

Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica

Alejandra Tello-González, Benjamín Rubio-Jurado,*^{***,****} Paulina Íñiguez-Franco,*
Edson Rebollosa,* Diana Elizabeth García Cruz,^{*****} Mario Salazar-Páramo^{***,****}
Arnulfo Nava**^{***,****,*****}

RESUMEN. El dímero-D (DD) es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Se forma por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada y por medio de la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y plasmina. La coagulación de la sangre está mediada por los componentes celulares y plasmáticos solubles de proteínas. En respuesta a una lesión vascular, las plaquetas circulantes se adhieren, agregan, y proporcionan los fosfolípidos de la superficie celular para el ensamblaje de complejos enzimáticos de la coagulación sanguínea. El mecanismo de activación de la coagulación es dado por la hemostasia; la primaria se inicia con la activación del endotelio y la secundaria corresponde a la activación de la cascada de la coagulación. Existen 3 causas que contribuyen a la trombosis: cambios en la pared del vaso, en la composición sanguínea, o en flujo sanguíneo (estasis). La trombosis es mediada por moléculas de adhesión endotelial (molécula de adhesión intracelular, molécula de adhesión vascular y E selectina), activación del complemento, activación de la proteína quinasa del mitogen P 38, y factor nuclear B. Las causas de los procesos trombóticos pueden ser hereditarias o adquiridas. La trombosis arterial es dominada por cambios en la pared del vaso (aterosclerosis). Mientras cambios en el flujo de sangre y de la composición de la sangre son factores dominantes de trombosis venosas.

Palabras clave: Dímero D, coagulación, trombosis.

ABSTRACT. D dimer (DD) is the main product of fibrin degradation by plasmin and is generated in the final step in the formation of thrombs. Formed by two adjacent monomers joined by a cross chain link and through the sequential action of three enzymes: thrombin, Factor XIIIa and plasmin. The coagulation is mediated by cellular components and soluble plasma proteins. In response to vascular injury, circulating platelets adhere, aggregate, and provide cell-surface phospholipids for the assembly of enzyme complexes of blood coagulation. The mechanism of activation of coagulation is given by the hemostasis, the primary begins with the activation of the endothelium and the secondary corresponds to the activation of the coagulation cascade. There are 3 causes that contribute to thrombosis: changes in the vessel wall in blood composition, or blood flow (stasis). Thrombosis is mediated by endothelial adhesion molecules (intracellular adhesion molecule, vascular adhesion molecule E-selectin), complement activation, activation of protein kinase mitogen P 38, and nuclear factor B. Causes of thrombotic processes can be inherited or acquired arterial thrombosis is dominated by changes in

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica UMAE HE CMNO IMSS.

** Servicio de Hematología UMAE HE CMNO IMSS.

*** Programa de Doctorado en Inmunología, CUCS, Universidad de Guadalajara.

**** División de Investigación UMAE HE CMNO IMSS.

***** Dirección de Investigación Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Dirección para correspondencia:

Dr. Arnulfo Nava

Av. Juan Palomar y Arias (Antes Yaquis) No. 658. Col. Providencia. Guadalajara, Jal. México C.P. 44670.

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Recibido: 11 de febrero del 2011

Aceptado con modificaciones: 25 de febrero del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/elresidente>

the vessel wall (atherosclerosis). While changes in blood flow and blood composition are key factors of venous thrombosis.

Key words: D. dimer, coagulation, thrombosis.

El dímero-D (DD) es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Los valores de DD plasmáticos, por lo tanto, son un índice de activación de fibrina en la circulación. Se han demostrado niveles circulantes elevados de DD en casos, condiciones clínicas que pueden cursar con trombosis y fibrinólisis, tales como tromboembolismo venoso agudo, embarazo, traumatismo, neoplasias, sepsis, coagulación intravascular diseminada y eventos coronarios agudos.^{1,2}

El DD está formado por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada. Bajo condiciones fisiológicas, se trata de un complejo no covalente con el dominio E de una unidad de fibrina de un filamento adyacente del complejo DD/E. Es formado por la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y plasmina. Primero, la trombina escinde al fibrinógeno produciendo monómeros de fibrina.^{3,4} Segundo, la trombina activa al factor XIII, catalizando la formación de enlaces covalentes entre los dominios D en la fibrina polimerizada. Tercero, la trombina fragmenta al plasminógeno generando la plasmina, la cual escinde las uniones cruzadas de la fibrina, liberando productos de la degradación de la fibrina y exhibiendo el antígeno del DD. El antígeno del DD puede existir tanto sobre los productos de la degradación de la fibrina derivados de la fibrina soluble, antes de la incorporación de un gel de fibrina, como sobre la fibrina trenzada que forma el coágulo degradado por la plasmina.⁵

El fibrinógeno está formado por tres pares de cadenas de polipéptidos llamados α , β y γ . Las seis cadenas están sostenidas entre sí por puentes disulfuro, siendo una de las partes finales de la molécula la región N-Terminal, llamada región N-DSK. La región N-DSK es parte de la estructura nodular llamada dominio E. Las seis cadenas emergen de esta área de la molécula

para formar dos paquetes laterales, conteniendo una cadena de cada polipéptido (α , β y γ). La región terminal C de cada paquete se une para formar 2 nódulos separados llamados dominios D, quedando expuestas las cadenas α , β .⁶

Las pruebas comerciales modernas de dímero-D usan anticuerpos monoclonales que detectan un epítope presente en el factor XIIIa-fragmento dominio D de la fibrina entrecruzada, pero no en productos de la degradación del fibrinógeno o de la fibrina no entrecruzada.⁵ Un análisis cuantitativo de látex el cual alcanza una sensibilidad de > 95% para la detección de enfermedad tromboembólica tiene un valor de corte de 500 $\geq \mu\text{g/L}$.⁷

Coagulación

La hemostasia es un mecanismo fisiológico que mantiene el flujo de sangre dentro de la circulación. La coagulación de la sangre está mediada por los componentes celulares y plasmáticos solubles en proteínas. En respuesta a una lesión vascular, las plaquetas circulantes se adhieren, agregan, y proporcionan los fosfolípidos de la superficie celular para el ensamblaje de complejos enzimáticos de la coagulación sanguínea.⁸

El mecanismo de activación de la coagulación es dado por la hemostasia primaria y secundaria.⁹

1. Hemostasia primaria. Se inicia con la activación del endotelio, se describen dos formas de activación: Daño físico del endotelio con pérdida de la solución de continuidad del mismo exponiendo elementos subendoteliales y por activación del endotelio sin daño físico. La hemostasia primaria se caracteriza principalmente por la agregación plaquetaria e interacción de los componentes tisulares, las proteínas plasmáticas y sus receptores.¹⁰ Despues de presentarse el daño vascular, las plaquetas inician una serie de reacciones (rodamiento, adhesión, secreción) dependientes de elementos relacionados a la activación

endotelial, como son: Colágena, factor von Willebrand, P-selectina, E-selectina e integrinas, entre otros.¹¹ La plaqueta sufre cambios morfológicos, como el aumento de su superficie, expone receptores y previo a la etapa de secreción se genera una unión más estable con el endotelio mediado por integrinas.¹² En la etapa de secreción, la plaqueta libera tromboxano A2, ADP, calcio y serotonina contenidos en sus gránulos; se inicia la agregación y reclutamiento de mayor número de plaquetas, además de la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos.¹⁰ Otro producto de los gránulos α (tipos de gránulos que predomina en las plaquetas) es la fibronectina, la cual se secreta después de la estimulación plaquetaria por la trombina o el colágeno; aunque no se conoce con claridad su función, se sabe que facilita la unión entre las plaquetas y diversas proteínas.

La trombospondina es una proteína parecida a la lectina, constituye el 20-30% de las secreciones plaquetarias después de su activación, interactúa sobre el fibrinógeno y se une a receptores de la membrana de las plaquetas para efectuar una estabilización de la agregación plaquetaria.^{6,13}

2. Hemostasia secundaria. Corresponde a la activación de la cascada de la coagulación. Los factores de la coagulación son proteínas presentes en la sangre que participan y forman parte del coágulo sanguíneo. Se conocen hasta el momento 12, nombrados con números romanos, en orden a su descubrimiento y son: I fibrinógeno, II trombina, III factor tisular, IV calcio, V pro-acelerina, VI pro convertina, VII antihemofílico, VIII componente tromboplastínico del plasma o factor de Chrisman, IX factor de Stuart-Power, X Antecedente tromboplastínico del plasma, XI Factor Hageman, XII factor estabilizador de la fibrina. De éstos existen factores dependientes de la vitamina K como son el factor II, VII, IX, X.¹⁴

El sistema de coagulación se activa mediante la vía extrínseca y la vía intrínseca; el producto final de ésta es la formación de fibrina.

La vía extrínseca se activa mediante el complejo factor tisular + factor VII + calcio. El fac-

tor tisular se expone a la circulación posterior al daño o estimulación del endotelio;^{15,16} se encuentra contenido en gránulos dentro de la célula endotelial y normalmente no está en contacto con el flujo sanguíneo. Al ser expresado el factor tisular en la membrana endotelial, éste activa al factor VII, formando factor VIIa. El complejo FVIIa-FT actúa sobre el factor IX y el factor X y son convertidos a sus formas enzimáticas FIXa y Fxa; estos factores activados actúan sobre la protrombina para generar trombina; además servirán como amplificadores para la activación del FIX.^{10,17}

La vía común inicia con la formación de la enzima activa del factor X (FXa), el FXa y el FVa se unen a las plaquetas activadas para formar el complejo protrombinasa, que forma trombina a partir de la protrombina. El FV circulante se activa directamente por el FXa, pero la mayoría de su activación es ocasionada por la primera trombina generada durante el proceso de coagulación, el cual también funciona como activador del factor VIII (en la vía intrínseca), que posteriormente servirá como un cofactor importante junto con el FIXa para la activación del FX.^{10,17}

La activación de la protrombina continúa después de la formación de la fibrina, ocasionando que la trombina siga formándose después de la generación del producto final. Esta trombina es importante para la activación del factor FXIII y de los inhibidores de la fibrinólisis. La importancia del FXIII es la estabilización del tapón de fibrina, el cual cataliza las uniones covalentes del fibrinógeno.^{10,18}

La vía intrínseca es una vía alternativa de la coagulación e inicia con la activación del factor XII, la presencia de la precalicreína, cininógeno AMP y el factor XI, que resultan en la formación del FXIa, que más tarde activará al factor IX y formará un complejo junto con el FVIII, que se encuentra en la circulación unido al factor von Willebrand, siendo liberado por mediadores de trombina, formando FVIIIa.¹⁰ Este complejo, por último, activa el factor X, incorporándose a la vía común y así completar la formación de monómeros de fibrina.¹⁸ Se describe actualmente un modelo celular de la coagulación en el que se

muestra que la formación de fibrina no es exclusivamente lineal, y resaltan tres fases:

- 1) La fase de **iniciación**, en el que el grado bajo de producción de trombina causa la activación de plaquetas y la formación de red de fibrina. Dependientes de la concentración del complejo FT-VIIa y de su inhibidor.
- 2) La fase de **propagación**, en la que ocurre la mayor parte de la producción de trombina.
- 3) Fase de **terminación**, en la que se inhibe la activación de la protrombina y se inactiva la trombina libre.¹⁵

Como ya se mencionó con anterioridad, para que haya equilibrio en la formación del coágulo es importante que existan activadores que favorezcan su formación, pero también se requiere que actúen inhibidores para mantener un buen flujo sanguíneo.

El sistema fibrinolítico está mediado principalmente por la plasmina; su principal función es la proteólisis de la fibrina, limitando así la formación del trombo y la degradación de la placa. Otros componentes de este sistema son: El plasminógeno (precursor inactivo de la plasmina), activadores del plasminógeno y los inhibidores de los activadores del plasminógeno como el PAI-1, la antiplasmina α_2 y el TAFI. El sistema se activa con la unión del plasminógeno a la fibrina, seguida de la liberación de activadores del plasminógeno en respuesta a la trombina al daño venoso. Este proceso de la fibrinólisis, genera el dímero-D.¹⁸

Los anticoagulantes naturales son proteínas elaboradas en el hígado, como la antitrombina III, proteína C y S e inhibidor del factor tisular. Este último, es una lipoproteína que regula el inicio de la coagulación, al formar un complejo cuaternario con el factor tisular y el factor VIIa y Xa. Además, la antitrombina III inhibe la actividad de las proteasas como el factor Xa, IXa, XIa, XIIa y en poca proporción a la trombina; las proteínas C y S (vitamina K dependientes) activadas por la trombina y por los receptores de proteína C (recientemente descrita), se encargan de inhibir las funciones de los FVIIIa y FVa; y

por último la plasmina que sirve como lisis en las uniones de fibrina.^{10,11,16,17}

Enfermedad trombótica

Normalmente, el proceso de coagulación está bajo control por varios inhibidores que limitan la formación del coágulo cerca del daño de la pared del vaso; esto abole la propagación del trombo. Este balance delicado es interrumpido cada vez que aumenta la actividad de los procoagulantes de uno de los factores de la coagulación o decrece la de uno de los anticoagulantes naturales.¹⁹

La coagulación de la sangre está mediada por componentes celulares y proteínas solubles en el plasma. En respuesta a una lesión vascular, las plaquetas circulantes se adhieren, agregan y proporcionan los fosfolípidos de la superficie celular para el ensamblaje de complejos enzimáticos y coagulación de la sangre.¹⁷

Virchow postuló 3 causas que contribuyen a la trombosis: cambios en la pared del vaso, en la composición de la sangre o en el flujo de la sangre (estasis). La trombosis arterial es dominada por cambios en la pared del vaso (aterosclerosis), mientras otros cambios en el flujo de sangre y de la composición de la sangre son factores dominantes de trombosis venosa.²⁰

La trombosis es mediada por moléculas de adhesión endotelial (molécula de adhesión intracelular, molécula de adhesión vascular y E selectina), activación del complemento, activación de la proteína quinasa del mitogen P 38, y factor nuclear B.²¹

La trombosis arterial resulta del daño de la pared vascular secundaria a procesos como aterosclerosis o hiperhomocisteinemia. En condiciones de flujo rápido, turbulencia o hiperviscosidad se forma el trombo, iniciando con adhesión plaquetaria sobre una superficie vascular anormal y la formación de un nido de plaquetas y fibrina, eritrocitos y leucocitos (trombo blanco); este proceso aumenta por el reclutamiento plaquetario mediante liberación de tromboxano A2. Esto ocasiona oclusión arterial con isquemia e infarto tisular. Cambios locales del flujo y daño de la pared vascular en particular son los elementos principales fisiopatológicos.^{22,23}

En la trombosis venosa, la pared vascular es normal y los factores extrínsecos son más importantes en su fisiopatología, como sucede en el embarazo o por el uso de anticonceptivos orales. El trombo venoso se presenta en condiciones de flujo lento, o estancamiento, está compuesto de fibrina y eritrocitos; constituye una masa friable (trombo rojo) que ocasiona oclusión venosa, pero su principal problema es la embolización. En un primer episodio de trombosis venosa, la preexistencia de la composición de la sangre es particularmente importante, donde factores congénitos y adquiridos de hipercoagulabilidad como la mutación del factor V y los anticonceptivos orales, respectivamente, actúan en conjunto para acelerar la coagulación; además se ha identificado que los antecedentes familiares son indicador de riesgo para el primer episodio de trombosis venosa, independientemente de otros factores de riesgo identificados.²²⁻²⁴

La trombofilia es la tendencia a desarrollar tromboembolia y puede ser genéticamente determinada o adquirida.²²

Hay pacientes que presentan trombosis idiopáticas a temprana edad y además tienen episodios recurrentes de trombosis, o tienen historia familiar positiva de estados de hipercoagulabilidad congénita, incluyendo deficiencia hereditaria de antitrombina III, proteína C o proteína S mutación en gen del factor V, o mutación en el gen de la protrombina.⁹ La mutación de protrombina G2O21OA incrementa el riesgo de trombosis de la extremidad inferior, trombosis de la vena porta y la trombosis cerebral venosa.²⁵

Las causas de los procesos trombóticos pueden ser hereditarias o adquiridas, y en general estas alteraciones se pueden explicar mediante la tríada de Virchow.²⁶

Es importante su estudio, ya que las patologías de arterias periféricas manifestadas como aterosclerosis afectan aproximadamente a un 18% de las personas entre 55 a 74 años de edad.²⁷

Factores hereditarios. La mutación en el gen del factor V (Factor V Leiden) causa resistencia a la proteína C activada, presente en un 20-40% de los casos con un evento trombótico. La mutación del gen G2O21OA de la protrombi-

na en un 6.8%. En estos casos hay un aumento de protrombina, sin alterar su funcionalidad. Se han descrito deficiencias de anticoagulantes naturales en un 1-3% (deficiencia de la proteína C, proteína S y de la antitrombina III).^{10,28,29}

En general, la deficiencia congénita de la antitrombina III y las proteínas C y S se asocian a un riesgo mayor de presentar trombosis venosa profunda.

En cambio, la mutación de los receptores de la antitrombina para la heparina es un riesgo para la trombosis arterial y venosa. El riesgo para presentar trombosis en piernas y cerebro está dado por el factor V Leiden y la mutación de la protrombina G2O21OA, además de aumentar el riesgo de isquemia al miocardio en pacientes jóvenes fumadores.¹⁷

Factores adquiridos

Se pueden distinguir dependiendo de los factores que engloban la tríada de Virchow en: Estasis del flujo sanguíneo como: obesidad, cáncer (Sx. de Troussseau),³⁰ embarazo, insuficiencia cardiaca congestiva e inmovilización, y pérdida de la integridad vascular, como en un trauma, cirugía o presencia de catéter, además de ser persona de edad avanzada, y por la presencia de enfermedad autoinmune y metabólicos.^{10,11,28} De los padecimientos autoinmunes, los más importantes son la presencia de Sx antifosfolípido que pueden ser primario o secundario o lupus eritematoso generalizado.^{17,31}

Tromboembolismo venoso

El tromboembolismo venoso (TEV) es un significante problema de salud con un estimado en EUA de 900,000 casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) por año con un aproximado de 300,000 defunciones.³²

El reconocimiento de la presencia de TEV es todo un reto debido a que ni sus signos o síntomas asociados con TVP y EP son sensibles o específicos para el diagnóstico. Tanto la clínica como las pruebas de dímero-D han sido empleadas para aclarar la toma de decisiones requeridas en casos de sospecha de TV.²

La embolia pulmonar aguda es una emergencia cardiovascular con una morbimortalidad elevada; aproximadamente, el 70% de los casos son causados por trombosis en pelvis o piernas. TVP y PE son presentaciones diferentes del mismo evento subyacente fisiopatológico; el valor predictivo negativo es muy elevado, lo que significa que la TP es poco probable con un nivel de antígeno dímero-D por debajo del umbral de prueba. La prueba de ELISA tiene una sensibilidad > 95% y una especificidad alrededor de 40%. En comparación con el látex (sensibilidad de 80-85%) y sangre entera (sensibilidad ~ 87%) en prueba de aglutinación. El diagnóstico adicional y anticoagulación puede ser omitido para los pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia si en un ensayo altamente sensible se obtiene un resultado negativo, ya que la probabilidad de EP es lo suficientemente baja (< 1%). Mientras en los pacientes con probable EP con DD negativo es todavía ~10%. Por lo tanto, un resultado negativo de una prueba sensible de DD es útil para excluir TVP y EP. En los pacientes con EP, la concentración de DD es un factor predictivo independiente asociado a todas las causas de la muerte y EP. DD > 5,000 ng/mL se presenta en aproximadamente uno de cada 5 pacientes y se asocia con un riesgo 2.9 veces mayor de mortalidad global. Un resultado positivo, sin embargo, sólo indica la necesidad de seguir con más estudios diagnósticos.³³⁻³⁶

Trombosis arterial

La trombosis es una de las principales complicaciones agudas de la enfermedad arterial periférica (EAP) y se manifiesta generalmente por oclusión de arterias más grandes que pueden dar lugar a un infarto de miocardio (IM), accidente vascular cerebral, periférico o eventos isquémicos en otros sitios.

La enfermedad coronaria es la causa principal de muerte en hombres y mujeres en los Estados Unidos; cada año, las lesiones ateroscleróticas en el sistema coronario arterial están sujetas a fuerzas mecánicas y hemodinámicas que pueden provocar la interrupción de las placas ateroscleróticas y formación de trombos; tras la rotura de la placa, es el gatillo para la oclusión brusca de arteria coronaria. Los niveles elevados de D-dímero se asociaron con mayor riesgo, a corto plazo, con enfermedades cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa en las personas con EAP.³⁷

La utilidad clínica de la medición de dímero-D en varios escenarios clínicos puede inducir a un médico para medir o controlar los niveles de dímero-D. En general, la prueba del dímero-D puede utilizarse para determinar en qué medida la formación de fibrina se ha iniciado o para saber si hay algún cambio en este proceso o en el curso de un tratamiento específico o en el proceso de alguna enfermedad.³⁸

Las plaquetas participan en la formación de trombos arteriales durante las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis. Las pruebas recientes, sin embargo, ponen de relieve el importante papel de las plaquetas en la integración de trombosis y respuestas inflamatorias en la iniciación, progresión y complicaciones de la aterosclerosis; proporcionan una potente fuente de mediadores inflamatorios y trombóticos involucrados en los procesos de aterosclerosis.

Trombogénicos y factores inflamatorios se han implicado en la patogénesis de eventos cardiovasculares agudos. Los niveles elevados de dímero-D pueden reflejar el grado de formación de fibrina en curso y la degradación asociada a placas ateroscleróticas inestables.

El hígado sintetiza rápidamente marcadores séricos de la inflamación, la proteína amiloide A y C reactiva-(PCR) en respuesta a estímulos inflamatorios elevados o aumento de los niveles de estos biomarcadores pueden indicar alto riesgo de trombosis arterial aguda. Se estudiaron las asociaciones entre los niveles elevados de dímero-D, PCR y amiloide A sérico y la mortalidad a corto plazo en comparación con la mortalidad a largo plazo en pacientes con EAP. También asociaciones estudiadas del aumento de estos marcadores con muerte durante el año después de la medición. Las personas con EAP han incrementado los niveles de mortalidad y presentan elevación de estos biomarcadores en comparación con personas sin EAP.³⁹

Trombosis cerebral

El accidente cerebral vascular ocupa el segundo lugar después de la cardiopatía isquémica como causa de *lost disability-adjusted life-years in high-income countries* y como causa de muerte en todo el mundo. La incidencia de accidente cerebrovascular varía según los países y aumenta exponencialmente con la edad. Alrededor de 80% son causados por isquemia cerebral focal debido a oclusión arterial y 20% son hemorrágicos.⁴⁰

La trombosis de las venas y senos cerebrales es una enfermedad cerebrovascular distinta que, a diferencia de la mayoría de los accidentes cerebrovasculares arteriales, afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes y niños. Los síntomas y el curso clínico son muy variables. La incidencia anual estimada es de 3 a 4 casos por millón de habitantes y un máximo de 7 casos por mi-

llón en niños; alrededor del 75% de los pacientes adultos son mujeres.⁴¹

En el 2004 se propuso al DD como marcador diagnóstico para la trombosis cerebral, debido a la utilidad que ha mostrado en la TVP; en ese estudio se encontró un 95% de sensibilidad y un valor negativo de 99.6% en favor de no padecer trombosis cerebral del seno cuando los valores de dímero-D fueron normales. Sin embargo, en una revisión sistemática realizada en 2009 por Haapaniemi y Tatlisumak se advierte sobre una utilidad limitada para pacientes con trombosis venosa cerebral.^{42,43}

Sin embargo, Dong-Wha Kang, en un estudio, muestra que niveles elevados de dímero en la ventana de 24 horas después del evento vascular isquémico agudo se asocian con temprana recurrencia de infartos silenciosos cerebrales, independientemente de otra clínica, imagen o laboratorio variable.⁷

Bibliografía

- Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. Ann Emerg Med 2009; 53(5): 633-8. E Pub 2009 Feb 7. PubMed PMID: 19201061.
- Hargett CW, Tapson VF. Clinical probability and D-dimer testing: how should we use them in clinical practice? Semin Respir Crit Care Med 2008; 29(1): 15-24. Review. PubMed PMID: 18302083.
- Walker JB, Nesheim ME. The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. J Biol Chem 1999; 274(8): 5201-12. PubMed PMID: 9988770.
- Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost 2001; 27(6): 657-66. Review. PubMed PMID: 11740689.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood 2009; 113(13): 2878-87. Epub 2008 Nov 13. Review. PubMed PMID: 19008457.
- Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E et al. Williams Hematology. 8^{va} edición. McGraw-Hill. 2010.
- Kang DW, Yoo SH, Chun S, Kwon KY, Kwon SU, Koh JY, Kim JS. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. Stroke 2009; 40(5): 1653-8. Epub 2009 Mar 5. PubMed PMID: 19265045.
- Rosenberg RD. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states: clinical utility of activation peptide assays in predicting thrombotic events in different clinical populations. Thromb Haemost 2001; 86(1): 41-50. Review. PubMed PMID: 11487031.
- Aird WC. Coagulation. Crit Care Med 2005; 33(12 Suppl): S485-7. Review. PubMed PMID: 16340429.
- Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anti-coagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med 2005; 257(3): 209-23. Review. PubMed PMID: 15715678.
- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules--Part II: Blood vessels and blood cells. N Engl J Med. 1996; 335(1): 43-5. Review. PubMed PMID: 8637541.
- Ware JA, Heistad DD. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Platelet-endothelium interactions. N Engl J Med. 1993; 328(9): 628-35. Review. PubMed PMID: 8429855.
- Greer J, Foerster J, Rodger G et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott Williams and Wilkins. 12ma. edición. 2009: 1.
- Izaguirre AR. [The centennial of blood coagulation doctrine]. Arch Cardiol Mex 2005; 75 (Suppl 3): S3-118-29. Spanish. PubMed PMID: 16366177.
- Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. The tissue factor requirement in blood coagulation. J Biol Chem 2005; 280(52): 42887-96. Epub 2005 Oct 7. PubMed PMID: 16215234; PubMed Central PMCID: PMC1369052.
- Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005; 353(10): 1028-40. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Dec 29;353(26):2827. PubMed PMID: 16148288.
- Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. N Engl J Med 1999; 340(20): 1555-64. Review. PubMed PMID: 10332019.
- Bauer KA. Selective inhibition of coagulation factors: advances in antithrombotic therapy. Semin Thromb Hemost 2002; 28 (Suppl 2): 15-24. Review. PubMed PMID: 12073176.

19. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med* 2010; 38(2 Suppl): S3-9. Review. PubMed PMID: 20083911.
20. Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. *Retina*. 2009; 29(1): 1-7. Review. PubMed PMID: 19050668.
21. Farmer-Boatwright MK, Roubey RA. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(3): 321-5. Review. PubMed PMID: 19228605.
22. Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, González-Ojeda A, Nava A. Thrombophilia, autoimmunity, and perioperative thromboprophylaxis. *Cir Cir* 2007; 75(4): 313-21. Review. Spanish. PubMed PMID: 18053365.
23. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J* 2004; 2(1): 12. PubMed PMID: 15574198; PubMed Central PMCID: PMC538274.
24. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 610-5. PubMed PMID: 19307525.
25. Lussana F, Dentali F, Aggeno W, Kamphuisen PW. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33(6): 582-7. Review. PubMed PMID: 17768690.
26. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344(16): 1222-31. Review. PubMed PMID: 11309638.
27. Mangiafico RA, Sarnataro F, Mangiafico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: relation to C-reactive protein and D-dimer levels. *Age Ageing* 2006; 35(1): 60-5. PubMed PMID: 16364935.
28. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg*. 2005; 39(2): 123-33. Review. PubMed PMID: 15806273.
29. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): 216-29. Epub 2003 Nov 13. Review. PubMed PMID: 14615395.
30. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(2): 109-11. PubMed PMID: 12853582.
31. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(10): 752-63. Review. PubMed PMID: 11882732.
32. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): 387-91. Review. PubMed PMID: 18296594.
33. Schellhaass A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(34-35): 589-95. Epub 2010 Aug 30. PubMed PMID: 20838451; PubMed Central PMCID: PMC2936787.
34. McRae S. Pulmonary embolism. *Aust Fam Physician* 2010; 39(6): 462-6. Review. PubMed PMID: 20628658.
35. Ho WK. Deep vein thrombosis--risks and diagnosis. *Aust Fam Physician* 2010; 39(6): 468-74. Review. PubMed PMID: 20628659.
36. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutiérrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, Tiberio G; RIETE Investigators. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med* 2007; 35(8): 1937-41. PubMed PMID: 17581488.
37. Mota AP, de Castro Santos ME, Lima e Silva FC, de Carvalho Schachnik NC, de Oliveira Sousa M, das Graças Carvalho M. Hypercoagulability markers in patients with peripheral arterial disease: association to ankle-brachial index. *Angiology* 2009; 60(5): 529-35. Epub 2008 Nov 17. PubMed PMID: 19015166.
38. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878-87. Epub 2008 Nov 13. Review. PubMed PMID: 19008457.
39. Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Pearce WH, Greenland P, Green D, Tan J, Garside DB, Guralnik J, Ridker PM, Rifai N, McDermott MM. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2008; 148(2): 85-93. PubMed PMID: 18195333; PubMed Central PMCID: PMC2653260.
40. van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 572-9. Review. PubMed PMID: 17687132.
41. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352(17): 1791-8. Review. PubMed PMID: 15858188.
42. Guenther G, Arauz A. [Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update.]. *Neurologia* 2010 [Epub ahead of print] Spanish. PubMed PMID: 21163216.
43. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, Milkereit E, Willmes K, Schiefer J. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004; 35(12): 2820-5. Epub 2004. PubMed PMID: 15514174.