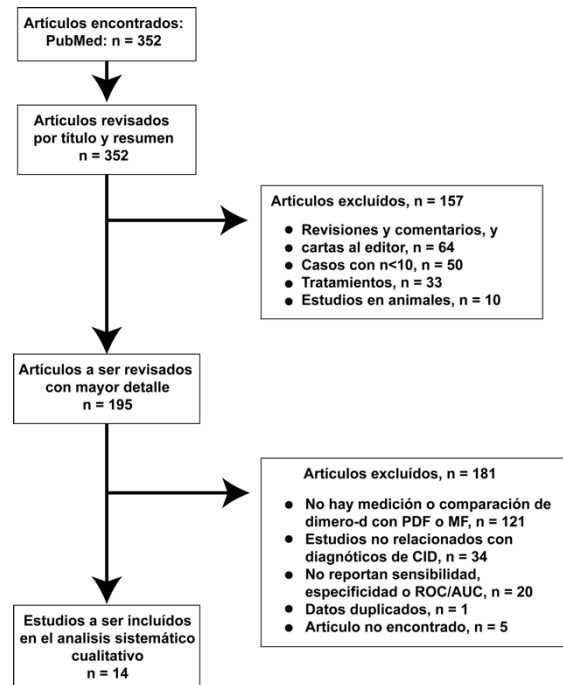


Figura 1: Diagrama de flujo resumiendo el proceso de selección de estudios a ser incluidos en la revisión sistemática.

dímero-D con MF y 4 estudios comparan dímero-D con PDF. En su mayoría los estudios fueron realizados en Asia y sólo 2 en EEUU. La mitad de los estudios reportaron claramente si se trataba de un diseño prospectivo o retrospectivo y todos los estudios compararon pacientes CID con pacientes sin CID. En su mayoría el diagnóstico CID fue realizado mediante el sistema de puntuación diagnóstica ISTH, pero varios estudios del Japón también utilizaron el sistema de puntuación de diagnóstico CID del Ministerio Japonés de Salud y Bienestar (Japanese Ministry of Health and Welfare, JMHW)¹¹. En su mayoría los estudios reportaron con claridad la forma de medición de los diferentes parámetros y todos utilizaron el método inmunturbidimétrico de aglutinación en látex. En su mayoría los objetivos de los diferentes estudios concordaban en evaluar la sensibilidad y especificidad de diferentes pruebas para diagnóstico CID, sin embargo algunos estudios también midieron la utilidad de estos parámetros en el diagnóstico de otras enfermedades como trombosis¹² y síndrome sistémico de respuesta inflamatoria¹³. Estudios que utilizaban estos parámetros para predecir mortalidad y no diagnóstico CID fueron excluidos de la revisión.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Tipo de estudio	Enfermedad de base	Pacientes (n)	Controles (n)	Diagnóstico CID	Método de medición		
							DD	MF	PDF
Singh 2017 ¹⁷	India	P	Varios	DM (32), DNM (24)	SD (14)	ISTH	LAT STA-LIATEST DD	LAT STA-LIATEST FM	nm
Li 2016 ¹⁸	China	NR	Varios	CM (120), CNM (120)	SC (120)	ISTH	LAT Innovance® DD	nm	LAT
Yamashita 2014 ¹²	Japón	R	Cáncer	CM (63)	SC (415)	ISTH	LAT LPIA-ACE DD	LAT IATRO SF	LAT IATRO PDF
Kim 2013 ¹⁹	Korea	NR	Cirrosis hepática (CH)	CM (89), CM+CH (34)	SC (146), SC+CH (13)	ISTH	LAT SAT-LIATEST DD	LAT STA-LIATEST FM	LAT ACL TOP FDP
Hatada 2012 ¹⁶	Japón	P	Infecciones, Cáncer, NH	CM (177)	SC (345)	JMHW e ISTH	LAT LATECLE DD	LAT Auto LIA FM	LAT LPIA PDF
Park 2011 ²⁰	Korea	NR	Varios	CM (16), CNM (80)	SD (43)	ISTH y otros	LAT STA-R	LAT STA-R	LAT PDF PLASMA
Okamoto 2010 ²¹	Japón	P	Varios	PC (34), CM (211)	SC (368)	JMHW modificado	LAT LATECLE DD	LAT LIA FM	LAT
Hong 2009 ¹⁴	Korea	NR	Varios	CM (71)	CNM (151)	ISTH	LAT ACL TOP	nm	LAT ACL TOP
Iba 2007 ¹³	Japón	NR	Varios	CID (25)	SD (41)	JMHW	LAT LPIA ACE DD	LAT IATRO SF	LAT LPIA FDP-P
Wada 2006 ¹⁵	Japón	NR	Varios	CM (32)	SD (572)	ISTH	LAT LPIA ACE DD	LAT IATRO SF	nm
Wada 2003 ²²	Japón	NR	Neoplasias hematológicas (NH) y sin NH (SNH)	ISTH: CM (208) JMHW: CID+NH (120), PC+NH (76), CID-SNH (126), PC (36)	ISTH: SDM (940) JMHW: SC+NH (368), SC-SNH (402)	ISTH y JMHW modificado	LAT	LAT	LAT LPIA FDP
Yu 2000 ²³	EEUU	R	NR	DIC (31)	SD (51)	Descrito	LAT Dimertest	nm	LAT Spli-Prest
Wada 1996 ²⁵	Japón	R	Varios	PC (28), CID (46)	SC (75)	JMHW modificado	Frelisa D-dimer	nm	Referencia no se pudo encontrar
Carr 1989 ²⁴	EEUU	P/R	Varios	CID (33)	SC (32)	Descrito	LAT D-Di Test	nm	LAT Thrombo-Wellcotest®

P = estudio prospectivo, R = Estudio retrospectivo, NR = No reportado, nm = No medido, CM = CID manifiesto, CNM = CID no manifiesto, PC = Pre- CID, SC = Sin CID, DD = Dímero-D, MF = Monómero de fibrina, PDF = Productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, LAT = Latex agglutination turbidimetric immunoassay, ISTH = International Society of Thrombosis and Hemostasis, JMHW = Japanese Ministry of Health and Welfare.

Reporte de los datos

La tabla 2 muestra un resumen de los datos reportados en cada estudio. De los catorce estudios incluidos en la revisión, once de ellos tenían como objetivo principal comparar los parámetros de interés para diagnósticos CID. Tres estudios hacían comparaciones de los parámetros pero el objetivo era diagnosticar otra enfermedad o comparar con otro marcador¹³⁻¹⁵. Once estudios reportaron la concentración utilizada para el estudio de diagnóstico de al menos uno de los parámetros. Este valor es importante de reportar ya que dependiendo del valor utilizado los resultados pueden ser diferentes. Por ejemplo Hatada *et al.*, compara dos valores para diferentes severidades CID y concluye que el valor para diagnosticar un CID más severo es mejor¹⁶. Respecto a la sensibilidad, especificidad y ROC/AUC los reportes fueron muy diversos. Sólo cinco estudios reportaron los tres parámetros de medición y uno de ellos sólo reportó los tres parámetros para MF únicamente^{12,17-20}. Cinco estudios reportaron únicamente sensibilidad y especificidad^{15,21-24} y cuatro estudios reportaron

únicamente ROC AUC^{13,14,16,25}, aunque uno de ellos muestra una figura ROC pero no reporta los números AUC²⁵.

Valores para diagnóstico

La tabla 2 muestra un resumen de los datos reportados en cada estudio. De los diez estudios que reportaron la concentración DD para diagnosticar CID, ocho de ellos reportan dicho valor en un rango de 2.2 µg/mL a 8 µg/mL, uno de ellos reportó 22 µg/mL¹⁶ y el estudio más antiguo utilizó una concentración elevada de 500 µg/mL²⁴. De los siete estudios que reportaron la concentración PDF para diagnosticar CID, cinco de ellos reportaron un rango entre 10 µg/mL a 42 µg/mL (siendo 12 µg/mL la concentración más utilizada)^{12,14,16,19,21}. Los dos estudios restantes reportaron una concentración de 10 mg/mL^{18,24}. De los ocho estudios que reportaron concentraciones de MF para diagnóstico CID, siete de ellos reportaron un rango entre 7 µg/mL y 17 µg/mL y solo uno de ellos reportó 138 µg/mL¹⁶.

Tabla 2: Resumen de la literatura incluida con sensibilidad, especificidad y ROC/AUC.

Estudio	Valor para diagnóstico		Sensibilidad		Especificidad		ROC AUC		Mejor método según autores
	CM/CID	CNM/PC (Otros)	CM/CID	CNM/PC	CM/CID	CNM/PC	CM/CID	CNM/PC (Otros)	
Singh 2017 ¹⁷	DD 3.34µg/mL MF 9.32µg/mL		DD 81.25% MF 81.25%	DD 70.83% MF 83.33%	DD 85.71% MF 92.86%	DD 42.86% MF 78.57%	DD 0.8783 MF 0.9487	DD 0.6339 MF 0.8929	MF
Li 2016 ¹⁸	DD 3.0µg/mL PDF 10mg/mL		DD 90% PDF 98%	DD 88% MF 83%	DD 95% PDF 100%	DD 95% MF 100%	DD 0.98 PDF 0.99	DD 0.97 PDF 0.99	DD y PDF similar – Mejor conjuntas.
Yamashita 2014 ¹⁴	DD 8.0µg/mL PDF 12.1µg/mL MF 8.1µg/mL		DD 81.5% PDF 75.8% MF 83.6%		DD 81.5% PDF 75.8% MF 83.6%		DD 0.909 PDF 0.884 MF 0.888		DD y MF
Kim 2013 ¹⁹	MF 7.5µg/mL	Cirrosis+DIC: DD 3.5 µg/mL PDF 12 µg/mL MF 14µg/mL	MF 79.4%		MF 69.2%		DD 0.649 PDF 0.653 MF 0.594	Cirrosis+CID: DD 0.733 PDF 0.687 MF 0.746	MF para cirrosis como enfermedad de base. Pero DD para CID sin cirrosis.
Hatada 2012 ¹⁶	DD 22µg/mL PDF 42µg/mL MF 138µg/mL		NR		NR		Infección: DD 0.745, PDF 0.804, MF 0.779. Cáncer: DD 0.663, PDF 0.618, MF 0.578. NH: DD 0.637, PDF 0.774, MF 0.691		Podría variar de acuerdo a la enfermedad de base.
Park 2011 ²⁰	DD 3.92µg/mL MF 9.95µg/mL	DD 2.2µg/mL MF 7.8µg/mL	DD 81.2% MF 93.76%	DD 70% MF 51%	DD 60% MF 72.09%	DD 53.49% MF 62.79%	DD 0.819 MF 0.858	DD 0.638 MF 0.61	DD y MF similar, pero DD para CNM.
Okamoto 2010 ²¹	DD 6µg/mL PDF 10µg/mL MF 10µg/mL		DD 87.3% PDF 97.6% MF 91.9%	DD 91.2% PDF 90.6% MF 80%	DD 43.9% PDF 23.1% MF 41.9%	DD 36.5% PDF 18.4% MF 41%	NR		No hay un marcador óptimo para diagnóstico de pre-CID. Para CID son comparables.
Hong 2009 ¹⁴	DD 4.4µg/mL PDF 12.3µg/mL		NR		NR		NR OR DD 9.61 OR PDF 15.36		DD y PDF similar.
Iba 2007 ¹³	NR		NR		NR		DD 0.68 PDF 0.68 MF 0.67		DD, PDF y MF similar.
Wada 2006 ¹⁵	DD 7.87µg/mL MF 7.05µg/mL		DD 76.7% MF 84.4%		DD 93.5% MF 94.1%		NR		MF
Wada 2003 ²²	MF 16.9µg/mL		MF 86.4%		MF 86.5%		NR		MF
Yu 2000 ²³	NR		DD 76.7% PDF 84.4%		DD 68% PDF 67%		NR		DD y PDF similar. Mejor conjuntas
Wada 1996 ²⁵	NR		NR		NR		NR		MF
Carr 1989 ²⁴	DD 0.5mg/mL PDF 10mg/mL		DD 85% PDF 100%		DD 97% PDF 56%		NR		PDF

NR = No reportado, CM = CID manifiesto, CNM = CID no manifiesto, PC = Pre- CID, SC = Sin CID, DD = Dímero-D, MF = Monómero de fibrina, PDF = Productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, NH = Neoplasias hemtológicas, OR (Odss ratio).

Mejor marcador para diagnóstico CID

La tabla 2 muestra un resumen de los datos reportados en cada estudio. De los seis estudios que comparaban las tres mediciones de interés (DD, PDF y MF), tres estudios consideran que MF es un mejor marcador para diagnóstico CID^{12,19,22} pero dos de ellas consideran que es comparable con DD^{12,19}. Los tres estudios restantes consideran que las tres mediciones son comparables entre sí^{13,14,21}. De los cuatro estudios que comparaban DD con PDF, tres de ellos consideran que ambas mediciones son comparables respecto a su utilidad para diagnosticar CID^{14,18,23}, el estudio más antiguo reporta PDF como un mejor marcador pero concluye que DD también sería una buena medición²⁴. De los cuatro estudios que comparan DD con MF para diagnóstico CID, tres de ellos consideran que MF sería un mejor marcador^{15,25} y un estudio considera que ambas mediciones son comparables²⁰.

Cuatro estudios comparan estos marcadores para una medición temprana de CID, por ejemplo CID no manifiesto o Pre-CID, los cuales normalmente se consideran como tales cuando un paciente es diagnosticado con CID dentro de la semana de hacer los estudios. Li *et al.*, reporta que

tanto PDF como DD son buenos marcadores para diagnóstico temprano de CID y que si se hacen de manera conjunta podrían tener un mejor valor diagnóstico¹⁸. Park *et al.*, concluye que DD sería una mejor medición que MF para el diagnóstico temprano de CID²⁰. Los otros dos estudios que evalúan medición temprana de CID concluyen que ninguno de los marcadores tiene un buen valor predictivo^{17,21}.

Kim *et al.*, estudia diagnóstico CID en una población de pacientes con cirrosis hepática y la compara con pacientes CID sin cirrosis. Reportan que MF sería un mejor marcador para CID cuando la enfermedad de base es cirrosis, pero que DD sería un mejor parámetro diagnósticos para pacientes CID sin cirrosis¹⁹. Hatada *et al.*, hace una comparación entre pacientes con CID y tres enfermedades de base diferentes (infecciones, cáncer y neoplasias hematológicas). No reportan ningún parámetro como superior a los otros sino que concluyen que el método diagnóstico óptimo podría variar de acuerdo a la enfermedad de base¹⁶.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática es el de comparar DD, PDF y MF como métodos diagnósticos de CID. El CID es una enfermedad compleja para la cual no existe un diagnóstico único ya que depende de varios factores, incluyendo la enfermedad de base. Es por esto que existen diversos criterios diagnósticos para las cuales se suelen realizar varias mediciones hematológicas. Dentro de estos criterios diagnósticos se suele utilizar una sola medición de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno que son DD, PDF o MF, pero hasta el momento no existe evidencia que indique que uno de dichos marcadores podría ser mejor que otro.

Luego de realizar una búsqueda de bibliografía se seleccionaron aquellos estudios que comparan los tres parámetros de interés y que reportaron sensibilidad, especificidad o ROC/AUC para determinar el valor diagnóstico. Se seleccionaron catorce estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de estos estudios se realizaron en Asia y esto podría generar una tendencia que podría no ser real, es por esto que se necesitan más estudios en otras partes del mundo para una mayor fiabilidad de los resultados (Tabla 1). Todos los estudios reportaron los métodos de medición de DD, PDF y MF y estos métodos eran comparables entre los diferentes estudios. Los métodos de diagnóstico CID también fueron comparable ya que en su mayoría utilizaron los criterios ISTH y algunos estudios los criterios JMW. Estos son dos aspectos positivos ya que hacen que las comparaciones entre los diferentes estudios tengan mayor validez (Tabla 1). Sin embargo, no todos los estudios reportaron sus resultados de igual manera y solo cinco de ellos reportaron sensibilidad, especificidad y ROC/AUC^{12,17-20}. Esto hace difícil realizar una buena comparación entre los diferentes resultados y es por esto que uno debe mirar cada estudio con cautela y determinar que peso ponerle a cada resultado.

Un aspecto importante a tener en cuenta al comparar los diferentes estudios es determinar el valor elegido de cada parámetro para el diagnóstico CID. Sólo diez de los estudios reportaron el valor de DD para diagnóstico y la mitad de ellos utilizaron valores cercanos a los utilizados en los criterios de diagnóstico ISTH y JMW (entre ~4 µg/mL) y la otra mitad utilizó mayores valores. Con respecto a los valores de PDF, de los siete estudios que lo reportaron la mayoría concuerda en los valores (~10 µg/ml) pero tres de los estudios utilizaron valores más altos. Los valores de MF para diagnóstico CID fueron los más similares entre los estudios. La diversidad de valores utilizados en los diferentes estudios hace difícil comparar los resultados y serían necesarios más estudios que investiguen cual sería el valor óptimo de DD, PDF y MF para diagnóstico CID²⁶.

Al resumir los resultados de cada estudio se observó que hay una gran diversidad en los resultados arrojados para determinar qué marcador sería el más eficiente en el diagnóstico CID. La mitad de los estudios incluidos en la

revisión reportaron que no hay diferencias significativas en el valor predictivo de los diferentes parámetros utilizados para diagnosticar CID^{12-14,16,20,21,23}. Cuatro estudios indicaron que MF sería un mejor marcador diagnóstico CID, pero 3 de dichos estudios están realizados por el mismo equipo de investigación y por lo tanto se requieren más estudios independientes para determinar la fiabilidad de este resultado^{15,17,22,25}.

Realizar un diagnóstico temprano de CID es indispensable para comenzar un tratamiento y conseguir una mejor prognosis en pacientes. Cuatro estudios compararon estos marcadores para el diagnóstico temprano CID, dos de ellos concluyen que ninguno de los tres marcadores tienen un alto valor diagnóstico^{17,21} y los otros dos estudios concluyen que DD podría ser una mejor medición^{18,20}. Aunque Li *et al.*, sugiere que una medición de DD y PDF conjunta podría ser de gran valor diagnóstico temprano CID¹⁸.

Una noción importante que surge de esta revisión sistemática es que el diagnóstico CID podría estar altamente influenciado por la enfermedad de base de cada paciente. Por ejemplo, los resultados de Kim *et al.*, sugieren que el MF sería un mejor marcador diagnóstico CID cuando el paciente sufre cirrosis hepática, pero que DD tendría un mejor valor diagnóstico si el paciente no sufre cirrosis hepática¹⁹. Hatada *et al.*, demuestra que los valores predictivos de DD, PDF y MF varían de acuerdo a si la enfermedad de base es una infección, cáncer o neoplasia hematológica¹⁶. Estos resultados sugieren fuertemente que la enfermedad de base podría tener una influencia importante a la hora de diagnosticar CID y más estudios son necesarios para determinar si esto sucede y cuales serían los mecanismos responsables. Igualmente importante sería comparar cómo cada uno de estos parámetros puede tener un mayor o menor valor diagnóstico CID al utilizarse dentro de una batería de pruebas hematológicas, por ejemplo Gris *et al.*, sugiere que DD y PDF tendrían un mejor valor diagnóstico que MF al ser comparados junto a la batería de pruebas necesarias para el criterio diagnóstico ISTH²⁷.

Esta revisión sistemática muestra que las mediciones de DD, PDF o MF podrían tener valores diagnósticos para CID similares, pero se recomienda hacer más estudios que investiguen los valores de concentración de cada parámetro para diagnósticos y estudios que evalúen las diferencias en los métodos diagnósticos de acuerdo a la enfermedad de base.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor FBJ, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M.

- Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-1330.
2. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):505-512.
 3. Barrientos MA. Coagulación intravascular diseminada. *latreia.* 2020;23(4):344-353.
 4. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev.* 2011;25(1):33-37.
 5. Bakhtiari K, Meijers JCM, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2416-2421.
 6. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med.* 2008;36(1):145-150.
 7. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94(7):833-839.
 8. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1856-1866.
 9. Ribes A, Vardon-Bounes F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul.* 2020;77:100735.
 10. Elms MJ, Bunce IH, Bundesen PG, et al. Rapid detection of cross-linked fibrin degradation products in plasma using monoclonal antibody-coated latex particles. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(3):360-364.
 11. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol.* 1983;49(49):265-275.
 12. Yamashita Y, Wada H, Nomura H, et al. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism. *Intern Med.* 2014;53(5):413-419.
 13. Iba T, Gando S, Murata A, et al. Predicting the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-associated coagulopathy with hemostatic molecular markers and vascular endothelial injury markers. *J Trauma.* 2007;63(5):1093-1098.
 14. Hong KH, Kim HK, Kim J-E, Jung JS, Han K-S, Cho H-I. Prognostic value of immature platelet fraction and plasma thrombopoietin in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb.* 2009;20(6):409-414.
 15. Wada H, Kobayashi T, Abe Y, et al. Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1253-1258.
 16. Hatada T, Wada H, Kawasugi K, et al. Analysis of the cutoff values in fibrin-related markers for the diagnosis of overt DIC. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2012;18(5):495-500.
 17. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2017;23(5):460-465.
 18. Li WJ, Sha M, Ma W, Zhang ZP, Wu YJ, Shi DM. Efficacy evaluation of D-dimer and modified criteria in overt and nonovert disseminated intravascular coagulation diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(2):151-159.
 19. Kim SY, Kim J-E, Kim HK, Kim I, Yoon S-S, Park S. Higher prognostic value of soluble fibrin complexes than D-dimer and fibrin degradation product for disseminated intravascular coagulation in patients with liver cirrhosis. *Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb.* 2013;24(2):150-156.
 20. Park K-J, Kwon E-H, Kim H-J, Kim S-H. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J Lab Med.* 2011;31(3):143-147.
 21. Okamoto K, Wada H, Hatada T, et al. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res.* 2010;126(1):74-78.
 22. Wada H, Sase T, Matsumoto T, et al. Increased soluble fibrin in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2003;9(3):233-240.
 23. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1777-1780.
 24. Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(3):280-287.
 25. Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol.* 1996;51(4):255-260.
 26. Suzuki K, Wada H, Imai H, Iba T, Thachil J, Toh C-H. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1442-1444.
 27. Gris J-C, Cochery-Nouvellon E, Bouvier S, et al. Clinical value of automated fibrin generation markers in patients with septic shock: a SepsisCoag ancillary study. *Br J Haematol.* 2018;183(4):636-647.