

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Dímero D: papel en patología trombotica

Yubia María López-Salvio,^{*,**} Leidy Johanna Herrera-Rodríguez,^{*,**}
 Sandra Guzmán-Silahu,^{***} Arnulfo Hernán Nava-Zavala,^{***,+}
 Benjamín Rubio-Jurado^{*,**,++}

RESUMEN. El dímero D (DD) es el producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Actualmente se considera la prueba de DD como escrutinio convencional de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la tromboembolia pulmonar (TP). Las causas de los procesos tromboticos pueden ser hereditarias o adquiridas. En el grupo de causas hereditarias se encuentran mutaciones de los factores de la coagulación (mutación G1691a del factor V [FV Leiden], mutación del gen G20210A de la protrombina) y deficiencia de anticoagulantes naturales (proteína C, S y de la antitrombina III). Los factores adquiridos son principalmente las enfermedades autoinmunes, cáncer, obesidad, embarazo, cirugías, entre otros. En los últimos años se ha descrito la activación de la cascada de la coagulación y fibrinólisis detectables por la presencia de DD positivos en otras enfermedades que no son TVP y TE, algunos ejemplos son: disección de la aorta, infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, esterilidad, embarazo, enfermedades metabólicas, entre otras. Con lo anterior es posible concluir que el DD es una prueba estándar en TVP y TE y puede ser un predictor de actividad biológica de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis en algunas enfermedades. Estas enfermedades pueden agruparse en procesos inflamatorios, autoinmunidad y daño vascular. Por otra parte, el DD puede ser un auxiliar en la toma de decisiones sobre la trombo profilaxis y el tiempo de tratamiento antitrombótico en estas enfermedades.

Palabras clave: Dímero D, trombosis, trombofilia, trombosis venosa profunda.

ABSTRACT. D-dimer is the final product of the fibrin degradation which is used as an indicator of plasma coagulation and fibrinolytic system. Currently D dimer testing is considered as a conventional scrutiny of deep vein thrombosis and the pulmonary embolism. The causes of thrombotic process can be inherited or acquired. In the inherited group we can found clotting factor mutation (factor V Leiden G1691a mutation), prothrombin gen 20210A mutation and endogenous anticoagulant deficiency (protein C, S and antithrombin III). Among the acquired factors is mainly the presence of autoimmune, cancer and obesity diseases, pregnant and surgery. In recent years there has described the activation of the coagulation cascade and the fibrinolysis detectable by the presence of positive D dimer in others pathologies different than deep vein thrombosis and thromboembolism,

* Departamento Clínico de Hematología, UMAE, HE, Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), IMSS.

** Programa de Especialización en Hematología, CUCS, Universidad de Guadalajara. Programa Nacional de Postgrados de Calidad, CONACyT.

*** Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, HE, CMNO, IMSS.

+ Programa Internacional de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara.

++ Consulting and Research Division, Universidad de Monterrey.

Correspondencia:

Benjamín Rubio-Jurado MD, PhD

Departamento de Hematología UMAE, HE, CMNO, IMSS.

Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia, CP. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Tel: (+52 33) 3668-3000, ext. 31439

E-mail: rubio@oncologia.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 14 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

for example: aortic dissection, ischemic heart disease, stroke, infertility, pregnancy, metabolic diseases, and others. By the foregoing it can be concluded that the D dimer is a standard test for deep vein thrombosis and thromboembolism and it can be a predictor of biological activity of coagulation and fibrinolysis systems in some diseases. These diseases can be grouped into inflammatory processes, autoimmunity and vascular damage; D dimer can also be an auxiliary in the take decision on thromboprophylaxis and time of antithrombotic therapy in these diseases.

Key words: D-dimer, thrombosis, thrombophilia, deep vein thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El dímero D es el producto de la degradación de fibrina (componente principal del trombo) por la plasmina, (enzima fibrinolítica). El fibrinógeno se convierte en fibrina por acción enzimática de la trombina, la cual se une a los fibrinopéptidos A y B, dando como resultado la dimerización de los dominios D. La fibrina es el producto final de la cascada de la coagulación. Posteriormente se produce la unión de la terminación C con el factor XIII y la red de fibrina insoluble. En la degradación de la fibrina interviene la plasmina, ésta proteoliza sus uniones y genera dímeros D y fragmento E.¹ Por lo tanto, la presencia del dímero D indica la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.^{1,2}

Para entender mejor la formación del dímero D es fundamental conocer la estructura del fibrinógeno, la cual está compuesta por tres pares de cadenas de polipéptidos llamados $\alpha\alpha$, $\beta\beta$ y γ . Las seis cadenas están sostenidas entre sí por puentes disulfuro, la región N-terminal, llamada región N-DSK, es una de las partes finales de la molécula. 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 que contienen una cadena de cada polipéptido ($\alpha\alpha$, $\beta\beta$ y γ). La región terminal C de cada paquete se une para formar dos nódulos separados llamados dominios D, quedando expuestas las cadenas α y β .³

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN Y LA GENERACIÓN DE DÍMERO D

Dentro de los vasos sanguíneos la homeostasis se mantiene gracias al equilibrio de elemen-

tos proteínicos y celulares procoagulantes y anticoagulantes, lo que determina una óptima irrigación sanguínea en órganos y sistemas. La hemostasia primaria y secundaria establecen el mecanismo de activación de la coagulación.⁴

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.⁵ Después de presentarse el daño vascular, las plaquetas inician una serie de reacciones (rodamiento, adhesión, secreción) dependientes de elementos relacionados con la activación endotelial como colágena, factor von Willebrand, P-selectina, E-selectina e integrinas, entre otros.⁶ La plaqueta sufre cambios morfológicos como el aumento de su superficie, expone receptores y previo a la etapa de secreción se produce una unión más estable con el endotelio mediado por integrinas.⁷ 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 así como la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos.⁴ Otro de los productos de los gránulos α (tipos de gránulos que predominan en las plaquetas) es la fibronectina, la cual se secreta después de la estimulación plaquetaria por la trombina o el colágeno, aunque su función no se conoce con claridad, se sabe que facilita la unión entre las plaquetas y diversas proteínas.

La trombospondina es una proteína parecida a la lectina, constituye 20-30% de las secre-

ciones plaquetarias después de su activación, interactúa en el fibrinógeno y se une a receptores de la membrana de las plaquetas para efectuar una estabilización de la agregación plaquetaria.^{3,8}

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: I fibrinógeno, II trombina, III factor tisular, IV calcio, V proacelerina, VII proconvertina, VIII antihemofílico, IX componente tromboplastínico del plasma o factor de Christmas, X factor de Stuart-Power, XI antecedente tromboplastínico del plasma, XII factor Hageman y XIII factor estabilizador de la fibrina. De éstos existen factores dependientes de la vitamina K como el factor II, VII, IX y X.⁹

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

La vía extrínseca se activa mediante el complejo factor tisular + factor VII + calcio. El factor tisular se expone a la circulación posterior al daño o estimulación del endotelio,^{10,11} está contenido en los gránulos dentro de la célula endotelial y normalmente no está en contacto con el flujo sanguíneo. Al expresarse el factor tisular en la membrana endotelial, activa el factor VII, formando factor VIIa. El complejo FVIIa-FT actúa en el factor IX y el factor X y se convierten en sus formas enzimáticas FIXa y FXa, estos factores activados actúan en la protrombina para generar trombina, además servirán como amplificadores para la activación del FIX.^{4,12}

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 mayor parte de su activación es producida por la primera trombina generada durante el proceso de coagulación, la cual también funciona como activador del factor VIII (en la vía intrín-

seca) que posteriormente servirá como cofactor importante junto con el FIXa para la activación del FX.^{4,12}

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 fundamental para la activación del factor FXIII y de los inhibidores de la fibrinólisis. La importancia del FXIII radica en la estabilización del tapón de fibrina, el cual cataliza las uniones covalentes del fibrinógeno.^{4,11}

La vía intrínseca es una vía alternativa de la coagulación, inicia con la activación del factor XII, la presencia de la precalicreína, el cininógeno AMP y el factor XI que resultan en la formación del FXIa, que más tarde activará el 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 para formar FVIIIa.⁴ Este complejo por último activa el factor X, incorporándose a la vía común y así completa la formación de monómeros de fibrina.¹³ Se describe actualmente un modelo celular de la coagulación que muestra que la formación de fibrina no es exclusivamente lineal y resaltan tres fases:

- 1) **Iniciación:** en la que el bajo grado de producción de trombina genera la activación de plaquetas y la formación de red de fibrina, dependientes de la concentración del complejo FT-VIIa y de su inhibidor.
- 2) **Propagación:** en ella ocurre la mayor parte de la producción de trombina.
- 3) **Terminación:** en ésta se inhibe la activación de la protrombina y se inactiva la trombina libre.¹⁰

Inhibidores para mantener un buen flujo sanguíneo

El sistema fibrinolítico está mediado principalmente por la plasmina, su función principal 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), los 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.¹³

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 los factores VIIa y Xa. Por otra parte, la antitrombina III inhibe la actividad de las proteasas como los factores Xa, IXa, XIa, XIIa y en baja proporción a la trombina; las proteínas C y S (vitamina K dependiente) 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.^{4,5,11,12}

FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD TROMBÓTICA

Las causas de los procesos trombóticos pueden ser hereditarias o adquiridas, estas alteraciones en general pueden explicarse mediante la triada de Virchow: disminución del flujo sanguíneo, daño vascular y estado de hipercoagulabilidad.¹⁴ Es importante su estudio, ya que las patologías de arterias periféricas manifestadas como aterosclerosis afectan aproximadamente 18% de las personas entre 55 y 74 años de edad.¹⁵

Factores hereditarios. La mutación en el gen del factor V (factor V Leiden) causa resistencia a la proteína C activada, presente en 20-40% de los casos con un evento trombótico; y la mutación del gen G20210A de la protrombina en 6.8%, en estos casos hay un aumento de protrombina sin que se altere su funcionalidad. Se han descrito deficiencias de anticoagulantes

naturales en 1-3% (deficiencia de la proteína C, de la proteína S y de la antitrombina III).^{4,16,17}

La deficiencia congénita de la antitrombina III y de las proteínas C y S por lo regular se asocia a un riesgo mayor de sufrir trombosis venosa profunda. A diferencia de la mutación de los receptores de la antitrombina para la heparina representa un riesgo de trombosis arterial y venosa. El riesgo de sufrir trombosis en piernas y cerebro se debe al factor V Leiden y a la mutación de la protrombina G20210A, por otra parte en pacientes jóvenes fumadores aumenta el riesgo de isquemia al miocardio.¹²

Factores adquiridos. Pueden distinguirse dependiendo de los factores que engloban la triada de Virchow en estasis del flujo sanguíneo como obesidad, cáncer (Sx. de Trousseau),¹⁸ embarazo, insuficiencia cardíaca congestiva, inmovilización y pérdida de la integridad vascular como en un trauma, cirugía o presencia de catéter, además de edad avanzada, enfermedades autoinmunes y metabólicas.^{4,5,16} Los padecimientos autoinmunes más importantes son la presencia de Sx. antifosfolípido que puede ser primario o secundario y de lupus eritematoso generalizado.^{12,19}

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La trombosis venosa afecta anualmente 1 de 1,000 personas, con mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada. Se le considera en la actualidad una enfermedad multigenética y multifactorial.⁴ De los pacientes que muestran síntomas sugestivos de trombosis venosa profunda, sólo 30% verdaderamente la presentan, en cambio si a los síntomas se les agrega un estudio diagnóstico, el porcentaje de sensibilidad aumentará a 75%.²

Existe mayor posibilidad de desarrollar trombosis venosa profunda en personas con historial de tromboembolismo recurrente o tratamiento a largo plazo para la enfermedad, aparte de antecedentes familiares de trombosis venosa o si han presentado múltiples abortos. Ya se ha mencionado con anterioridad que existe influencia conjunta entre factores genéticos y adqui-

ridos en el desarrollo de trombosis, las causas genéticas más comunes son la mutación G1691a del gen factor V Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina y la mutación del gen metilentetrahidrofolato reductasa.^{12,20}

La trombosis venosa profunda no tratada puede desencadenar embolismo pulmonar fatal, por lo que es importante realizar el diagnóstico oportunamente e iniciar su tratamiento adecuado.²¹⁻²³

Para hacer el diagnóstico es importante la toma de varios métodos de imagenología, por ejemplo el ultrasonograma de la vena femoral y poplítea, que es de mayor elección que la venografía por ser un método menos invasivo, amén de una alta sensibilidad de más de 89% para detectar trombosis venosa profunda.²⁴

Si al inicio del ultrasonograma hay anormalidades, se diagnostica trombosis venosa en más de 90%; si los hallazgos son normales, el tratamiento con anticoagulantes debe suspenderse y el examen debe hacerse de nuevo siete días después. En 2% de los pacientes con resultados negativos se detectan anormalidades en un examen seriado.²⁴

Aparte de los métodos de imagenología ya mencionados, pueden utilizarse mediciones serológicas, la más importante de éstas es la detección del DD, la cual no es específica para esta patología, pero tiene valores negativos predictivos que nos ayudan a descartar la enfermedad. Un estudio comprobó que el uso del dímero D con sospecha de trombosis venosa profunda es más económico, ya que al arrojar resultados negativos evita la realización de ultrasonografías repetitivas.²¹

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

No se conoce la incidencia exacta del embolismo pulmonar, pero se estima que aproximadamente 600,000 episodios al año ocurren en Estados Unidos y entre 100,000 y 200,000 muertes.²⁵

La tromboembolia pulmonar es ocasionada por el desplazamiento de trombos formados en venas profundas de miembros pélvicos inferiores, pelvis o brazos que se desplazan y se alojan

en las arterias pulmonares provocando elevación de la resistencia pulmonar, en consecuencia el espacio alveolar desaparece y se distribuye el flujo sanguíneo con deterioro en el cambio de gases. La broncoconstricción se refleja, la resistencia de la vía aérea aumenta y el edema pulmonar disminuye la estructura funcional de este órgano. Además de las alteraciones pulmonares se presentan cambios en el corazón con crecimiento del ventrículo derecho en la postcarga, con dilatación, disfunción e isquemia en el ventrículo derecho.²⁶

En general, debe considerarse la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar como una misma enfermedad.

Los factores de riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar por lo regular se deben a la clásica tríada de Virchow, así como al tabaquismo crónico, elevada presión arterial, embarazo, consumo de anticonceptivos, terapia hormonal, procesos quirúrgicos y cáncer.²⁷ Debe hacerse énfasis en que no existe relación entre TEP y niveles altos de colesterol o diabetes.²⁶ La forma en que la presencia de cáncer provoca trombosis es muy compleja e inicia cuando los monocitos o el linaje de macrófagos interactúan con las células cancerígenas ocasionando la liberación del factor de necrosis tumoral IL-1 e IL6, lo que produce daño endotelial, activación plaquetaria, factor XII y factor X.²⁸

Para establecer el diagnóstico debe realizarse un minucioso examen físico y un historial que revelen la existencia de trombosis venosa familiar, factores de riesgo e influencia hormonal, todo esto es de suma importancia, ya que llegar al diagnóstico de esta patología representa gran dificultad. El diagnóstico diferencial debe hacerse con neumonía o bronquitis, asma, infarto al miocardio, edema pulmonar, entre otros.²⁶

La disnea y la taquipnea son los síntomas y signos que se observan con más frecuencia, aunque en embolismo masivo pulmonar la disnea, el síncope o cianosis son datos de mayor relevancia. La detección de dolor pleurítico, tos o hemoptisis normalmente indica un pequeño embolismo cerca de la pleura.

El examen clínico puede arrojar datos de disfunción del ventrículo derecho con distensión venosa en cuello, elevación parasternal izquierdo y murmullo sistólico en el borde inferior izquierdo que aumenta de intensidad durante la inspiración.²⁶

La toma de electrocardiograma y la radiología de tórax muestran también datos de importancia para el diagnóstico. El electrocardiograma puede revelar inversión de la onda T, especialmente en V1 y V4, demostrando isquemia inferoposterior. En tanto en la radiografía de tórax puede observarse el signo de Westermarck (oligohemia focal), de Hampton (opacidad de la pleura a nivel basal) y el signo de Pallas (arteria pulmonar derecha descendente agrandada).²⁶

Se han descrito diferentes formas de abordar a un paciente con sospecha de tromboembolia pulmonar, una de ellas considera el uso de la medición del dímero D para una exclusión rápida de la patología. Tal algoritmo inicia con la valoración del paciente de acuerdo con los criterios de Wells, la escala de Ginebra o con la evaluación de factores de riesgo mayores según la guía *British Thoracic Society Guidelines*. Posteriormente se realiza el dímero D con ensayo de ELISA, considerándose positivo con valores > 500 ng en más de 90% de los pacientes. Si la prueba es positiva, se recomienda la realización de estudios de imagen para un diagnóstico más preciso.^{26,29}

Debe hacerse hincapié en que el dímero D también puede elevarse en presencia de infarto agudo al miocardio, neumonía, insuficiencia cardíaca y procesos malignos, por lo que el estudio tiene mayor utilidad en pacientes sin datos de enfermedades adyacentes.²⁶

Dentro de los estudios de imagenología el ultrasonograma venoso se considera de gran validez, aunque un resultado normal no descartaría la existencia de éste.²⁶ Otro examen es la prueba de perfusión pulmonar, útil para TEP aguda, además de la TC espiral de tórax con un medio de contraste de gran utilidad para identificar embolismo en la rama proximal pulmonar. Hay que tener presente que en pacientes

con insuficiencia renal sólo debe realizarse una angiografía pulmonar convencional, debido a la ausencia del medio de contraste.²⁶ Así pues la angiografía pulmonar selectiva es el estándar de oro para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar con una sensibilidad de 98% y una especificidad de 95-98%.³⁰

Establecer el diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda es por lo general muy difícil.³¹ En 2005 la revista *Chest* publicó la utilidad de valorar desde un inicio en las áreas de urgencias y de una manera segura el dímero D usando el *Test latex immunoassay* (según el cual si el valor positivo es > 250 nmol/L, existen factores de riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar) y la medición de niveles de PaO₂. Esta última para identificar falsos negativos de DD y evitar dar de alta a pacientes con hipoxia significativa, excluyendo más de 99% de los casos de TEP. El uso de la medición de PaO₂ es de utilidad en los casos en los que el dímero D se mide por métodos diferentes a ELISA.²⁹

Un estudio demostró que valores de DD mayores de 5,000 ng/mL se asocian a un aumento de 2.9 veces el riesgo de mortalidad comparado con valores entre 500-2,499 ng/mL.

Otra utilidad de los valores de dímero D probados en estudios previos es su relación con el grado de embolismo pulmonar, se observó que valores mayores de 4,000 ng/mL es predictivo de un embolismo extenso, lo anterior fue evaluado por los defectos de perfusión en exámenes de imagen pulmonar. Por otra parte, un estudio reveló que pacientes hemodinámicamente estables con dímero D mayor de 8,000 ng/mL tienen más de 50% de probabilidades de secuelas.³²

TROMBOSIS ARTERIAL

La patogenia de la trombosis arterial es compleja e incluye factores ambientales y genéticos, siendo la mitad de estos últimos el origen de la enfermedad.¹⁷

Entre las causas genéticas puede mencionarse el polimorfismo en el sistema hemostático, ya sea el incremento de fibrinógeno³³ que provoca el aumento de formación de fibrina, la

viscosidad de la sangre, la agregación plaquetaria y la proliferación de las células del músculo liso y del endotelio vascular. Por otra parte podemos detectar polimorfismo en el factor VII, XIII, protrombina y trombomodulina (receptor de la pared celular de la trombina que acelera la activación de proteína C).¹⁷

Asimismo, se han observado cambios en los receptores celulares, por ejemplo en la glucoproteína IIb/IIIa, la cual es esencial para la adhesión de plaquetas, sobre todo para la unión del factor von Willebrand que altera la unión plaquetaria y la sensibilidad a la aspirina, esto es por la isoforma más común de la GPIIIa, el PL. En las glucoproteínas Ia/IIa en el complejo de glucoproteínas Ib/IX/V también existen alteraciones genéticas.⁶

Dentro del sistema fibrinolítico se aprecia elevación del activador tisular de plasminógeno (t-PA) y el aumento de su inhibidor, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) que se encuentra por lo general en el síndrome de resistencia a la insulina y como consecuencia aumenta el riesgo de trombosis arterial. Por último, otras causas genéticas de importancia son la hiperhomocisteinemia y los cambios en los genes para la formación de óxido nítrico endotelial.¹⁷

Se mencionaron también con anterioridad las causas ambientales como factores predisponentes de desarrollo de trombosis arterial, las más importantes son los procedimientos reconstructivos arteriales, la endarterectomía, la trombectomía y la angioplastia que dañan la íntima del vaso, ocasionando la exposición del colágeno subendotelial y el factor tisular. Otra causa hoy en día muy importante es el tabaquismo por el daño de la nicotina al endotelio.¹⁶

TROMBOSIS DE ARTERIAS CORONARIAS

El síndrome coronario agudo se origina principalmente por un estado de hipercoagulabilidad. Inicia con una disrupción de una placa ateromatosa que ocasiona el inicio de la coagulación y por lo tanto, la generación de trombina que

provocará una oclusión arterial. En consecuencia recientemente se ha asociado mayor riesgo de presentar enfermedades coronarias a niveles altos en plasma de fibrinógeno, DD,³⁴ antígeno activador de plasminógeno tisular y factor de von Willebrand, sin descartar que también hay una participación del rompimiento de una placa ateromatosa y su desplazamiento a otro sitio. Con estos hallazgos se ha descartado que la deficiencia de las proteínas C y S o antitrombina III formen parte de la patología.^{12,35,36}

En el tratamiento profiláctico para una enfermedad cardiovascular el uso de bajas dosis de aspirina (inhibidor de la síntesis del COX: producto final del metabolismo de los ácidos grasos esenciales) reduce el riesgo de isquemia en pacientes altamente proclives a presentarla.^{37,38}

TROMBOSIS CEREBRAL

El daño cerebral isquémico, causante de la muerte celular, inicia al disminuir la perfusión sanguínea originada por oclusión arterial, lo que forma un área de disfunción que conserva integridad estructural cerebral, en consecuencia el daño es clínicamente reversible en los primeros minutos. Sin embargo, si continúa la hipoperfusión puede llegar a provocar infarto cerebral que se presentará clínicamente dependiendo del área afectada.

Las causas principales del infarto cerebral tienen su origen en la aterosclerosis o cardioembolismo. La mortalidad después del primer mes es de 2.5% en pacientes con infarto lacunar y de 78% en pacientes con infarto que ocasiona un espacio ocupante hemisférico.

Los síntomas se caracterizan por un inicio repentino de un déficit neurológico, comúnmente son unilaterales como disfagia, disartria, hemianopsia debilidad, ataxia, pérdida sensorial, permaneciendo el estado de conciencia normal, excepto en algunos infartos de la circulación posterior.

La toma de TAC o resonancia magnética es útil para identificar con exactitud el sitio del daño, así como la ultrasonografía Doppler de la carótida y el ultrasonograma Doppler transcraneal.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La hemorragia intracraneal representa 10-15% de todos los eventos vasculares, con alto rango de mortalidad y de resultados deficientes. El volumen hemorrágico, su crecimiento temprano y el edema alrededor de éste son determinantes para el daño neurológico y su pronóstico. Por tal razón los marcadores biológicos son piezas clave que proporcionan información temprana del pronóstico y de la terapéutica a utilizar.

De los marcadores biológicos pueden mencionarse los productos de la coagulación, como es en el caso de la trombina que contribuye al daño por causar inflamación local, inducción de las metaloproteasas y cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por otra parte, se ha demostrado un incremento en el valor del dímero D en enfermedades del sistema nervioso central, el cual ha demostrado una relación de sus valores con el pronóstico clínico y muerte, sobre todo su aumento en las primeras 24 horas del evento, ya que éste estimula la síntesis de monocitos y libera citocinas proinflamatorias como la IL-6, la cual tiene relación con el desarrollo de edema y el crecimiento del hematoma.

Existen varias hipótesis que explican la activación del sistema de hemostasia después de una hemorragia intracraneal, una de ellas consiste en que el cerebro contiene gran cantidad de factor tisular que llega a la circulación sistémica después de un daño cerebral, iniciando así la activación del sistema extrínseco de la coagulación.³⁹

PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE DÍMERO D

Para poder establecer un diagnóstico de enfermedades trombóticas es necesario realizar exámenes de laboratorio como la medición del DD, en cuyos métodos la base fundamental es la generación de anticuerpos monoclonales para DD.^{1,2} Los datos clínicos y sintomáticos de dichas enfermedades no son específicos y la exactitud del diagnóstico clínico es menos de 50%.⁴⁰

Hay que tomar en cuenta que los métodos de medición del DD tienen una especificidad li-

mitada por la existencia de varias condiciones asociadas a la formación de fibrina que arrojan resultados falsos positivos o falsos negativos, por lo que pueden dividirse en dos tipos, las patológicas y las no patológicas. Dentro de las no patológicas puede nombrarse el tabaquismo, pacientes geriátricos, raza, embarazo y estado postoperatorio. Las causas patológicas son los traumatismos, la preeclampsia, las enfermedades malignas, infecciones, coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo arterial o venoso, fibrilación atrial, síndrome coronario agudo, procesos inflamatorios, entre otras.^{1,40}

Estos métodos también tienen algunas limitaciones, por ejemplo, dependen de la selección de pacientes para el estudio, la especificidad varía de 24 a 82% usando el mismo tipo de estudio. Por otra parte, la diferencia puede ser multifactorial, ya que depende de la especificidad del anticuerpo, del formato del método, la pureza o heterogenicidad del calibrador y de posibles efectos del plasma en la presentación del epítipo, entre otros.¹

ELISA

El ensayo de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) da resultados cuantitativos y de alta sensibilidad, ventaja que lo hace atractivo; sin embargo, su elevado costo y tiempo prolongado de realización limitan su utilidad clínica. Para que la prueba se considere positiva se toman valores mayores de 500 ng/mL, aunque en varios estudios se ha observado que los niveles del dímero D menores de 500 ng/mL no siempre descartan el diagnóstico de trombosis. Los rangos de sensibilidad y especificidad varían de acuerdo con diversos estudios, pero por lo general puede decirse que tienen un rango entre 95-99% y 32-46%, respectivamente.⁴⁰ Es importante señalar que existe un método de ELISA rápido en plasma que requiere 35 minutos para dar resultados cuantitativos, con una sensibilidad de 92-100% y especificidad de 29-62%, característica que lo hace el método más sensible para su aplicación en procesos de emergencia.^{1,40}

Durante la elaboración de la prueba de ELISA se utilizan ligandos marcados con radioisótopos o enzimas (en la actualidad se inicia el uso de marcadores fluorescentes o quimioluminiscentes) para determinar la cantidad de anticuerpos presentes en el suero del paciente. Existen distintas variantes de ELISA, la más utilizada y sensible es el análisis tipo «sándwich», el cual:

- 1) Inicia al fijar una cantidad constante de un anticuerpo disuelto en solución salina a una serie de pocillo de microtitulación de plástico, pequeñas proporciones de ésta se adhieren a las paredes.
- 2) Posteriormente, el anticuerpo libre se elimina mediante un lavado.
- 3) Se añade a estos pocillos la solución a estudiar que contenga el antígeno y se deja que se una.
- 4) El antígeno no unido se elimina mediante lavado y se permite la unión del segundo anticuerpo que está marcado con un isótopo radioactivo o ligado covalentemente a una enzima como peroxidasa. Por tanto, cuanto más antígeno exista en la solución, mayor cantidad del segundo anticuerpo marcado se unirá.
- 5) Para determinar la cantidad fijada se agrega un cromógeno, una sustancia incolora capaz de convertirse en un compuesto con color por acción de las enzimas ligadas.

La cantidad de anticuerpos se calcula a partir de la cantidad de productos coloreados que se forman mediante la medida de la densidad óptica.

Existe otra variante de ELISA, la indirecta, que puede utilizarse para la búsqueda de anticuerpos específicos de un antígeno microbiano en las muestras del paciente. En esta prueba se añade gran cantidad de antígenos a los pocillos de microtitulación que contienen los anticuerpos y las diluciones seriadas del suero del paciente y se deja que se unan. La cantidad de anticuerpos del paciente unida al antígeno inmovilizado se determina utilizando un segundo

anticuerpo antiinmunoglobulina humana ligado a una enzima o marcado radiactivamente.^{41,42}

AGLUTINACIÓN EN LÁTEX

La prueba de aglutinación en látex para dímero D es un examen en el que se utilizan partículas de látex recubiertas por un anticuerpo monoclonal que ocasionan aglutinación en presencia de productos de fibrina. Esta prueba es una alternativa de ELISA por su bajo costo y por la obtención de resultados rápidos, aunque regularmente arroja resultados mayores de falsos negativos en comparación con ELISA. Su interpretación es cualitativa o semicuantitativa y depende de la lectura del interpretador. Tiene sensibilidad de 78-96% y especificidad de 48-72%.⁴⁰

AGLUTINACIÓN DE CÉLULAS ROJAS (SIMPLIRED)

La prueba de aglutinación de células rojas, SimpliRED, es un examen cualitativo de sangre completa que usa anticuerpos biespecíficos de células rojas de humano y dímero D, en el cual ante la presencia de elevación del dímero D (más de 0.2 g/mL), estos anticuerpos producen una aglutinación visible de las células rojas.^{2,43} Asimismo, es un examen muy atractivo por su bajo costo y rápido proceso (dos minutos) para obtener la sangre de vasos capilares.^{1,40,43} La exactitud de esta prueba en comparación con la de ELISA aún no está bien definida, ya que en algunas investigaciones se reportan similitudes entre ellas y en otras no. Su interpretación es cualitativa y se basa en la visualización del interpretador. Su sensibilidad es de 77-100% (80%) y su especificidad es de 54-75%.^{40,43}

OTRAS PRUEBAS

Existen nuevas pruebas de aglutinación como el inmunoensayo de látex automatizado con sensibilidad y especificidad similares a las de la prueba ELISA tradicional y el más reciente, el método de inmunocromatografía que da re-

sultados semicuantitativos en 10 minutos, pero todos éstos están aún en investigación.^{1,40}

Otro aspecto importante de la medición del dímero D es que puede utilizarse para pronós-

tico de patologías como isquemia intestinal, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia intracraneal, infarto cerebral, fibrilación auricular y bacteremia.¹

BIBLIOGRAFÍA

- Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J*. 2003; 20 (4): 319-325.
- Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349(13): 1203-1204.
- Beck WS. Hematology. 5th ed. Cambridge Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology; 1991.
- Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med*. 2005; 257: 209-223.
- Aird WC. Coagulation. *Crit Care Med*. 2005; 33 (12): 485-487.
- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules--Part II: Blood vessels and blood cells. *N Engl J Med*. 1996; 335 (1): 43-45.
- Ware JA, Heistad DD. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med*. 1993; 328 (9): 628-635.
- Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM et al. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Canada: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- Izaguirre-Ávila R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Arch Cardiol Méx*. 2005; 75 (Suppl 3): 118-129.
- Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. The tissue factor requirement in blood coagulation. *J Biol Chem*. 2005; 280 (52): 42887-4296.
- Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005; 353 (10): 1028-1040.
- Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999; 340 (20): 1555-1564.
- Bauer KA. Selective inhibition of coagulation factors: advances in antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2002; 28 Suppl 2: 15-24.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001; 344 (16): 1222-1231.
- 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): 60-65.
- Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg*. 2005; 39 (2): 123-133.
- Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24 (2): 216-229.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349 (2): 109-111.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346 (10): 752-763.
- De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med*. 1999; 341 (11): 801-806.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349 (13): 1227-1235.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126 (3 Suppl): 401S-428S.
- Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med*. 2007; 356 (14): 1438-1444.
- Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1996; 335 (24): 1816-1828.
- Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003; 349 (13): 1247-1256.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998; 339 (2): 93-104.
- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40 (12): 580-594.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997; 337 (10): 688-698.
- Hlavac M, Cook J, Ojala R, Town I, Beckert L. Latex-enhanced immunoassay d-dimer and blood gases can exclude pulmonary embolism in low-risk patients presenting to an acute care setting. *Chest*. 2005; 128 (4): 2183-2189.
- Bautista-Bautista EG, Gutiérrez-Fajardo P, Ramírez A, Hernández-Hernández J. Diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. *Gac Med Mex*. 2007; 143 (S1): 19-24.
- Froehling DA, Elkin PL, Swensen SJ, Heit JA, Pankratz VS, Ryu JH. Sensitivity and specificity of the semiquantitative latex agglutination D-dimer assay for the diagnosis of acute pulmonary embolism as defined by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79 (2): 164-168.
- Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL et al. D-dimer levels correlate with mortality in

- patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007; 35 (8): 1937-1941.
33. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 114 (5): 381-387.
34. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2001; 103 (19): 2323-2327.
35. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 2006; 163 (4): 334-341.
36. Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GD, Strachan DP. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population. *Circulation*. 2007; 115 (8): 996-1003.
37. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky DJ. COX inhibitors and thromboregulation. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 1025-1026.
38. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354 (16): 1706-1717.
39. Delgado P, Alvarez-Sabín J, Abilleira S, Santamarina E, Purroy F, Arenillas JF et al. Plasma d-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006; 67 (1): 94-98.
40. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78 (11): 1385-1391.
41. Roitt IM, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. 5a edición. España: Ed. Mosby; 2000.
42. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 4a edición. Ed. McGraw-Hill; 2002.
43. Chunilal SD, Brill-Edwards PA, Stevens PB, Joval JP, McGinnis JA, Rupwate M et al. The sensitivity and specificity of a red blood cell agglutination D-dimer assay for venous thromboembolism when performed on venous blood. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (2): 217-220.