

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

RELACION ENTRE NIVELES DE DIMERO D Y DAÑO
UNI-O-BIVENTRICULAR EN PACIENTES
ANTICOAGULADOS CON CARDIOMIOPATIA
DILATADA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. GUSTAVO DIAZ ARRIETA

ASESOR: DR. MARTIN H. GARRIDO GARDUÑO



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

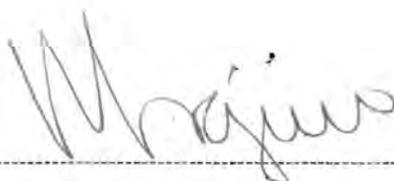


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.



DR. RUBEN ARGÜERO SANCHEZ.

Director del Hospital de Cardiología

C.M.N., S.XXI



DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

Jefe de la División de Educación e

Investigación Médica.



HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

DR. ALONSO PEÑA GONZALEZ

Subjefe de la División de Educación

e Investigación Médica.



DR. DAVID SKROMNE KADLUBIK

Profesor titular del Curso de Cardiología



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

Julio 8, 1999

DR. GUSTAVO DIAZ ARRIETA
Presente

Estimado Dr. Díaz,

Con relación al Protocolo de Investigación N° 021599/1, titulado: **"RELACION ENTRE NIVELES DE DIMERO D Y DAÑO UNI O BIVENTRICULAR EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON CARDIOMIOPATIA DILATADA"**, queremos señalar que,

Dicho protocolo, después de someterse al dictámen elaborado por el Comité de Investigación y Ética de nuestro hospital, y por haber sufrido las modificaciones pertinentes para el caso en cuestión, ha sido aprobado para que se lleve a cabo bajo los auspicios de nuestras instalaciones, haciendo uso de nuestros propios recursos materiales y humanos, con los pacientes, que bajo pleno conocimiento de la importancia de éste estudio de investigación científica, hayan decidido aceptar su inclusión al protocolo. De la misma manera queremos recalcar el compromiso que los autores adquieren para con los sujetos de investigación, así como para con nuestro hospital y nuestro Instituto, dentro de las más estrictas normas de la ética profesional.

Haciendo votos de confianza para que éste estudio alcance las metas propuestas, quedamos a sus muy distinguidas consideraciones.

Dr. Armando Mansilla Olivares
Jefe de la División de Educación
e Investigación Médica

Dr. Rubén Argüero Sánchez
Director

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INTRODUCCION

La insuficiencia cardíaca se encuentra asociada con un estado de hipercoagulabilidad (1,2,3,4,5), por lo que el tromboembolismo es una complicación importante en los pacientes con este síndrome (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12), y el beneficio de la anticoagulación en ellos es controversial (8,9,10). En la literatura se ha reportado que los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan incremento en los niveles sanguíneos de Dímero D, el cual puede encontrarse en títulos elevados circulando en cualquier condición en la que se ha formado fibrina y ha sido disuelta por acción de la plasmina (13,14,15,16,17). Algunos autores han establecido una relación directa entre el grado de daño miocárdico ventricular izquierdo y las cifras de este producto de degradación de la fibrina (13,17). Algunos autores incluso han reportado descenso en las cifras de éste con el tratamiento anticoagulante oral (13). Sin embargo, no se ha documentado el comportamiento en las cifras de Dímero D al considerarse dentro de la insuficiencia cardíaca a pacientes con daño ventricular derecho, ejemplo habitual en la cardiomiopatía dilatada. En la historia natural de esta enfermedad hemos encontrado que la frecuencia de embolismos sistémicos o pulmonares, en el daño aislado del ventrículo izquierdo, es similar a la reportada del 5% de eventos a 3 años (18), pero se dispara hasta 25% cuando coexiste la falla del ventrículo derecho, incluso en presencia de anticoagulación con warfarina (19). Ante tal situación decidimos evaluar la relación existente entre los valores de Dímero D como marcadores de hipercoagulabilidad, y el daño ventricular izquierdo (FE <40%), asociado o no a la presencia de daño ventricular derecho (FE <30%) en pacientes con cardiomiopatía dilatada que reciben anticoagulación oral.

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó la relación que existió entre los valores de Dímero D y el daño ventricular izquierdo asociado o no la presencia de daño ventricular derecho en pacientes con cardiomiopatía dilatada tratados con anticoagulación oral en quienes se excluyeron otras patologías. Se determinó la fracción de expulsión (FE) biventricular en todos los pacientes por dos de los siguientes métodos: ecocardiografía, ventriculografía radioisotópica y/o cateterismo cardíaco. Se consideró daño ventricular izquierdo cuando la FE de este ventrículo fue $<40\%$ y daño ventricular derecho cuando los valores de este parámetro fueron $<30\%$. Se establecieron dos grupos: en el grupo 1 se incluyeron pacientes con daño biventricular y en el grupo 2 pacientes con disfunción ventricular izquierda y FE del ventrículo derecho conservada ($FE \geq 30\%$). Se realizó la determinación de los niveles séricos de Dímero D por la técnica de aglutinación en látex en el total de los pacientes, y el valor de referencia para el Dímero D fue hasta 1 ng/ml . Se consideró como positivo aquel valor >1 y negativo ≤ 1 . Para el análisis de la relación de los valores de Dímero D entre ambos grupos se utilizó la prueba exacta de Fisher. El grupo de estudio estuvo integrado 27 pacientes, 19(70.4%) eran hombres y 8(29.6%) mujeres. La edad promedio fue de 42 ± 12.3 años. El grupo 1 se integró por 9 pacientes y el segundo por 18. En el primer grupo 4 pacientes tuvieron Dímero D positivo y en el grupo 2 ninguno. De acuerdo con los resultados anteriores se observa una relación importante entre la elevación de los niveles de Dímero D y la existencia de falla ventricular izquierda asociada con daño ventricular derecho en pacientes con cardiomiopatía dilatada, situación que abre una nueva ruta en el estudio de la trombogénesis que se suscita en estos enfermos aún cuando se encuentran bajo el efecto de anticoagulantes orales.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal y comparativo en el cual se incluyeron 27 pacientes de ambos sexos de la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología del C.M.N. Siglo XXI con edades entre los 19 y 64 años y diagnóstico de cardiomiopatía dilatada idiopática definida como enfermedad intrínseca del miocardio, caracterizada por dilatación ventricular, adelgazamiento de las paredes y disfunción tanto sistólica (disminución de la fracción de expulsión ventricular izquierda < 40%), como diastólica (disminución de la capacidad de adaptación a los volúmenes de entrada con modificaciones en su presión), en la que se excluyeron causas valvulares o isquémicas.

Todos los pacientes tenían daño ventricular izquierdo (FE<40%) por dos de los siguientes métodos: ecocardiografía, ventriculografía radioisotópica y/o cateterismo cardíaco, y algunos de ellos biventricular (FE del ventrículo derecho <30% por ventriculografía radioisotópica) y se encontraban en tratamiento con anticoagulantes orales con un INR (Índice Internacional Normalizado) entre 2.8 y 4. En todos los casos fue otorgado el consentimiento del paciente por escrito. Fueron excluidos del estudio pacientes con cardiomiopatías de etiología claramente identificada, enfermedades sistémicas asociadas tales como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y otras enfermedades que pudieran modificar la coagulación tales como insuficiencia renal primaria o secundaria con niveles de creatinina sérica mayores de 2mg/dl, insuficiencia hepática o coagulopatías primarias, evidencia clínica de trombosis venosa profunda el día de la toma de muestra, ingesta de medicamentos antitrombóticos, antiinflamatorios no esteroideos u otros que modifiquen la anticoagulación oral de manera importante.

Los pacientes fueron citados en la clínica de insuficiencia cardiaca con ayuno mínimo de 8 horas y última ingesta de medicamentos el día previo. Se tomó una muestra de sangre venosa periférica de 3cc y el total de ellas fue procesado en el laboratorio del hospital mediante la técnica de

aglutinación en látex para Dímero D de acuerdo con las especificaciones del fabricante del reactivo.

Se consideró un valor positivo cuando el nivel sérico fue >1 y negativo si éste resultó ≤ 1 .

El total de pacientes se dividió en dos grupos. El primer grupo fue constituido por los pacientes con daño biventricular y el grupo 2 por los pacientes con daño ventricular izquierdo únicamente, es decir, con FE del ventrículo derecho $\geq 30\%$.

Para el análisis de la relación de los niveles de Dímero D entre ambos grupos se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada todos con daño ventricular izquierdo (FE promedio de $32 \pm 10\%$). 19(70.4%) fueron hombres y 8(29.6%) mujeres con edad promedio de 42 ± 12.3 años y rango de 19 a 64 años. Del total de pacientes 9 tuvieron además daño ventricular derecho. Se integraron dos grupos: el primero formado por 9 pacientes con daño biventricular en quienes la FE del ventrículo derecho promedio fue de 25% y el grupo 2 por 18 pacientes con daño ventricular izquierdo únicamente, en los cuales la FE del ventrículo derecho promedio fue de 34%. A todos los pacientes se les determinó el nivel sérico de Dímero D por el método de aglutinación en látex. 4 pacientes (3 hombres y 1 mujer) tuvieron prueba positiva para Dímero D y el total pertenecía al grupo 1. En el grupo 2 ningún paciente tuvo Dímero D positivo. Al aplicar la prueba exacta de Fisher se obtuvo una $p= 0.007$.

DISCUSIÓN

Los trabajos realizados por Sbarouni, Jafry, Wilensky y Dunkman publicados entre 1983 y 1997 han puesto en evidencia la relación entre la insuficiencia cardíaca y la hipercoagulabilidad. Esta situación que se acompaña de una mayor incidencia de eventos tromboembólicos ha llevado a considerar dentro de la terapéutica de la insuficiencia cardíaca el empleo de anticoagulantes orales, sin embargo, esta conducta es también motivo de controversia (3,8,12,13). Tomando en cuenta que el paciente con insuficiencia cardíaca cursa con diferentes grados de disfunción hepática, la cual por sí brindaría un efecto protector contra la formación de trombos, en teoría el empleo de anticoagulantes podría incrementar el riesgo de hemorragias al impedir la producción de factores K dependientes de la coagulación (8). No obstante aún con este tipo de tratamiento y efecto óptimo del mismo se ha encontrado que las complicaciones trombóticas continúan presentándose. Este hecho lleva a considerar la participación de más elementos y no únicamente la dilatación de las cavidades cardíacas como participantes en la trombogénesis que se suscita en estos pacientes. Si tomamos en cuenta que la insuficiencia cardíaca involucra alteraciones no solamente mecánicas sino también neurohumorales y una gran variedad secundarias a la afectación de los demás órganos, el campo de estudio es muy extenso.

En este contexto los estudios realizados por Lip, D'Angelo, Becker, y Mastroberto han mostrado una elevación en los niveles séricos de Dímero D en pacientes con insuficiencia cardíaca. Lip y cols. incluso reportaron descenso en las cifras de éste con la administración de warfarina. Este último hecho fue corroborado en nuestro trabajo dentro del grupo con daño ventricular izquierdo. Sin embargo difirió de nuestros resultados en el grupo con daño biventricular. En este grupo 44% de los pacientes tuvieron elevación en los niveles séricos de Dímero D aún encontrándose bajo efecto óptimo de warfarina como el resto de los pacientes.

Estos resultados llevan a la consideración de que la afectación del ventrículo derecho sumada a la del izquierdo incrementa la hipercoagulabilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca por Cardiomiopatía Dilatada. Este hecho es evidenciado por la elevación en los niveles circulantes de Dímero D, situación que traduce un estado de fibrinólisis activa, que a su vez indica trombogénesis existente.

El origen de estos eventos podría ser explicado por el hecho de que en los pacientes con insuficiencia cardíaca un daño miocárdico más severo puede ser causante de mayores alteraciones neuroendocrinas. Dentro éstas figuran mayor producción y liberación de catecolaminas, endotelinas (principalmente tipo 1) e interleucinas que pudieran ser causantes de mayor daño endotelial con activación plaquetaria consecuente. Asimismo por acción procoagulante podrían incidir sobre fenómenos hemostáticos que escapen a la acción de los anticoagulantes orales. Tomando en cuenta los eventos mencionados, la afectación del ventrículo derecho en pacientes con disfunción ventricular izquierda secundaria a cardiomiopatía dilatada podría constituir un factor de riesgo adicional para el desarrollo de eventos tromboembólicos. Sin embargo habrán de realizarse más estudios a este respecto a fin de dar respuesta a las numerosas interrogantes que aún existen respecto a las alteraciones que se suscitan en el mecanismo de la coagulación en estos pacientes e incluso ampliar la perspectiva hacia nuevas conductas terapéuticas que permitan ofrecerles mayor protección contra la trombosis.

CONCLUSIONES

En la insuficiencia cardíaca secundaria a cardiomiopatía dilatada se observa elevación en los niveles séricos de Dímero D predominantemente en aquellos pacientes que tienen deterioro de la función ventricular derecha asociado al daño ventricular izquierdo, aún encontrándose bajo tratamiento con anticoagulantes orales y con cifras de INR óptimas. Este hecho lleva a considerar la posibilidad de que el daño ventricular derecho pueda constituir un factor de riesgo adicional para el desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes con esta enfermedad y que el empleo de anticoagulantes orales no proporcione una protección total contra tal situación. Por lo anterior habrán de realizarse más estudios a este respecto a fin disminuir el riesgo de complicaciones de esta naturaleza en dichos enfermos.

Referencias Bibliográficas :

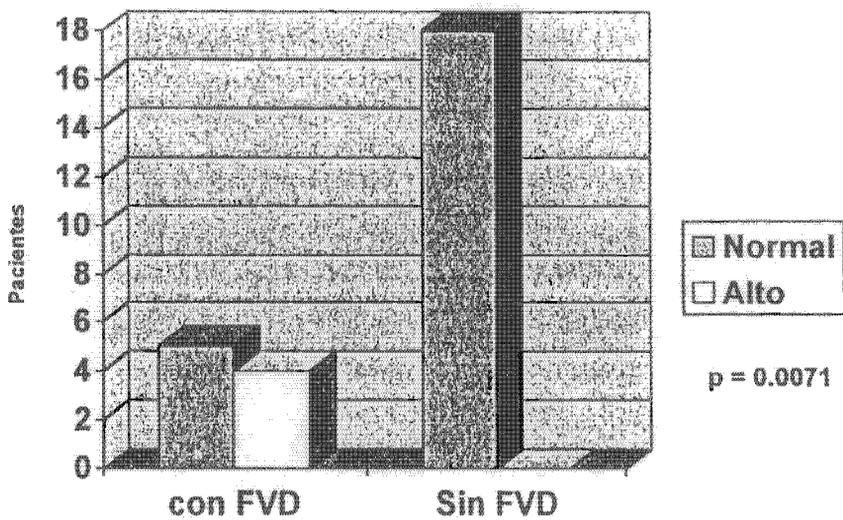
1. Jafry S, Mammen E, Masura J. Effects Of Warfarin On Markers Of Hypercoagulability In Patients With Heart Failure. *Am Heart J* 1997; 134: 27-36.
2. Sbarouni E, Bradshaw A, Andeotti F. Relationship Between Haemostatic Abnormalities And Neuroendocrine Activity En Heart Failure. *Am Heart J* 1994; 127(3): 607-12.
3. Jafry S. Hypercoagulability In Heart Failure. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23(6): 543-5.
4. Wilensky R, Jung S. Thromboembolism In Patients With Decrease Leftventricular Function: Incidence, Risk And Treatment. *J Cardiovascular Risk* 1995; 2(2): 91-96.
5. Gallus A. Long Term Warfarin Treatment In Artery Disease. *Rev* 1988; 2(2): 95-101.
6. Meltzer R, Visser C, Fuster V. Intracardiac Thrombi And Sistemic Embolization. *Ann Intern Med* 1986 ;104(5): 689-698.
7. Dunkman W, Johnson G, Carson P. Incidence of Thromboembolic Events in Congestive Heart Failure. *Circulation* 1983; 87: VI 94-101.
8. Baker D, Wright R. Management of Heart Failure. Anticoagulants for Patients with Heart Failure due to Left Ventricular Systolic Dysfunction. *JAMA* 1994; 272:1614-8.

9. Hsu DT, Addonizio LJ, Hordof AJ, Gersony WM. Acute Pulmonary embolism in pediatric patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(7):1621-5.
10. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Treatment of Heart Failure. *European Heart Journal* 1997; 18: 736-753.
11. ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. *JACC* 1995; 26: 1376-98.
12. Hardman S, Cowie M, Anticoagulation In Heart Disease. *BMJ* 1999; 318: 238-44.
13. Lip G, Lowe G, Melcalfe M. Effects Of Warfarine Therapy On Plasma Fibrinogen, Von Willebrand Factor And D-Dimer In Left Ventricular Dysfunction Secondary To Coronary Artery Disease With And Without Aneurysm. *Am J Cardiol* 1995; 76: 453-8.
14. D'Angelo A, D'Alssandro G, Tomassini N. Evaluation Of A New Rapid Quantitative D-Dimer Assay In Patients With Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75(3): 412-6.
15. Escoffre M, Oger E, Leroyer M. Evaluation Of A New Rapid D-Dimer Assay For Clinically Suspected Deep Venous Thromobosis (Liatest D-Dimer). *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 748-753.
16. Becker D, John T, Philbrick M. D-Dimer Testing And Acute Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med* 1996; 156: 939-46.

17. Mastroberto P, Chello M, Peticone F. Elevated Circulating levels Of Von Willebrand Factor And D-Dimer In Patients With Heart Failure And Mechanical Prosthesis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 30(2): 77-81.
18. Coplan N, Fuster B. Natural History Of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Implications For Future Therapy. *Herz* 1985; 10(5): 298-304.
19. Garrido M, Gaxiola A, Justiniano S, Pimentel G y Castaño R. Frecuencia de complicaciones embólicas a 3 Años en pacientes con Cardiomiopatía Dilatada con daño uni o biventricular. *Arch Inst Cardiol Mex* 1997; 6 Supl: 108.

AGRADECIMIENTOS

Mi gratitud plena a todas y cada una de las personas que de alguna u otra manera permitieron que hiciera posible uno de los más grandes sueños de mi vida: llegar a ser Cardiólogo.



Resultados de la determinación de Dímero D, para los grupos de acuerdo con la función ventricular. **Con FVD** = Pacientes con falla ventricular derecha (FE<30%) y falla ventricular izquierda (<40%). **Sin FVD** = Pacientes con falla ventricular izquierda (>40%) y fracción de expulsión del ventrículo derecho $\geq 30\%$.