

11237
127
22



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
Curso de Especialización en Pediatría Médica

"UTILIDAD DE LA DETERMINACION DEL
DIMERO D2 DE FIBRINA. EN EL DIAGNOS-
TICO DE COAGULACION INTRAVASCULAR
DISEMINADA EN LA EDAD PEDIATRICA"

TESIS RECEPTACIONAL
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
MEDICA

P R E S E N T A :
JOSE LUIS PINACHO VELAZQUEZ

Asesor: Dr. Isaac Herrera González



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Título.....	1
Antecedentes Científicos.....	2
Objetivos.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Hipótesis.....	7
Variables.....	8
Diseño de la investigación.....	9
Material y Métodos.....	10
Análisis estadístico.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	15
Conclusiones.....	17
Gráficas, figuras, cuadros.....	18
Bibliografía.....	24

TITULO:

**"UTILIDAD DE LA DETERMINACION DEL DIMERO D2 DE FIBRINA
EN EL DIAGNOSTICO DE COAGULACION INTRAVASCULAR
DISEMINADA EN EDADES PEDIATRICAS"**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

El síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) es un transtorno adquirido que se presenta frecuentemente en múltiples procesos patológicos de la edad pediátrica (1,2).

Se asocia con frecuencia a choque séptico, causado principalmente por bacterias gramnegativas, choque hipovolémico(3), infecciones gastrointestinales severas con desequilibrio hidroelectrolítico y acido base, así como quemaduras extensas y fracturas, pueden cursar con un alto índice de mortalidad (4-6).

El término CID fue descrito por primera vez por Rodríguez-Erdman(7) para referirse a la formación de trombina intravascular y la acelerada conversión de fibrinógeno plasmático en fibrina ésto a su vez activa el sistema fibrinolítico con producción de plasmina y lisis de los depositos locales de fibrina, lo que resulta en acumulación de productos de degradación de fibrinógeno y fibrina que pasa a la circulación.

Existe además un consumo de otros factores de la coagulación como son el fibrinógeno, plaquetas y factores II, V, VIII, (1,4-6).

El cuadro clínico puede estar dado por manifestaciones hemorrágicas o trombóticas con menor frecuencia .En los casos moderados las manifestaciones clínicas pueden ser mínimas y las pruebas de coagulación estar normales, por lo que en muchas ocasiones no se diagnóstica la CID y por lo tanto, no se instituye la terapéutica oportuna; en cambio, cuando las manifestaciones son floridas el diagnóstico se elaborará sin

mucha dificultad , pero en la mayoría de los casos puede ser tan tardío que precede a la muerte del paciente.

Por esta razón, se ha implementado un gran número de pruebas de coagulación con la finalidad de realizar un diagnóstico oportuno; hasta el momento se considerarán los de mayor utilidad: cuantificación de plaquetas, tiempo de protombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, cuantificación de productos líticos de fibrina (2-5,8). Algunas de esas pruebas son poco prácticas debido a la dificultad técnica para realizarlas, así como el tiempo que en ellas se emplea y algunas de ellas dan resultados positivos falsos tanto como negativos falsos (9,10).

Se conocen cuatro productos de la degradación de fibrinógeno y fibrina : son la partículas X, Y, D y E, estos últimos derivados de los primeros dos. (2)

Carr y Mc Kinney (11) evaluarón los fragmentos líticos finales de fibrina, fragmentos Dimeros D, en pacientes con riesgo de presentar CID; mediante inmunoensayo comparado con aglutinación de partículas de látex teniendo más especificidad la medición de Dimeros D. El Dimero D confirma que la generación de trombina y plasmina ha ocurrido (12).

Greenberg y Devine (13) midieron en plasma los niveles de Dimeros D de fibrina mediante el uso de anticuerpos monoclonales, en pacientes sospechosos de cursar con CID, la prueba de Dimeros D fue altamente sensible, rápida y específica en el diagnóstico temprano de CID.

Se ha encontrado que con el incremento de los monómeros de fibrina paralelamente hay un decremento de la Antitrombina III(14)

En recién nacidos se tienen reportes de las concentraciones plasmáticas de Dímeros D con valores de .25mg/l como valores normales(15).

Hasta el momento no existen reportes en la literatura mundial acerca de la sensibilidad, especificidad y valor pronóstico de esta prueba, en la edad pediátrica, en pacientes con riesgo de presentar CID.

OBJETIVOS:

Conocer la sensibilidad, especificidad, valor pronóstico de la prueba de Dimero D de fibrina, en el diagnóstico de Coagulación Intravascular Diseminada, en la edad pediátrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En la unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, uno de los problemas frecuentes en el paciente séptico es la C.I.D. la cual ha sido tradicionalmente diagnósticada en base al cuadro clínico, alteraciones en las pruebas de coagulación y determinación de productos líticos de fibrina, actualmente se cuenta con una prueba que desde el punto de vista bioquímico debe ser más sensible. Desconocemos la sensibilidad, especificidad y valor pronóstico de está prueba en pacientes pediátricos con C.I.D.

HIPOTESIS:**Hipótesis de nulidad (H₀):**

La sensibilidad, especificidad del Dímero D en el diagnóstico de CID es alta.

Hipótesis alterna (H₁):

La sensibilidad, especificidad del Dímero D en el diagnóstico de CID es similar a otras pruebas de coagulación.

ESPECIFICACION DE VARIABLES:**VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Coagulación Intravascular diseminada.

VARIABLE DEPENDIENTE:

Determinación del Dímero D2 en el diagnóstico.

DISEÑO:

Se trata de un diseño observacional, transversal, prospectivo de un soló grupo.

En el Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza. Se estudiaron 60 niños sospechosos de cursar con CID; en el período comprendido de agosto a diciembre de 1991. Con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años (gráfica 1); 41 del sexo masculino (68.3%) y 19 del sexo femenino (31.6%) (figura 1).

En 34 (56.6%) de los pacientes se confirmó el diagnóstico de CID (figura 2); de los cuales 25 correspondían al sexo masculino (73.5%) y 9 (26.4%) al sexo femenino (figura 3).

Los diagnósticos más frecuentes fueron: sépticemia 16 casos, gastroenteritis infecciosa 15 casos, bronconeumonía en 8 casos, traumatismo craneoencefálico en 8 casos, choque hipovolémico y/o séptico en 5 casos, quemaduras extensas en 4 casos, leucemias en 3 casos, insuficiencia renal aguda en 1 caso (cuadro 1). Veintiocho (82.3%) pacientes cursaron con acidosis, 15 (44.1%) con anemia, 7 (20.5%) con desnutrición de 2o y 3er grado.

De los 34 pacientes con CID, fallecieron 4 (11.7%) por el padecimiento primario que tenían: 1 paciente con ventrículo único, los 3 restantes por choque séptico. Doce pacientes (35.2%) tuvieron sangrados o trombosis.

A todos los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de coagulación: tiempo de protombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), cuenta de plaquetas, fibrinógeno, Factor V (FV) y Dímero D.

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

- 1.- Pacientes con factores de riesgo: choque hipovolémico y/o séptico, quemaduras extensas, sépticemia, acidosis metabólica, traumatismos craneoencefalicos, leucemias.
 - 2.- TP y TTP alargados (normal TP 10-12 seg y TTP 30-40 seg).
 - 3.- Fibrinógeno con titulaciones bajas (normal de 200-400mg).
 - 4.- Factor V disminuido (normal por arriba de 50% de actividad).
 - 5.- Cuenta de plaquetas bajas (normal 150 000-400 000).
 - 6.- Sangrado a trombosis en diferentes partes del cuerpo.
- Las muestras para las pruebas de coagulación y Dimero D (Dimertest*), se obtuvieron mediante punción venosa con jeringa desechable y se procesaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General del Centro Médico La Raza.
- Las técnicas empleadas fueron las siguientes: determinación de plaquetas por el método de Brecher y Cronkite (17). TP, TTP, FV por el método de Quick (16). Fibrinógeno por el método de Claus (19). Determinación del Dimero D mediante el uso de anticuerpos monoclonales unidos a partículas de látex (13) mediante la prueba de Dimertest. Para determinar el Dimero D se necesitaron 10 microlitros de plasma, los cuales se colocaron en una placa de vidrio más 25 microlitros de Dimertest, se mezclaron y se rotaron en rotor mecánico por 3 minutos; cuando se tuvieron valores por arriba de 0.5mg/l se consideró positiva la prueba.
- Los pacientes que fueron transfundidos 12 horas antes de tomarse las pruebas de coagulación con sangre o sus derivados, así como a los que no se les realizaron los estudios antes mencionados por algún motivo, fueron excluidos del estudio.

ANALISIS ESTADISTICO:

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Galen y Gambino (18) y con medidas de tendencia central.

Se utilizó este método para fibrinógeno, plaquetas, factor V, Dímero D. Para determinar la precisión diagnóstica de cada una de las pruebas.

PV= positivos verdaderos: número de pacientes enfermos, clasificados correctamente por la prueba.

PF= positivos falsos: número de individuos no enfermos clasificados erróneamente por la prueba.

NF= negativos falsos: número de enfermos clasificados erróneamente por la prueba.

NV= negativos verdaderos: número de sujetos no enfermos clasificados correctamente por la prueba.

Sensibilidad= positividad en caso de enfermedad, que se expresa como porcentaje=

$$\frac{PV}{PV+NF} \times 100$$

Especificidad= negatividad en caso de salud o ausencia de una enfermedad particular expresada como porcentaje=

$$\frac{NV}{PF+NV} \times 100$$

Valor pronóstico de la prueba positiva = porcentaje de pacientes con resultados positivos de la prueba que están enfermos=

$$\frac{PV}{PV+PF} \times 100$$

Valor pronóstico de la prueba negativa= porcentaje individuos¹³
con resultados negativos de la prueba que no están enfermos=

$$\frac{NV}{NV+NF} \times 100$$

Eficiencia de la prueba = porcentaje de pacientes clasificados
correctamente como enfermos y no enfermos=

$$\frac{PV+NV}{PV+PF+NF+NV} \times 100$$

RESULTADOS:

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

En el TP la media fue de $23.8\text{seg} \pm 7$. Para el TTP la media fue de $29.8\text{seg} \pm 14.21$. El fibrinógeno tuvo una media 228 ± 44.2 . La sensibilidad para el diagnóstico de CID del fibrinógeno fue de 55.8%, especificidad de 55%, valor pronóstico de la prueba positiva de 70.3%, valor pronóstico de la prueba negativa de 54.5%, eficiencia de 61.6%. Las plaquetas tuvieron una media de $103,516 \pm 28,345$. La sensibilidad de las plaquetas para el diagnóstico de CID fue de 88.8%, especificidad 66.6%, valor pronóstico de la prueba positiva de 80%, valor pronóstico de la prueba negativa de 80%, eficiencia de la prueba de 80%. El Factor V tuvo una media de $56.7\% \pm 8.15$. La sensibilidad de la prueba para el diagnóstico de CID fue de 88.8%, especificidad de 87.5%, valor pronóstico de la prueba positiva de 91.4%, valor pronóstico de la prueba negativa de 84%, eficiencia de 88.3%. La prueba del Dímero D tuvo una media de $3.3\text{mg} \pm 0.60$, con sensibilidad para el diagnóstico de CID de 89.18%, especificidad de 84%, valor pronóstico de la prueba positiva de 89.18%, valor pronóstico de la prueba negativa de 84%, eficiencia de 87%. (Cuadro 2).

DISCUSION:

15

El diagnóstico de CID siempre ha sido un problema para el clínico, ya que en muchas ocasiones se sobrediagnostica y por ende se establece una terapéutica inadecuada.

Nosotros encontramos que la mayor incidencia de CID es en la etapa de lactante que en nuestra revisión correspondió al 67.6% de los pacientes. Resultados similares se reportan en la literatura mundial (5,6,22). En nuestra serie tuvimos una frecuencia mayor para el sexo masculino (73.5%) respecto al femenino (26.4%).

Las causas que desencadenaron CID en los pacientes que estudiamos fueron: sépticemia, gastroenteritis infecciosa, bronconeumonía, traumatismo craneoencefálico, choque hipovolémico y/o séptico, quemaduras extensas, leucemias, insuficiencia renal aguda, similares a lo publicado por diversos autores (1,2,5,6).

Respecto a las pruebas de coagulación encontramos que la cuenta de plaquetas estuvo disminuida en el 87% de los pacientes en los cuales se confirmó el diagnóstico de CID y en el 57.6% de los que no tuvieron CID. La determinación de plaquetas tuvo una sensibilidad de 88.8% y especificidad de 66.6% en el diagnóstico de CID; resultados similares a los que obtuvo Carr (11), sin embargo es bien sabido que en la sepsis y enfermedades hepáticas existe trombocitopenia (5,21). Por lo que el resultado como prueba aislada se debe de tomar con precaución.

En relación al fibrinógeno el 55.8% de los pacientes con CID cursaron con valores menores de 150mg, el resto con valores

normales ó altos; en los pacientes que no se corroboró CID en el 30.7% tuvieron fibrinógeno bajo. La sensibilidad fue de 55.8% y la especificidad de 55%, cifras menores a la reportada por algunos autores (11,13). Diversos autores mencionan que el fibrinógeno se puede encontrar elevado en procesos infecciosos ó en estados iniciales de CID, por otra parte tambien existen condiciones en las que el fibrinógeno se encuentra bajo como en la mismas sépsis y alteraciones hepáticas (5,6,20). Por lo que la determinación no es específica de CID.

El Factor V en el 88% de los pacientes con CID tuvo una actividad por abajo del 50% a diferencia del 11.5% en el que no se comprobó CID; tuvo una sensibilidad de 88.8% y especificidad de 87.5% para el diagnóstico de CID. Esta descrito ampliamente en diversas publicaciones que cuando la CID se ha instalado existe consumo de factores de la coagulación principalmente el II, V, VIII, por lo cual se considera su consumo, una de las pruebas con mejor valor pronóstico en CID (2,5,6,20).

La prueba del Dímero D, la cual fue el motivo de este trabajo, fue positiva por arriba de 0.5mg/l en el 91% de los pacientes con CID y soló en el 5.8% de los pacientes que no tuvieron CID fue positiva. La sensibilidad de está prueba fue del 89.8% con una especificidad del 84%. El análisis de esta prueba es específica para fibrinolisis, aunque no distingue la lisis del coagulo patológico del fisiológico (11,13); es así como puede encontrar positiva en trombosis venosas, enfermedades arteriales, neoplasias, en pacientes postoperados y enfermedades inflamatorias (23). Por lo que consideramos que la prueba del Dímero D no es específica por si sola.

CONCLUSIONES:

En resumen los siguientes lineamientos para hacer un diagnóstico de laboratorio de CID se sugieren: el valor pronóstico de cualquier prueba es tan bueno como la incidencia de la enfermedad en la población estudiada.

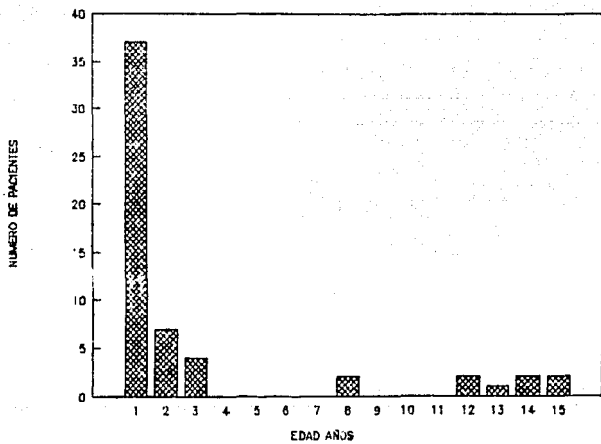
Antes de que uno intente encontrar la lógica de un panel de pruebas para CID, las características que ponen a un paciente en riesgo de CID deben de valorarse.

1.- La Historia clínica, si hay o no enfermedad subyacente asociada con CID y además la presentación clínica; si hay evidencia o no de sangrado excesivo ó trombosis.

2.- Cuando se establezca que un paciente está en riesgo de CID los siguientes lineamientos se aplican: los niveles elevados o disminuidos de plaquetas y/o fibrinógeno no son incompatibles con un diagnóstico de CID.

3.- La prueba del Dímero D por si solá no es un parametro confiable para la detección de CID; debido a la posibilidad de falsas negativas, la prueba del Dímero D debe utilizarse como una prueba confirmatoria para la prueba de productos líticos de fibrina, el hallazgo de productos líticos elevados más una prueba de Dímero D elevada mayor de 0.5mg/l tiene un valor pronóstico elevado.

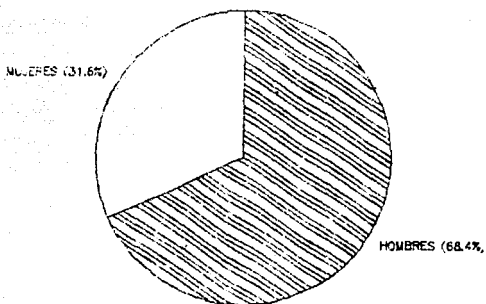
4.- En el Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza. Tiene un mejor valor pronóstico en el diagnóstico de CID; el consumo del Factor V por abajo del 50% de actividad, esté aunado al cuadro clínico y otras pruebas de laboratorio.

GRUPO DE EDAD DE PACIENTES SOSPECHOSOS DE CID

número de casos=60

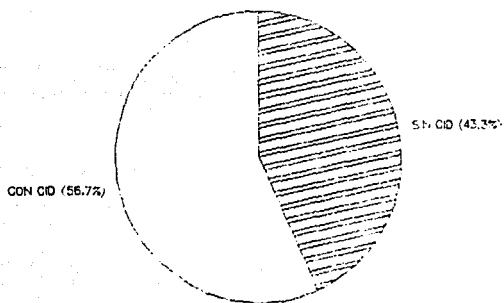
GRAFICA No. 1

FRECUENCIA POR SEXO DE PACIENTES SOSPECHOSOS DE CID



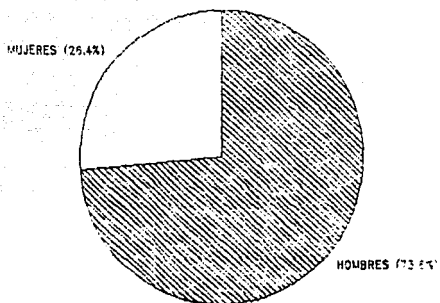
número de casos=60

FIGURA No. 1

PORCENTAJES DE PACIENTES EN LOS QUE SE CONFIRMO CID

número de casos=60

FIGURA No. 2

FRECUENCIA POR SEXO DE PACIENTES CON CID

número de casos-34

FIGURA No. 3

Cuadro No 1

DIAGNOSTICOS EN 60 NIÑOS SOSPECHOSOS DE CID

<u>Diagnóstico</u>	<u>Con CID</u>	<u>Sin CID</u>
Sépticemia	10	6
Gastroenteritis Inf.	9	6
Bronconeumonía	3	5
TCE*	2	6
Choque Séptico y/o		
Hipovolémico	5	0
Quemaduras	1	3
Leucemias	3	0
I.R.A.	1	0
	—	—
	34	26

* Traumatismo craneoencefalico

Cuadro No 2

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PRONOSTICO DE LAS PRUEBAS

		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	valor Pronóstico (%) ²
Plaquetas	150 000	88.8%	66.6%	80%
Fibrinógeno	150mg	55.8%	55%	70.3%
Factor V	50% Act.	88.8%	87.5%	91.4%
Dimero D	0.5mg/l	89.1%	84%	89.1%

n=60

BIBLIOGRAFIA :

1. Gaytan BA, Heredia G, Izquierdo RJ: El diagnóstico oportuno de la CID en el lactante. Rev Mex Pediatr 1976;45:523-537.
2. Chalini CF, Ortiz VM, Olvera HC, Magaña PJ. Comparación de dos pruebas para determinación de productos líticos de fibrina Bol Med Hosp Infant Mex 1983;40:613-617.
3. Corrigan JJ: Disseminated intravascular coagulopathy. Pediatr Rev 1979;1:37-45.
4. Bick RL: Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis, and management Am J Hematol 1978;5:265-282.
5. Kay LS. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and management. Indian J Pediatr 1987;54:391-402.
6. Rodger LB. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes : A clinical review. Semin Throm Hemost 1988;14:299-332.
7. Rodríguez-Erdmann F: Bleeding due to increased intravascular blood coagulation; hemorrhagic syndrome caused by consumption of blood clotting factors. N Engl J Med 1965;273:1370-1378.
8. Merskey C, Lalezari P, Jhonson AJ: A rapid, simple, sensitive method measuring fibrinolytic splits products in human serum. Exp J Biol Med 1969;131:871-875.
9. Coaungniat E: The early diagnosis of DIC in 0-12 month child by ethanol gelation test Thromb Diath Haemorr. 1975;33:379-382.

10. Coyote EN, Olvera HC: Valoración de dos pruebas de paracoagulación y prueba de Merkskey en niños con CID. Rev Mex Pediatr 1979;46:153-158.
11. Carr JM, Mc Kinney M. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation role of D-dimer. Am J Clin Pathol 1989;3:280-287.
12. Drowinko R, Surgeon J, Cobb P, et al : Comparative sensitivity of different methods to detect and quantify circulating fibrinogen fibrin split products Am J Clin Pathol 1985;84:58-66.
13. Greenberg CB, Devine D. Measurement of plasma fibrin D Dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. Am J Clin Pathol 1987;87:94-100.
14. Dehlor B, Klaus H, Slozer KE, Detection of soluble fibrin monomer complexes comparison of haemagglutination assay with ethanol gelation test. Haematol 1988;115:278-283.
15. Hudson IR, Gibson BE, Brownlie J, et al. Increased concentrations of D-dimers in newborn infants Arch Dis Child 1990;65:383-384.
16. Quick AJ: Determination of prothombin. En: Wintrobe MM, ed: Clinical hematology 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1974:1056.
17. Brecher G, Cronkite EP: Morphology and enumeration of human blood platelets. En: Wintrobe MM, ed: Clinical hematology. 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1974: 1053.

18. Galen R.S. Valor pronóstico y eficiencia de las pruebas de laboratorio. Clinicas Pediatricas de Norteamérica. 1980;4:893-901.
19. Claus A: Gerrunungs physiologische schoell methode zur bestimung des fibrinogenus Acta Haematol 1957;17:237-243.
20. Rodger LB The clinical significance of fibrinogen degradation product Semin Throm Hemost 1982;8:302-330.
21. Jonathan JW, Peter B. Infection-induced thrombocytopenia Semin Throm Hemost 1982;8:217-233.
22. Donald IF. Treatment of disseminated intravascular coagulation Sem Throm Hemost 1988;14:351-359.
23. Heaton DC, Billings JD. Assesment of D Dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis J Lab Clin Med 1987;110: 588-591.