



---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
PATOLOGIA CLINICA

*"EL USO DEL DIMERO D EN LA EVALUACION DEL DOLOR TORACICO AGUDO DE ORIGEN  
ISQUEMICO"*

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
PATOLOGIA CLINICA

PRESENTA

**DR. LUCIO VAZQUEZ DEL ANGEL**

DIRECTOR DE TESIS  
DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ  
DRA NOEMI PATRICIA CASTILLO HERRERA

ASESOR ESTADISTICO  
M en C ANGEL RODRIGUEZ PEREZ

2008



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.

*"EL USO DEL DIMERO D EN LA EVALUACION DEL DOLOR TORACICO AGUDO DE ORIGEN  
ISQUEMICO"*

**Vo. Bo.**

**Dr Ricardo Jauregui Aguilar**

---

**Director General**

**Vo.Bo**

**Dr Jesús Salvador Valencia Sánchez**

---

**Director de Educación e Investigación**

**Vo.Bo**

**Dr Noemí Patricia Castillo Torres**

---

**Titular del Curso de Especialidad  
Patología Clínica**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis compañeras y amigas de residencia Argelia Galicia y Guadalupe Souto su compañía, por que a pesar de todas las adversidades nos divertimos y vivimos momentos agradables.

Agradezco a mi gran maestro Dr Pizaña Venegas. Gracias por todas sus enseñanzas. Mi gran ejemplo a seguir.

Agradezco al Dr Collazo Jaloma por brindarnos la oportunidad de rotar en el Hospital General de México y contar siempre con su apoyo.

Agradezco a la Dra Noemi Castillo por ser la tutora de la especialidad y contribuir a la superación de los residentes.

Agradezco al Dr Valencia por su paciencia y su apoyo para la realización de esta tesis.

Agradezco al Dr Ricardo Jauregui por escuchar y preocuparse por los residentes.

Agradezco al M en C Ángel Rodríguez Pérez por su asesoría para la realización de esta tesis.

Agradezco a mis profesores: Dr. Cuauhtémoc Infante, Dra. Norma Velázquez, MASS Eva Calderón Garcidueñas, Dra. María Luisa Portillo, Dra. Bernal, Dr. Trevillo, Dra. América García por su atención para mi formación como especialista.

Agradezco a todos los químicos y técnicos laboratoristas que contribuyeron a mi formación y disfrute de su compañía:

Hospital de Cardiología: MarthaTejero, Teresita, Silvia, Jesús, Fernando Armando, Beto, Angelita.

Hospital de Oncología: José Luis, Marina, Lupita, Alejandro, Luis.

Hospital de Especialidades: Anita, María de Jesús, Isabel, Margarita, Lalo, Pedrito, Memo, Martha, Israel, Griselda.

Banco de Sangre: Carmelita, Alfonso, Celia, Santos, Lino, Jacobo, Javier Bautista, Martita, Tere, Jessi.

Banco de Cordón Umbilical CNTS: Angy, Bety, Miriam, Chava, Pepito, Inge, Paulina.

Hospital Infantil de México: Karina, Tere, Óscar, Salvador, Ana Laura.

Hospital Pediatría: Roberto, Luz María, Teo, Andrea.

UNAM: A todo el equipo de Micología

Y muchos otros que me faltaron por nombrar.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
INTRODUCCIÓN	4
<b>PRIMERA PARTE</b>	
1.- CONSIDERACIONES PRELIMINARES	6
1.1. Antecedentes teóricos	6
1.2. Antecedentes científicos	18
<b>SEGUNDA PARTE</b>	
2.1 Planteamiento del problema	21
2.2 Justificación	23
2.3 Hipótesis	24
2.4 Propósito del estudio	25
2.5 Variables	26
2.6. Diseño	27
2.7. Población	27
2.8 Material y Métodos	28
2.9 Análisis Estadístico	31
<b>TERCERA PARTE</b>	
3.- Resultados	32
<b>CUARTA PARTE</b>	
4.- Discusión	51
<b>QUINTA PARTE</b>	
5.- Conclusiones	53
6.- Bibliografía	55
7.- Anexos	57

## **INTRODUCCIÓN**

Uno de los motivos de consulta en el servicio de urgencias del hospital de cardiología lo constituye el grupo de pacientes con dolor torácico, cuya etiología tiene un amplio espectro de situaciones clínicas que involucra a los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (SICA). En México en el año 2001 se reportó un total de 98,941 muertes causadas por enfermedades del corazón, representando el SICA el 26.2%. Este padecimiento representa un problema debido a que produce invalidez y deterioro de la clase funcional en los pacientes que sobreviven, causando un impacto económico negativo. Más del 80 % de los infartos agudos del miocardio son el resultado de la sobreposición de un trombo luminal, por lo que es la mayor complicación clínica de la aterosclerosis coronaria. Su diagnóstico se fundamenta en las manifestaciones clínicas, las alteraciones del electrocardiograma y las modificaciones evolutivas en la actividad sérica de los biomarcadores cardiacos. Debido a la fisiopatología de la isquemia miocárdica se realizó este estudio para determinar el uso de un marcador de trombosis (Dímero D) para esta enfermedad. El Dímero D (DD) es el producto primario de la degradación de la fibrina con un peso molecular aproximado es 200 kD, constituye un marcador directo de la coagulación en curso con fibrinólisis, debido a su vida media plasmática (4-6 hrs) más larga y a su liberación durante un mayor período de tiempo que otros productos similares, puede ser considerado como un marcador del proceso trombocito agudo. El propósito de este trabajo fue determinar la relación entre la elevación del Dímero D y la presencia isquemia miocárdica en pacientes con dolor torácico agudo. Para este objetivo se realizó un estudio prospectivo observacional durante el periodo comprendido del mes de

Septiembre a Diciembre del 2007 en el servicio de urgencias de la UMAE Hospital de Cardiología CMNSXXI, realizándose la medición del Dímero D a todo paciente con dolor torácico agudo que acudiera al servicio de urgencias formando dos Grupos: I.- Dolor torácico de origen no isquémico y II.- Dolor torácico de origen isquémico. Para su medición se utilizó el panel Triage Profiler S.O.B. (Laboratorio Virtual) por el método de inmunoensayo de fluorescencia en forma cuantitativa. De un total de ciento noventa y ocho pacientes, sesenta y ocho pacientes (34%) fueron por dolor torácico no isquémico y ciento treinta presentaron un Síndrome Isquémico Coronario Agudo (66%). Las concentraciones de Dímero D fueron diferentes 141.5 ug/L vs 252 ug/L ( $p= 0.001$ ). La sensibilidad fue del 30% y la especificidad del 91%; el valor predictivo positivo y negativo fue 86% y 40%. Se obtuvo correlación con el sexo ( $r_s =0.16$  ,  $p=0.06$  ), edad ( $r_s =0.40$ ,  $p= <0.001$ ), tabaquismo ( $r_s =0.20$  ,  $p=0.018$ ), troponina I ( $r_s =0.20$ ,  $p=0.04$ ), CPK-MB ( $r_s =0.21$ ,  $p=0.015$ ) y no encontramos correlación con Hipertensión ( $r_s =0.1$ ,  $p=0.33$  ), diabetes mellitus ( $r_s =0.1$ ,  $p=0.95$  ) y dislipidemia ( $r_s =0.1$ ,  $p=0.35$  ). Nosotros encontramos que hay diferencia de la presencia de Dímero D en los Síndrome Isquémico Coronario Agudo y en el dolor torácico no isquémico. No todos los factores de riesgo tuvieron correlación con las concentraciones de Dímero D en pacientes con dolor torácico con SICA. El dímero D tiene baja sensibilidad y mayor especificidad en los síndromes coronarios agudos. El Dímero D puede ser utilizado para la evaluación de pacientes con dolor torácico no isquémico.

## **PRIMERA PARTE**

### **1.- CONSIDERACIONES PRELIMINARES**

#### **1.1 ANTECEDENTES TEÓRICOS**

##### **EPIDEMIOLOGÍA**

Se ha estimado en algunos países como en Estados Unidos al menos 6 millones de pacientes acuden al servicio de urgencias cada año con dolor torácico como queja principal.<sup>1,2,3</sup> De este grupo alrededor 15 a 20% corresponden a un Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA). Por otro lado muchos de estos pacientes son hospitalizados sin tener enfermedad coronaria y al mismo tiempo otro grupo de pacientes entre 5 a 10 % pueden erróneamente ser dados de alta cursando con un infarto agudo del miocardio, con una mortalidad para este grupo del 6% al 8 %.<sup>2,3</sup>

En México se considera que aproximadamente 66% de pacientes que acuden por dolor torácico de origen cardiaco al servicio médico, se debe a un SICA.<sup>4</sup> En nuestro país ingresan anualmente de 15, 000 a 20, 000 pacientes en hospitales oficiales por este padecimiento.

En 1998 la tasa de mortalidad fue de 63.4 por cada 100,000 habitantes, afectando a personas en edad reproductiva, produce invalidez y deterioro de la clase funcional en los pacientes que sobreviven, causando un impacto económico negativo.<sup>4</sup> En el año 2001 se reportó un total de 98,941 muertes causadas por enfermedades del corazón, representando el SICA el 26.2%.<sup>5</sup> Durante el 2006 las



enfermedades del corazón continuaron siendo la primera causa de muerte oscilando entre el 16.4 % de 494 471 muertes en el país.<sup>6</sup> Por otro lado, el incremento en la esperanza de vida aumenta el número de casos de SICA, convirtiendo a este padecimiento en un problema de salud pública.

El dolor torácico es un síntoma frecuente por el cual el paciente suele acudir a consulta.<sup>4</sup> De acuerdo a su causa se pueden identificar tres grupos:

- 1) Síndromes isquémicos coronarios agudos: infarto agudo del miocardio con elevación del ST, infarto agudo del miocardio sin elevación del ST y angina inestable.
- 2) Causas cardiacas diferentes: pericarditis, disección de aorta, estenosis aórtica y prolapso valvular mitral.
- 3) Causas no cardiacas : embolismo pulmonar, neumonía, cáncer pulmonar primario o metastásico, espasmo esofágico, cáncer esofágico, contractura muscular, osteocondritis, síndrome ansioso y absceso hepático amebiano

El diagnóstico de los síndromes isquémicos coronarios agudos se fundamenta en las manifestaciones clínicas, las alteraciones del electrocardiograma y las modificaciones evolutivas en la actividad sérica de las enzimas cardiacas.<sup>7</sup>

Los paciente que sufren un evento isquémico agudo se pueden clasificar a su ingreso hospitalario, en aquellos que se les identifica elevación del segmento ST y los que no tienen este supradesnivel en el ECG ( sin elevación del ST ).

## **TROMBOSIS CORONARIA**

Más del 80% de los infartos agudos del miocardio son el resultado de la sobreposición de un trombo luminal, por lo que es la mayor complicación clínica de la aterosclerosis coronaria.<sup>8</sup>

La oclusión abrupta lleva a muchas manifestaciones clínicas de enfermedad como angina inestable, infarto del miocardio o muerte subita.<sup>8,9</sup>

Diversos estudios de autopsia han demostrado que 70 a 80% de los trombos coronarios ocurre en sitios donde la capa fibrosa de una placa aterosclerótica se ha fisurado o ha sufrido ruptura.<sup>9,10</sup> La ruptura de la capa fibrosa lleva a la exposición de los componentes trombogénicos de la placa con la activación consiguiente de las plaquetas y de la coagulación que culmina en la formación del trombo con un compromiso luminal precipitado.<sup>8,9</sup>

La disolución del trombo y la prevención de la re-trombosis con tratamientos fibrinolíticos, anticoagulantes y fármacos antiplaquetarios, nos da el entendimiento de la importancia de los sistemas de coagulación y fibrinólisis en la fisiopatología del infarto al miocardio. Sin embargo la actividad de este sistema y la exuberancia de la respuesta trombótica varía entre individuos, potencialmente de aquellos que son susceptibles y de mayor riesgo.<sup>11</sup>

La aterosclerosis fue conceptualizada previamente como progresión inexorable de la deposición del lípido en la pared arterial, comenzando con una estría grasa y el progreso a una placa más grande que va creando eventualmente una estenosis

luminal, ocasionado la aparición de una angina. Cuando el proceso de aterosclerosis continua al punto que esta estenosis llega a ser totalmente oclusiva, la enfermedad culmina en un infarto del miocardio (IM). Este modelo de entendimiento para la enfermedad cardiovascular ha sido cambiado por la introducción del concepto de la placa vulnerable.<sup>10,11</sup> Dos tercios de las lesiones son el resultado de un SICA que no se produce por la estenosis gradualmente oclusiva, sino de la obstrucción aguda de placas ricas de lípido no estenóticas. Estas lesiones desarrollan una interrupción endotelial, el cual resulta en la exposición de una superficie subendotelial trombogénica. El Infarto del Miocardio subsecuente es el resultado de la formación oclusiva del trombo en esta placa rota. Este nuevo paradigma para el entendimiento de la naturaleza de la aterosclerosis de la enfermedad cardiovascular, lleva en la actualidad a que las terapias futuras pueden apuntar cada vez más a los marcadores de la trombosis y de los fibrinolisis.<sup>8, 9, 10,11</sup>

### **Las plaquetas en la trombosis coronaria.**

La activación plaquetaria es consecuencia de una lesión endotelial vascular o disfuncional por la alteración de estructuras subendoteliales, placas ateromatosas, complejos inmunes, hipoxémia, superficies artificiales, hiperactividad plaquetaria en diabetes mellitus I y II, hipercolesterolemia familiar, homocistinuria homocigota<sup>12</sup> y síndrome antifosfolípido. En el 95% la causa de la lesión endotelial es la Aterosclerosis (AE) que ocasiona desequilibrio bioquímico de la plaqueta sanguínea por predominio de los agentes agonistas plaquetarios típicos que se unen a receptores específicos de la membrana plaquetaria (ADP, serotonina,

colágeno, NE, Ca<sup>++</sup>) con formación de endoperóxidos y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) que refuerzan el proceso de agregación; y asimismo disminución o abolición de los antagonistas (PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>). La plaqueta es un elemento forme que circula normalmente en estado inactivo; pero cuando es activada cambia de forma mediante su sistema actino-miosina que produce contracción y reacción de liberación por los túbulos conectantes de superficie, que se abren durante la estimulación, secretando el contenido de sus gránulos.<sup>12,13</sup>

### **Proceso de la trombosis coronaria.**

La lesión de la pared vascular estimula la generación de tromboplastina tisular (fosfolípidos y detritus tisulares) que activa la vía extrínseca de la coagulación. El conglomerado plaquetario, que constituye el papel central de la trombosis arterial, y la fibrina establecen el trombo oclusivo arterial.<sup>9, 10,11</sup> Cuando la placa se rompe, la colágena subendotelial y el Factor de von Willebrand (vWF) son expuestos. Estos componentes proveen de un rico sustrato para la adhesión plaquetaria. La colágena enlaza a las glicoproteínas plaquetarias del complejo receptor Ia/IIa. El factor de vWF enlaza al complejo receptor Ib/IX/V, otros exponen la matriz extracelular, tales como la fibronectina y laminina enlazando a la glicoproteína. Este proceso inicia la agregación plaquetaria por el complejo receptor IIb/IIIa. Este complejo acelera la adhesión plaquetaria al subendotelio por enlace al fibrinógeno y al vWF. Además los resultados de la ruptura de la placa enlazan el factor tisular, que acelera la cascada extrínseca de la coagulación, el factor VII es activado el cual a su vez activa a los factores Xa y Va por lo que la protrombina se convierte en trombina y culmina con la formación del coagulo de fibrina. La formación de

fibrina resulta en la formación de Dímero-D. Esta fibrinólisis es deteriorada, el coágulo de plaquetas/fibrina podría propagarse rápidamente resultando en un trombo oclusivo y un infarto del miocardio significativo.<sup>11</sup> A causa de que t-PA cataliza la activación del plasminógeno en la plasmina, que alternadamente, cataliza la degradación de la fibrina, desempeña un papel crítico en el proceso fibrinolítico. Inversamente, su inhibidor PAI-1, también llevaría a una formación más agresiva del trombo.<sup>10,11,13</sup>

La ruptura de la placa inicia la cascada antedicha, los niveles de cualquier componente de esta cascada en el lado de la trombosis podrían aumentar el potencial aterotrombótico del riesgo. Por otro lado, los marcadores de la fibrinólisis pueden indicar inicialmente riesgo aterotrombótico porque estos subproductos se elevan en la remodelación del trombo existente e indicar trombolisis activa. En esta premisa, la investigación ha llevado al desarrollo de análisis para determinar estos componentes y los estudios se han conducido para determinar sus riesgos asociados.<sup>9,10,11,13</sup>

## **BIOMARCADORES SANGUÍNEOS**

El término biomarcador (marcador biológico) fue definido en 1989 como aquel parámetro biológico medible y cuantificable que sirve como índice de salud y fisiológicamente relacionado con la evaluación, riesgo y diagnóstico de enfermedad.

En 2001, se estandariza la definición como una característica que es objetivamente medible y evaluada como un indicador de procesos biológicos

normales, procesos patológicos, o de respuesta farmacológica a la intervención terapéutica .<sup>14, 15</sup>

### **Marcadores de Isquemia.**

Los marcadores de proteínas sanguíneas desempeñan un papel importante en el diagnóstico diferencial del IM cuando otros indicadores pueden ser negativos o cuestionables.<sup>16</sup> Después de un IM, la aparición de marcadores de proteínas en la sangre se produce a consecuencia de la necrosis celular iniciada por un episodio isquémico. Las proteínas presentes en concentraciones más altas y las más solubles son las que primero aparecen en la sangre, por ejemplo, la mioglobina. Las proteínas estructurales y mitocondriales de los miocitos aparecen más tarde, como por ejemplo la CK-MB y la troponina I.<sup>17</sup>

**Troponina I:** Las troponinas T (TnT), C (TnC) e I (TnI) constituyen un grupo de proteínas específicas del tejido muscular, las cuales desempeñan un papel en la regulación de la interacción actina-miosina durante el proceso de contracción muscular. La TnI tiene un peso molecular de 24 kD y ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad ATPasa de la actimiosina estimulada por Mg<sup>2+</sup>. Existen tres isoformas de esta proteína que son específicas de tejido en humanos: de músculo cardíaco (Tic), de músculo esquelético rápido y de músculo esquelético lento. La isoforma cardíaca tiene 32 aminoácidos adicionales en el extremo amino, los cuales le confieren cardioespecificidad cardíaca. La troponina alcanza su valor máximo alrededor de 24 horas después del infarto pero disminuye lentamente. Las formas cardíacas de troponina T e I se unen predominantemente a las fibras

musculares y esta unión solo se deshace lentamente a lo largo de las primeras semanas posteriores a un infarto.<sup>15, 16,17</sup>

La CK es una enzima que participa en la transferencia de energía de la mitocondria al citosol. Es una molécula dimérica compuesta por dos subunidades diferentes designadas M (músculo; peso molecular 43 kD) y B (cerebro: peso molecular 44,5 kD), las cuales dan lugar a tres isoenzimas: CK-MM, CKBB y CK-MB. La CK-MB es la isoforma más abundante en el corazón y la menos presente en el músculo esquelético, pero también se encuentra en la sangre, el útero y la placenta de la mujer embarazada. El valor máximo de CK-MB se alcanza entre 10 y 12 horas después del infarto y generalmente los niveles permanecen elevados 24 y 36 horas.<sup>15,17</sup>

### **Marcadores de Trombosis y Fibrinólisis.**

El Factor Tisular (TF) es una glicoproteína de 30 kD. Es un cofactor para el factor VII el cual es necesario para su activación. La concentración de TF aumenta perceptiblemente después de cualquier lesión del tejido. El TF está presente en el subendotelio vascular, y cualquier daño a la capa endotelial lleva a la formación de trombo. Se encuentra generalmente en bajos niveles en el plasma, así como en la superficie de células endoteliales normales y leucocitos. A pesar de su promesa como marcador del riesgo aterotrombótico, los estudios no han demostrado resultados concluyentes de que el TF puede un factor de riesgo de la enfermedad de la arteria coronaria.<sup>11</sup>

El TFPI se reconoce como anticoagulante fisiológico importante que actúa como un inhibidor natural de TF/factor VIIa. Por lo tanto, sus niveles son modificados generalmente por las condiciones que también afectan a variaciones del TF. El TFPI continúa en estudio como biomarcador predictor de enfermedad cardiovascular y su estandarización en el laboratorio aun no está establecida.<sup>11</sup>

El fibrinógeno es una proteína que es producida principalmente por el hígado. Puede ser modificado por varios estados patológicos. Se ha demostrado una relación fuerte entre el fibrinógeno y los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cardiovascular. Los niveles de fibrinógeno son generalmente más altos entre quienes tienen enfermedad cardiovascular.<sup>11</sup>

PAI-1 es un específico e inhibidor rápido de t-PA. El PAI-1 plasmático es un compuesto de diferentes fuentes, incluyendo el endotelio vascular, el tejido adiposo, y el hígado. PAI-1 se almacena en las plaquetas, es perceptible en plasma, pero su medida varía de casi imperceptible a más de 200 mg/l. Hay una variación circadiana en los niveles de PAI-1 plasmático. El PAI-1 alcanza sus concentraciones más altas en la mañana, que correlaciona con el pico de la actividad fibrinolítica.<sup>11</sup>

La Beta Tromboglobulina (B-TG) es producida por proteólisis de proteínas plaquetarias. La determinación de B-TG en el plasma es un método no invasivo que sirve como un marcador biológico protrombótico para evaluar la activación plaquetaria. La B-TG tiene vida media de 100 minutos; presenta débil actividad



antiheparina e impide la producción de PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) por las células endoteliales vasculares, es excretada por el riñón y su nivel es inversamente proporcional al aclaramiento de creatinina, por eso su medición es insegura en insuficiencia renal. La concentración plasmática normales de B-TG fluctúa entre 10 y 40 UI/ml y aumenta con la edad.<sup>12</sup>

### **Dímero D**

El Dímero D (DD) es el producto primario de la degradación de la fibrina con un peso molecular aproximado de 200 kD, constituye un marcador directo de la coagulación en curso con fibrinólisis. Esto ha sido también correlacionado bien con acontecimientos subsecuentes de la arteria coronaria. El nivel de DD en pacientes con angina inestable e infarto agudo del miocardio es un marcador temprano de isquemia miocárdica en pacientes con dolor torácico.<sup>18</sup>

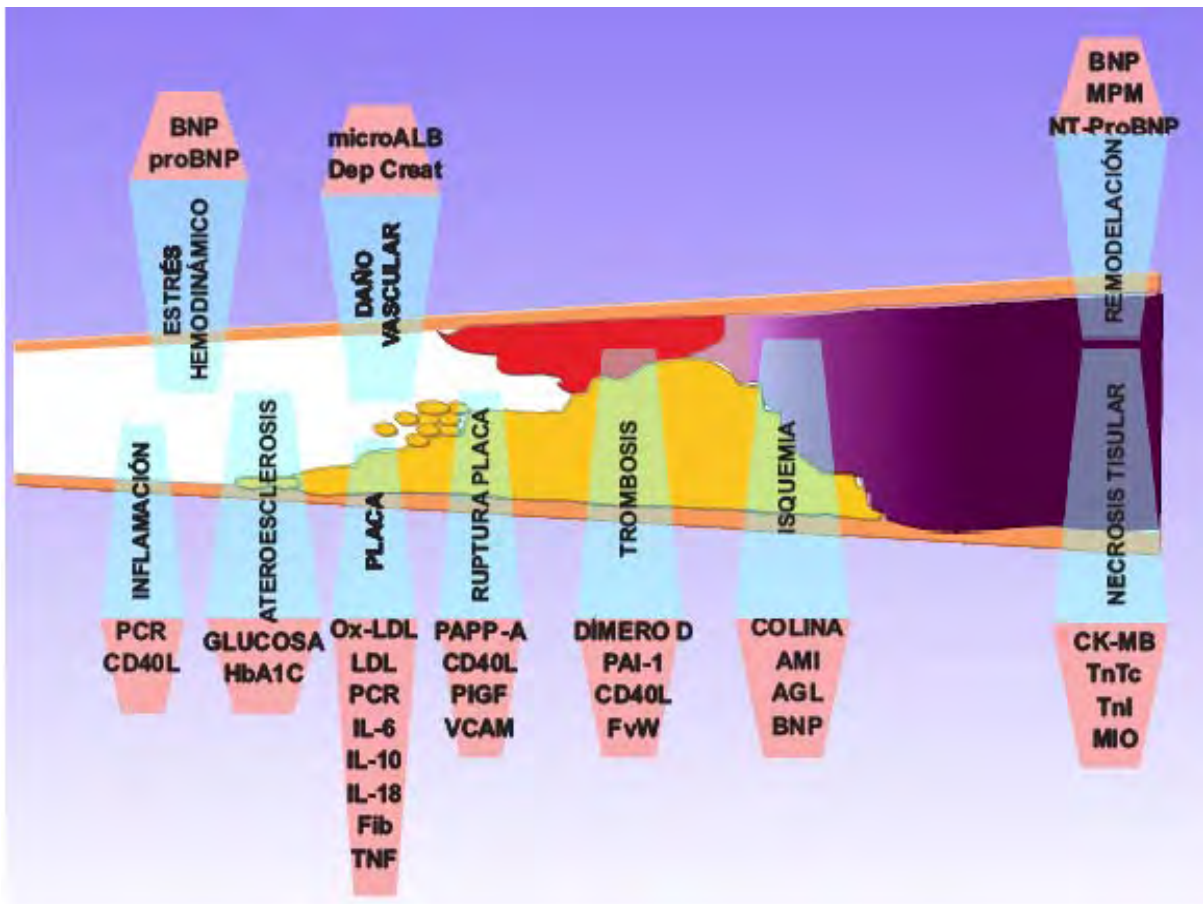
Formación del Dímero D: El trombo resultante es una madeja de monómeros de fibrina entrecruzados que posteriormente la plasmina (enzima capaz de producir la lisis del trombo) rompe el fibrinógeno y la fibrina produciendo varios productos de degradación, entre los que se encuentra un fragmento peptídico llamado Dímero-D. Dicho de otro modo, el fibrinógeno se muestra como una estructura trinodular constituida por dos dominios D separados por otro E; durante la fibrinólisis de la fibrina, la plasmina parte la fibrina cruzada con el factor XIIIa en matrices de formas intermedias; el DD y los fragmentos E son el resultado de la degradación final de la fibrina. Por eso, siempre es posible encontrar niveles elevados de DD ante un incremento de la actividad fibrinolítica. Por el contrario, y desde un punto

de vista teórico, valores normales de DD indican que no existe trombosis.<sup>11</sup> Las elevaciones de DD se detectan en plasma a la hora del inicio de la formación del trombo y dicho aumento suele persistir alrededor de una semana. La vida media circulante del DD es de 4-6 horas, debido a su vida media plasmática más larga y a su liberación durante un mayor período de tiempo que otros productos similares (complejos trombina-antitrombina III, fragmento 1+2 de protrombina) puede ser considerado como un marcador del proceso trombótico agudo. Así, conviene saber que lo más probable es detectar valores normales de DD en pacientes portadores de una trombosis venosa con más de 7 días de evolución. Los niveles elevados del DD son un indicador dominante de acontecimientos trombóticos, indicando exceso de fibrinólisis, después de la activación de la coagulación .

En estudios realizados han demostrado asociaciones entre aumento de los niveles plasmáticos del DD y el diagnóstico de SICA, tomando el aumento de sus niveles en sangre como indicador del proceso activo de formación del trombo, siendo predictores de eventos trombogénicos anteriores a los que generan la elevación de las enzimas cardíacas. El DD se eleva en una trombosis en curso o reciente.<sup>11</sup>

Existen una serie de situaciones fisiopatológicas que activan la coagulación que se acompañan de elevación del DD entre las que destacan: Procesos inflamatorios, infarto agudo del miocardio, enfermedades malignas, postoperatorio, edad avanzada, cirrosis hepática, obesidad, Inmovilización prolongada, hematomas traumáticos.

## DÍMERO D EN LA TROMBOSIS CORONARIA



### Determinación del Dímero D.

Los valores del DD en el plasma pueden ser medidos mediante diferentes métodos. Los test de aglutinación de látex son rápidos y baratos, pero carecen de la suficiente sensibilidad por sí mismos y los test que mide n el DD por ELISA son más caros pero más sensibles. Sin embargo, son muy heterogéneos, ya que emplean diferentes anticuerpos de captura y marcaje del epítipo del DD, por lo que todos ellos deben ser validados mediante ensayos clínicos bien diseñados. También se han empleado test de aglutinación de eritrocitos. Actualmente, en el

mercado existen varios análisis inmunoenzimáticos cuantitativos en fase sólida para la detección de marcadores cardíacos los cuales son útiles. Estos inmunoensayos son de tipo “sándwich”. Uno de estos ejemplos es el panel Triage Profiler S.O.B. el cual es un inmunoensayo de fluorescencia que determina en forma cuantitativa las concentraciones de las siguientes proteínas Dímero D, CK-MB, mioglobina, troponina I y BNP en muestras de sangre entera y plasma recogidas con EDTA como anticoagulante.

## **1.2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

### **EVALUACIÓN DEL PAPEL DEL DÍMERO D DE EN LA TROMBÓISIS CORONARIA.**

La relación entre la trombosis coronaria y SICA ha sido establecida en los diversos estudios que involucran el Dímero D con la cardiopatía isquémica. En un estudio longitudinal de 13 años realizado por John Danesh, que incluyó a 2398 sujetos sanos del sexo masculino, observó que los hombres con incremento en los niveles del Dímero D se asociaba con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.<sup>22</sup>

Haruka itakura y cols. realizaron una comparación entre las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, dímero D, activador tisular del plasminógeno, e inhibidor del activador del plasminógeno en pacientes quienes manifestaron un infarto del miocardio (n=198) y angina estable (n=199). Durante el seguimiento de 15 semanas, los pacientes con IM tuvieron un incremento mayor en las concentraciones del Dímero D en relación a los pacientes con angina estable ( $p=0.057$ ).<sup>20</sup>

John Danesh y cols.<sup>22</sup> determinaron las concentraciones del antígeno del Dímero D en muestras de sangre almacenada de 630 casos de enfermedad cardíaca y 1269 controles en una cohorte prospectiva de 5661 hombres quienes fueron monitorizados durante 16 años. En este estudio se identificó una fuerte correlación entre los valores del Dímero D con las concentraciones de proteína C reactiva y proteína A amiloide pero no con tabaquismo, dislipidemias, presión sanguínea y otros factores de riesgo. Aunque los autores mencionan que si puede existir una asociación entre la circulación del Dímero D y enfermedad cardíaca, recomiendan el diseño de otros estudios para estimar el grado de asociación.

Byes-Genis y cols.<sup>18</sup> estimaron el valor diagnóstico de marcadores hemostáticos en los pacientes que se presentaban al servicio de urgencias con dolor torácico. Los autores encontraron que los niveles del D-dímero eran perceptiblemente más elevados en pacientes con infarto del miocardio y angina inestable que en pacientes no isquémicos. Un nivel del Dímero D >500 ug/L tenían un valor pronóstico independiente para el infarto agudo del miocardio e incrementó la sensibilidad diagnóstica del electrocardiograma y de la historia clínica de un 73% a un 92%.

Hoffmeister y cols.<sup>18</sup> investigaron el papel de la coagulación en los pacientes con síndrome coronario agudo del tipo de la angina inestable y demostraron una fuerte relación con los niveles elevados del Dímero D durante los primeros 10 días después de la admisión hospitalaria.

David Shitrit y cols.<sup>18</sup> encontraron correlación estadística con factores de riesgo como sexo, edad, tabaquismo e hipertensión.

Finalmente en algunos estudios realizados recientemente se concluye que el Dímero-D, puede servir como herramienta adicional para predecir la magnitud de la angina inestable, principalmente en pacientes que ingresan con un electrocardiograma normal. En este sentido los niveles elevados de este marcador pueden reflejar un estado protrombótico sistémico relacionado con la formación y degradación de la fibrina en sus productos de degradación y que se encuentran asociados a una actividad aterosclerótica inestable de la placa.<sup>18</sup>

## SEGUNDA PARTE

### 2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor torácico es un síntoma frecuente por el cual el paciente suele acudir a consulta. La percepción del dolor es subjetiva y suele ser variable debido a múltiples factores como el nivel sociocultural, el origen anatómico del dolor y la intensidad.

Uno de los motivos de consulta en el servicio de urgencias del hospital de cardiología lo constituye el grupo de pacientes con dolor torácico, cuya etiología tiene un amplio espectro de situaciones clínicas que involucra a los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos. La valoración inicial de un paciente con dolor torácico, suele ser un reto diagnóstico, debido a que determinar su origen es crucial por las implicaciones que conlleva un diagnóstico erróneo.

Una de las etiologías del dolor torácico es la cardiopatía isquémica con su amplio espectro de presentación clínica y su diagnóstico se sustenta en base a criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud: cuadro clínico, cambios electrocardiográfico y elevación de biomarcadores.

La sensibilidad y especificidad del electrocardiograma alcanza solo alrededor del 70-80%, principalmente en aquellos pacientes con infartos pequeños con elevación del ST y sin elevación del segmento ST. Se estima que alrededor del 20% de los casos de IM el electrocardiograma es normal o indeterminado y por lo

general no es muy útil en la detección de microinfartos como los que se pueden manifestar en pacientes con angina Inestable.

Debido a lo anterior se han establecido diversas estrategias de diagnóstico para incrementar la sensibilidad del electrocardiograma en el diagnóstico de esta enfermedad, por lo que el cuadro clínico y los marcadores sanguíneos se convierten en una herramienta importante para incrementar su eficacia en el diagnóstico. Entre los biomarcadores medibles tenemos aquellos que reflejan un daño celular y aquellos que nos indican inflamación y trombosis. El dímero D es un biomarcador de trombosis, producido por la degradación de la fibrina a partir de la acción de la plasmina durante la fibrinólisis, lo que normalmente ocurre una hora después de la formación del trombo.

Los estudios realizados para determinar la utilidad del Dímero D han sido enfocados para evaluar la tromboembolia pulmonar y la coagulación intravascular diseminada; no obstante, ante la percepción de que la causa mas frecuente de los síndromes isquémicos coronarios agudos es un trombo, la determinación de la relación existente entre este marcador de trombosis (Dímero D) y la cardiopatía isquémica no han sido totalmente evaluadas.

**PREGUNTA:**

**¿Existe relación entre la elevación del dímero D y la isquemia miocárdica en pacientes con dolor torácico agudo?**



## 2.2 JUSTIFICACIÓN

Debido a que la causa más frecuente de la oclusión coronaria es la placa aterosclerótica que permite la formación de un trombo, se puede utilizar el Dímero D como parte de los biomarcadores que nos ayude a identificar los procesos isquémicos relacionados con la trombosis coronaria. El Dímero D es el producto primario de la degradación de la fibrina y por lo tanto sirve como un directo marcador del curso de la coagulación con la fibrinólisis. La vida media circulante de los dímeros D es de 4-6 horas, pero ante la presencia del trombo se produce una fibrinólisis continua en la cual se podrá detectar niveles de Dímero D durante este tiempo, que usualmente es de una semana.

El Dímero D, el cual es considerado como marcador de trombosis, esta disponible como prueba rápida cuantitativa ( Laboratorio Virtual ) en inmunoensayo de fase solida y su resultado esta listo en menos de 20 minutos.

## 2.3 HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación:

-Hipótesis Alterna:

Existe relación entre la elevación del Dímero D y la presencia de isquemia miocárdica en pacientes con dolor torácico agudo.

-Hipótesis Nula:

No existe relación entre la elevación del dímero D y la presencia de isquemia miocárdica en pacientes con dolor torácico agudo.

Hipótesis secundaria:

Hipótesis Alterna:

Existe relación entre la elevación del Dímero D y la presencia de factores de riesgo en pacientes con dolor torácico agudo de origen isquémico.

Hipótesis Nula:

No existe relación entre la elevación del Dímero D y la presencia de factores de riesgo en pacientes con dolor torácico agudo de origen isquémico.

## 2.4 PROPÓSITO DEL ESTUDIO

### OBJETIVO:

Determinar la relación entre la elevación del Dímero D y la presencia de isquemia miocárdica en pacientes con dolor torácico agudo.

Determinar la relación entre la elevación del Dímero –D y los factores de riesgo en pacientes con dolor torácico agudo con isquemia miocárdica.

## 2.5 VARIABLES

### **VARIABLE INDEPENDIENTE:** Dolor Torácico Agudo

-Definición conceptual: Se define como dolor torácico agudo a cualquier sensación álgica localizada en la zona situada entre el diafragma y la base del cuello, de instauración reciente. Entre sus causas están las originadas por isquémica miocárdica.

-Definición operacional:

El diagnóstico del dolor torácico agudo de origen isquémico se fundamenta en las manifestaciones clínicas, las alteraciones electrocardiográficas y las modificaciones evolutivas en la actividad sérica de los biomarcadores.

### **VARIABLE DEPENDIENTE:** Niveles de Dímero D

-Definición conceptual: El Dímero D es un fragmento peptídico con un peso molecular aproximado de 200 kD con un enlace intermolecular entre las cadenas gamma de dos monómeros de fibrina. Es el producto primario de la degradación de la fibrina por acción de la plasmina.

-Definición operacional: Los valores del Dímero D en el plasma pueden ser medidos mediante diferentes metodologías: Por métodos cualitativos (Test de aglutinación de látex) y cuantitativos (turbidimétrico e inmunoensayo). El método de Inmunoensayo es el más sensible y su cuantificación es en ng/ ml.

## 2.6 DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo observacional

## 2.7 POBLACIÓN

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{NZ^2PQ}{d^2(N-1) + Z^2PQ}$$

n = tamaño de la muestra.

N = 428.64

Z = 1.96

d = 5.

P = 20

Q = 80

N= 140.23 pacientes.

### UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que acuden al servicio de urgencias del Hospital de Cardiología con dolor torácico que cumplan con los criterios de inclusión.

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Edad mayor a 18 años
- Pacientes con dolor torácico agudo de menos de 24 horas de evolución.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Evento vascular cerebral en el último año
- Revascularización en los últimos 6 meses
- Insuficiencia renal crónica y aguda
- Insuficiencia hepática

## 2.8 MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo observacional que se realizó en el servicio de urgencias de la UMAE Hospital de Cardiología, CMNS XXI IMSS, en el periodo comprendido del mes de Septiembre a Diciembre del 200. Se realizó la medición del Dímero D a todo paciente con dolor torácico agudo que acudiera al servicio de urgencias. Se seleccionaron aquellos pacientes que reunieron los criterios de inclusión dividiéndolos en su caso en dos grupos de pacientes: Grupo I.- Dolor torácico de origen no isquémico y II.- Dolor torácico de origen isquémico: angina inestable, Infarto del miocardio sin elevación del ST, Infarto del miocardio con elevación del ST.

Para la determinación del Dímero D se utilizaron las tarjetas de Triage Profiler S.O.B. Es un inmunoensayo de fluorescencia para la determinación cuantitativa de las proteínas dímero D, CK-MB, mioglobina, troponina I y BNP en muestras de sangre entera y plasma recogidas con EDTA como anticoagulante. Después de introducir la muestra por la puerta de muestra, las células se separan del plasma por medio de un filtro incorporado en el dispositivo. A continuación, se permite que una cantidad predeterminada de plasma reaccione con los conjugados de anticuerpos fluorescentes en el interior de la cámara de reacción. Después de un período suficiente de incubación, la mezcla de la reacción se difunde hacia la zona de detección del sistema. Los complejos formados por los analitos y los conjugados de anticuerpos fluorescentes son capturados en zonas determinadas, lo que produce ensayos de unión específicos para cada analito. La concentración

del analito de la muestra es directamente proporcional a la fluorescencia detectada.

El procedimiento es el siguiente:

- 1.- Los cartuchos se sacan del refrigerador para usarlos a una temperatura no mayor a 25 grados.
- 2.-La muestra debe ser sangre total, depositada en un tubo con EDTA y mezclada.
- 3.-Se prepara el cartucho con los datos del paciente (ID)
- 4.- Con la pipeta de transferencia se toma la muestra (300 microlitros)
- 5.- Se utiliza solo la sangre que queda en la parte del tubo, lo del bulbo no.
- 6.- Se agrega poco a poco la sangre por la ranura
- 7.- Esperar 15 minutos y una vez que la muestra este absorbida en el equipo seleccionar correr prueba e introducir el ID del paciente.
- 8.- Introducir el cartucho con delicadeza hasta que haga Click sin presionar el cartucho.
- 9.- El equipo lo introducirá para realizar la lectura y posteriormente expulsará el cartucho.
- 10.- Dará el resultado en la pantalla y preguntara si quiere imprimirlo.

Calibración: Cuando se abre un nuevo lote de tarjetas Triage Profiler S.O.B., los datos de calibración y caducidad de ese lote deben transferirse al Triage MeterPlus antes de realizar el análisis a los pacientes. Para transferir los datos al

Triage MeterPlus, utilice el chip del reactivo suministrado con el nuevo lote de tarjetas Triage Profiler S.O.B.

Control de Calidad : El panel de Triage Profiler S.O.B. es un conjunto de pruebas cuantitativas que incluye dos materiales de control de distintas concentraciones que reaccionan automáticamente con cualquier muestra, por ejemplo, muestras de pacientes, soluciones de control de fluidos externos o muestras de pruebas para determinar la habilidad para realizar pruebas. Si la comprobación automática de estos controles incorporados muestra que los resultados de los valores de control están dentro de los límites establecidos durante la fabricación, el instrumento indicará un resultado para las muestras analizadas. Si la comprobación automática de estos controles incorporados muestra que los resultados de los valores de control no están dentro de los límites establecidos durante la fabricación, no se indicará ningún resultado para la prueba. En su lugar, el lector mostrará un mensaje de advertencia o de error.

Escalas de medición : El resultado de la cuantificación de las concentraciones del Dímero D por panel Triage Profiler S.O.B es reportada en nanogramos / mililitro ( ng/dL ), no obstante los resultados deben darse en Unidades Internacionales.

Fórmula de conversión:  $\text{ng/mL} \times 1 \text{ (factor de conversión)} = \text{ug/L}$

Su límite bajo de detección es de 100 ng/mL, su límite alto de detección es de 5000 ng/ml y su punto de corte es de 400 ng/mL.



## 2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se emplearon las siguientes pruebas estadísticas:

-Por el tipo de distribución de las variables cuantitativas del estudio se empleó la mediana y los percentiles como medidas de tendencia central y dispersión.

-Para la estadística descriptiva se utilizaron porcentajes para las variables cualitativas como sexo, historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemia y infarto previo. Prueba de proporciones de dos muestras para la comparación de las variables cualitativas.

-Para realizar la comparación de concentraciones del Dímero D entre dos grupos independientes, se realizó una prueba no paramétrica U Mann-Whitney.

-Prueba t de Student para variables cuantitativas con comportamiento distribución normal como la edad.

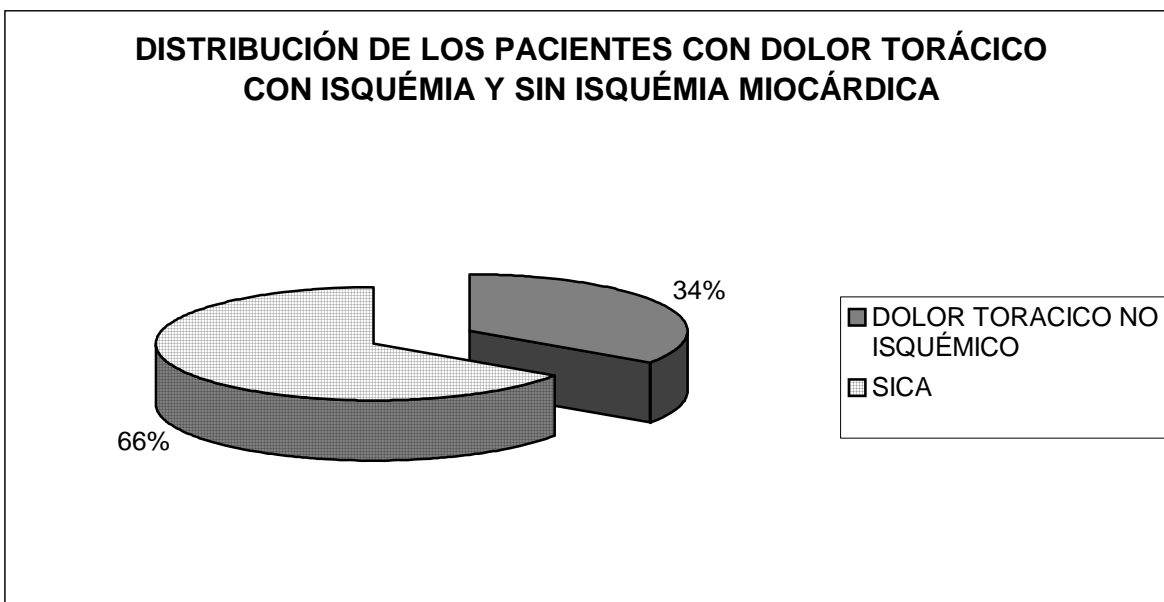
-Coeficiente de correlación de Spearman para estimar la correlación entre las diferentes variables.

## TERCERA PARTE

### 3.- RESULTADOS

En la figura 1 se presenta la distribución total de los pacientes incluidos en el estudio (n= 198); distribuidos en dos grupos: pacientes con dolor torácico de origen no isquémico (grupo I) y pacientes con dolor torácico de origen isquémico (grupo II). Del total sesenta y ocho pacientes (34%) fueron por dolor torácico no isquémico (tabla I), las causas identificadas fueron: dolor osteomuscular (n=60), dolor torácico no osteomuscular (n=8). El grupo de pacientes identificados como Síndrome Isquémico Coronario Agudo (66%), cincuenta y seis pacientes (43%) presentó Infarto agudo del miocardio con elevación del ST, setenta y cuatro pacientes (57%), angina inestable/Infarto al miocardio sin elevación del ST (Fig. 2).

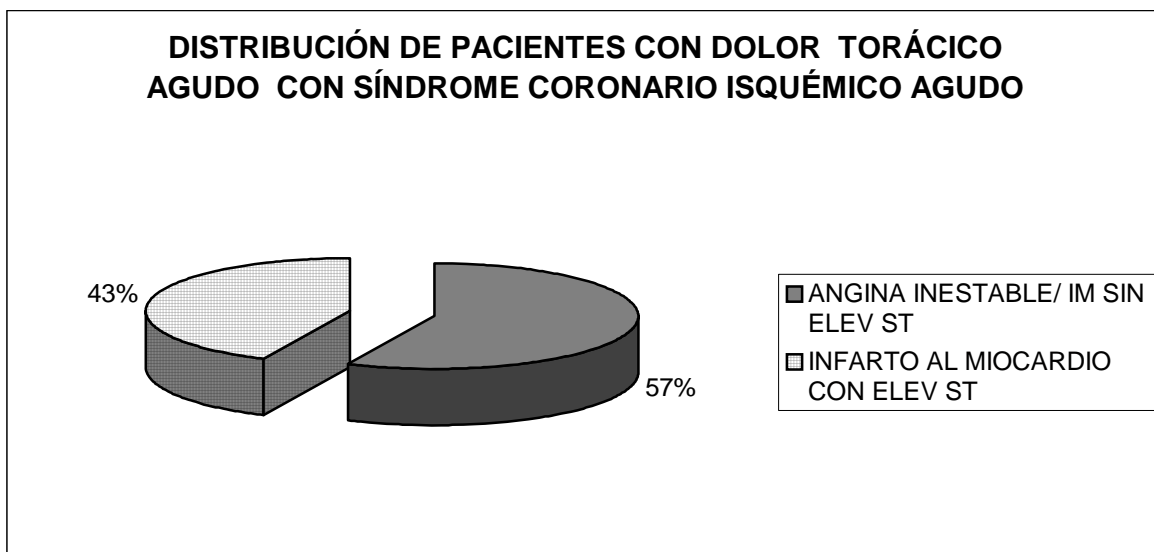
**FIGURA 1**



**TABLA I**  
**CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO NO ISQUÉMICO**

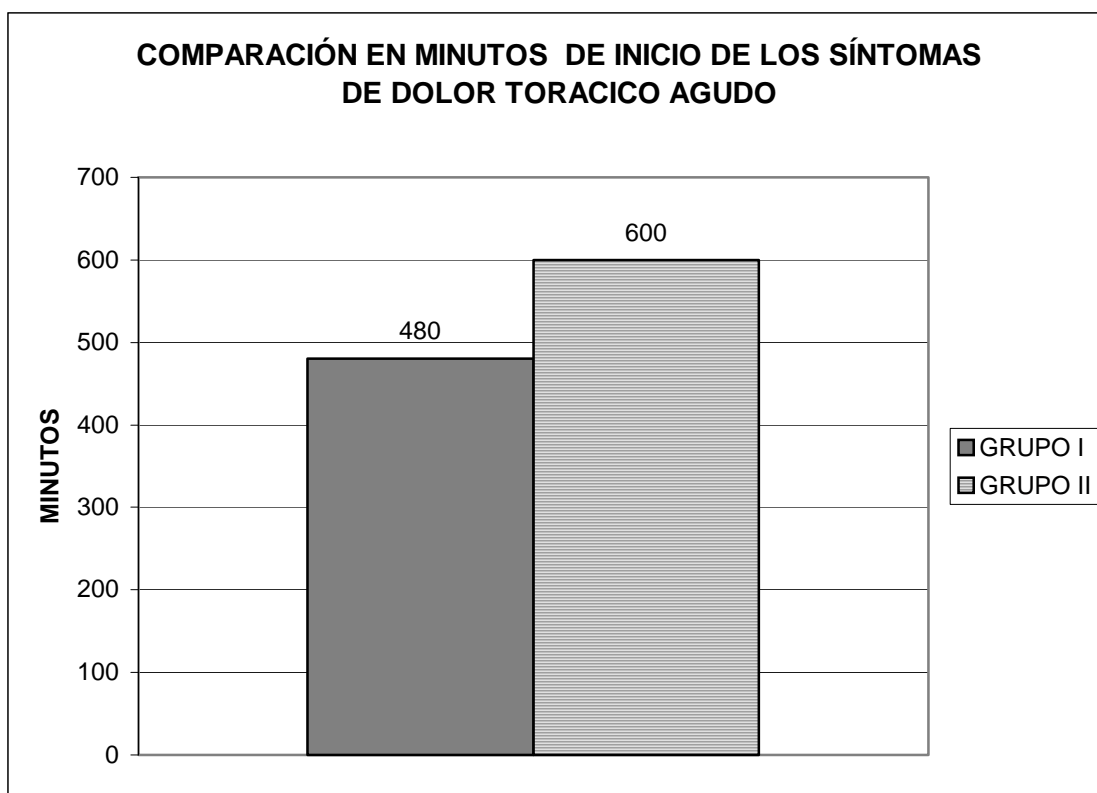
<b>OSTEOMUSCULAR</b>	
N= 60	
<b>NO OSTEOMUSCULAR</b>	
Enfermedad ácido péptica	4
Patología Pulmonar (Neumonía)	2
Ansiedad	2

**FIGURA 2**



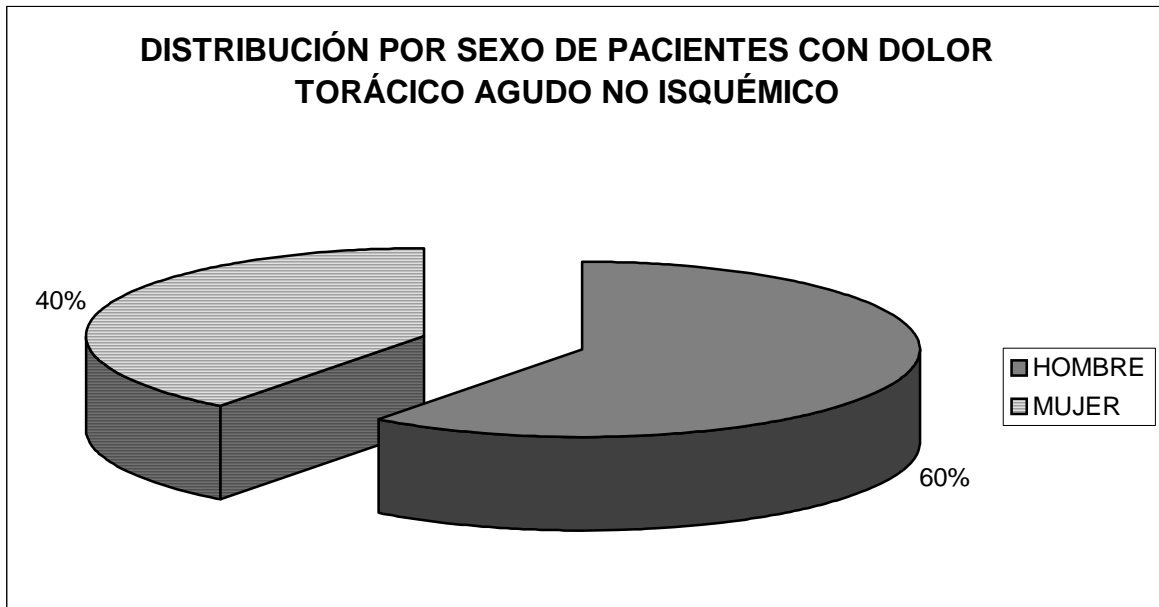
En el estudio fueron incluidos todos los pacientes que ingresaron al hospital con un tiempo de inicio de los síntomas de menos de 24 horas. El tiempo de inicio de los síntomas en el grupo I fue de 480 minutos (8horas) y en el grupo II de 600 minutos (10horas) ( $p = 0.01$ ) (Fig. 3).

**FIGURA 3**



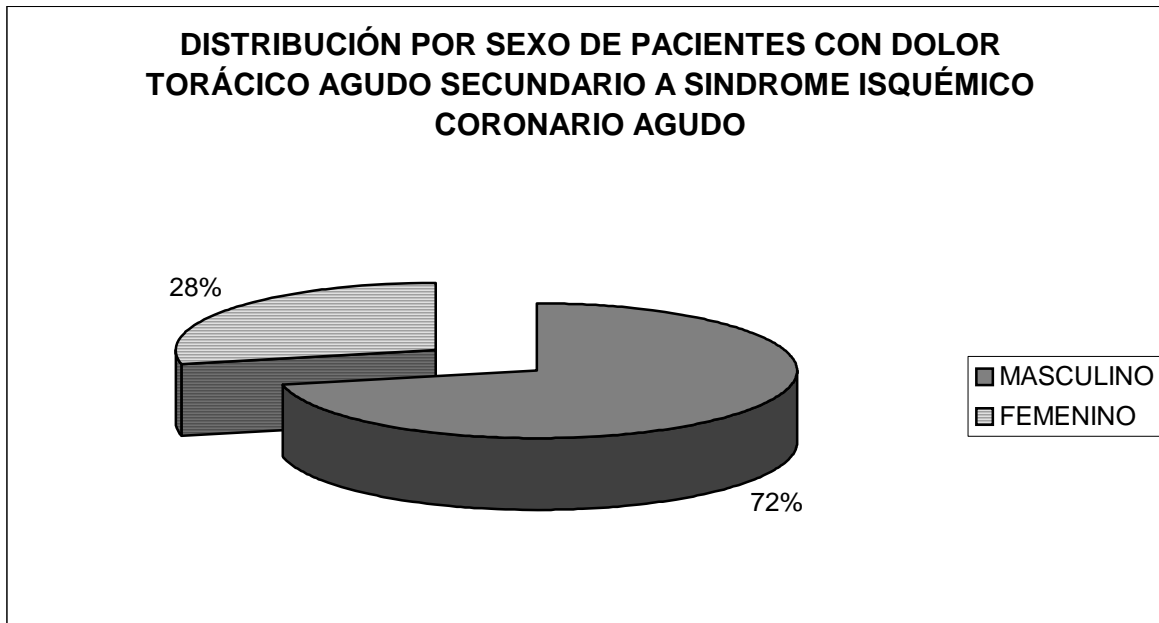
La distribución respecto al sexo en ambos grupos fue muy similar predominando el sexo masculino ( $p= 0.76$ ) (Fig. 4,5).

**FIGURA 4**



p = 0.76

**FIGURA 5**



p= 0.76

Los factores de riesgo analizados fueron: Tabaquismo (43% vs 65%), Hipertensión Arterial (63% vs 68%) Diabetes Mellitus (34% vs 36 %), Dislipidemia (43% vs 48%), Infarto Previo (35% vs 40 %). El análisis de las diferencias en ambos grupos son presentados en la tabla II y figuras 6 –15.

**TABLA II**  
**CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS**  
**PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO AGUDO**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>NI</b>	<b>SICA</b>	<b>p</b>
	(n= 68 )	(n= 130)	
Edad/años	<b>62.2 +/- 12.5</b>	<b>63 +/- 10.6</b>	0.57 *
Sexo ( masculino)	<b>60(41)</b>	<b>72(93)</b>	0.76 **
Tabaquismo	<b>43(29)</b>	<b>65(85)</b>	0.002**
Hipertensión	<b>63(43)</b>	<b>68(89)</b>	0.20**
Diabetes Mellitus	<b>34(23)</b>	<b>36(47)</b>	0.74**
Dislipidemia	<b>43(29)</b>	<b>48(62)</b>	0.50**
Infarto previo	<b>35(24)</b>	<b>40(52)</b>	0.51**

% (n)

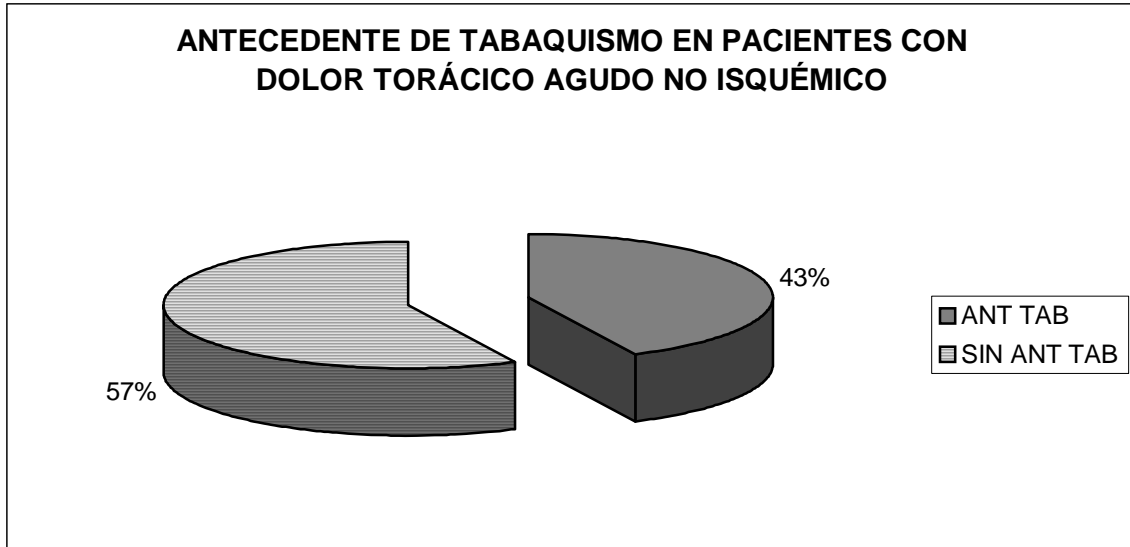
NI: Pacientes con dolor torácico no isquémicos

\*t Student

\*\*  $\chi^2$

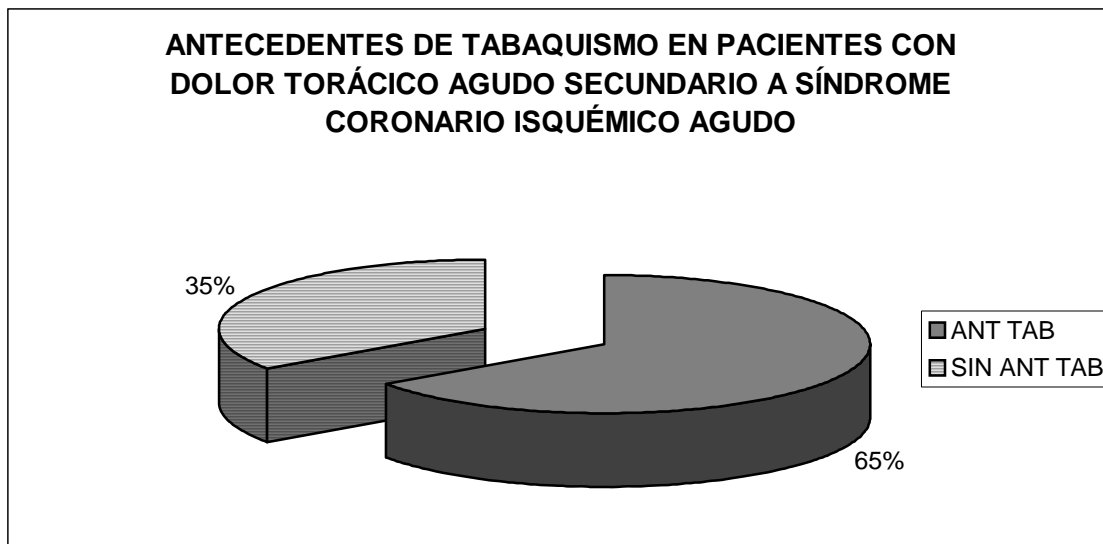
## DISTRIBUCIÓN DE TABAQUISMO

FIGURA 6



p=0.002

FIGURA 7

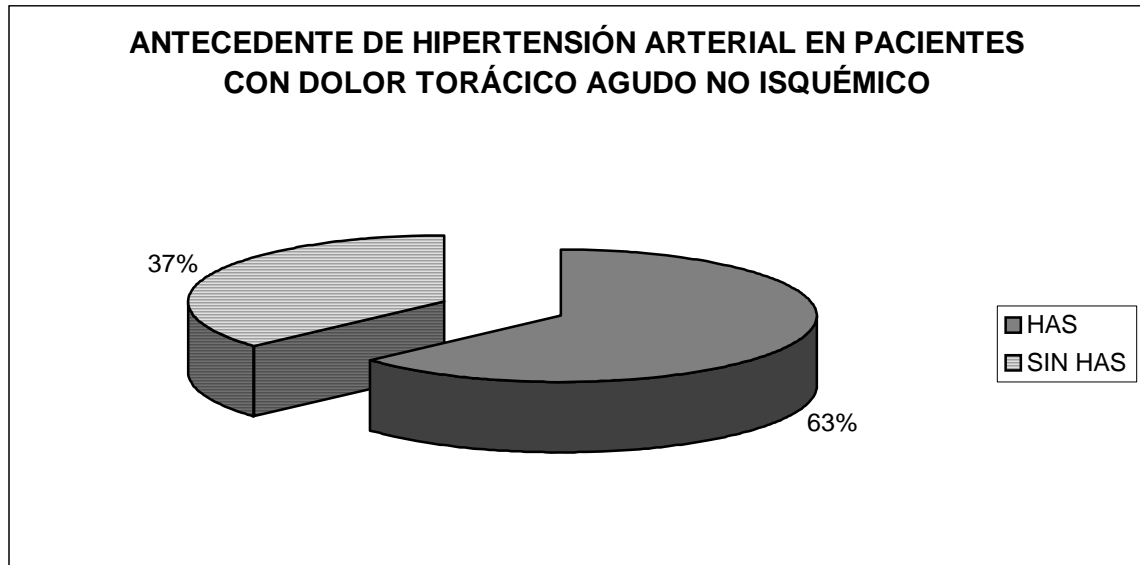


p= 0.002

ANT TAB= Antecedente de Tabaquismo  
SIN ANT TAB= Sin antecedente de tabaquismo

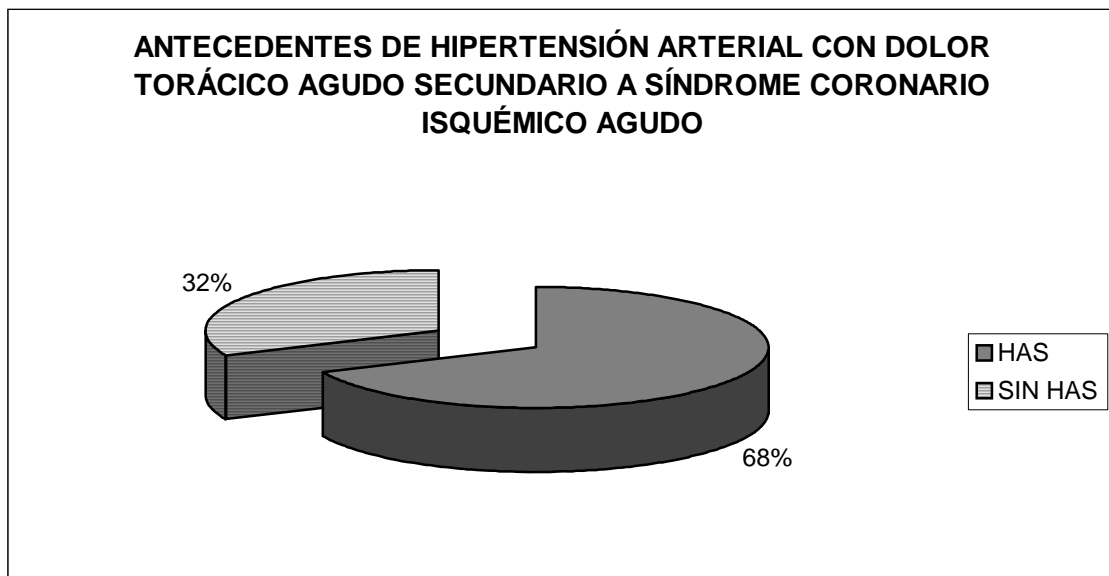
## DISTRIBUCIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

FIGURA 8



p= 0.20

FIGURA 9

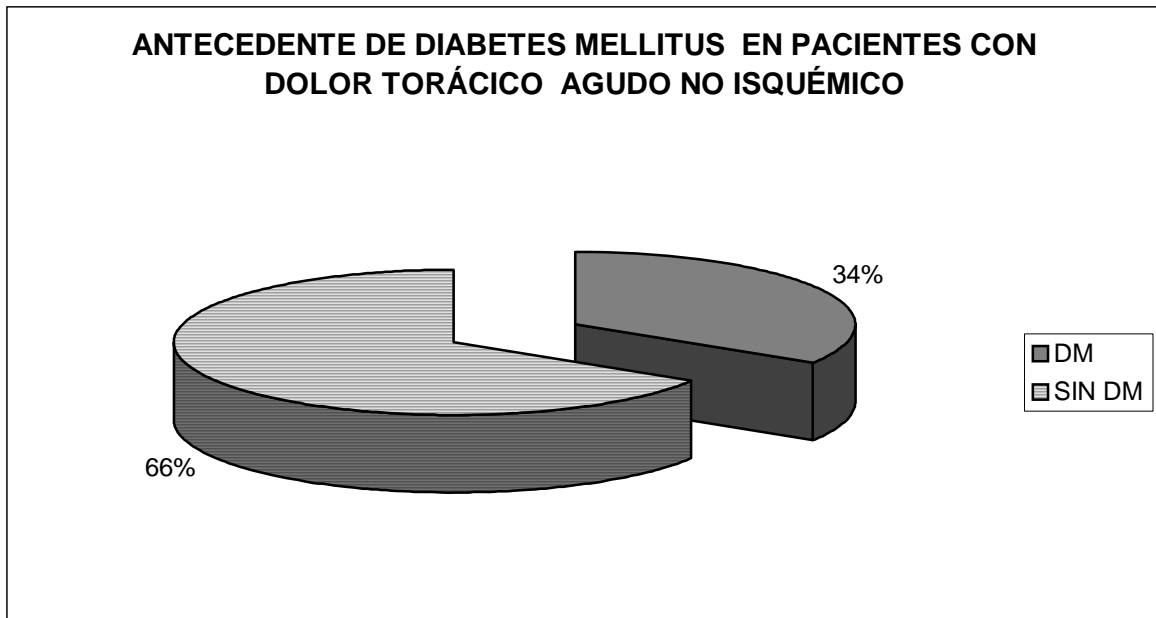


p= 0.20



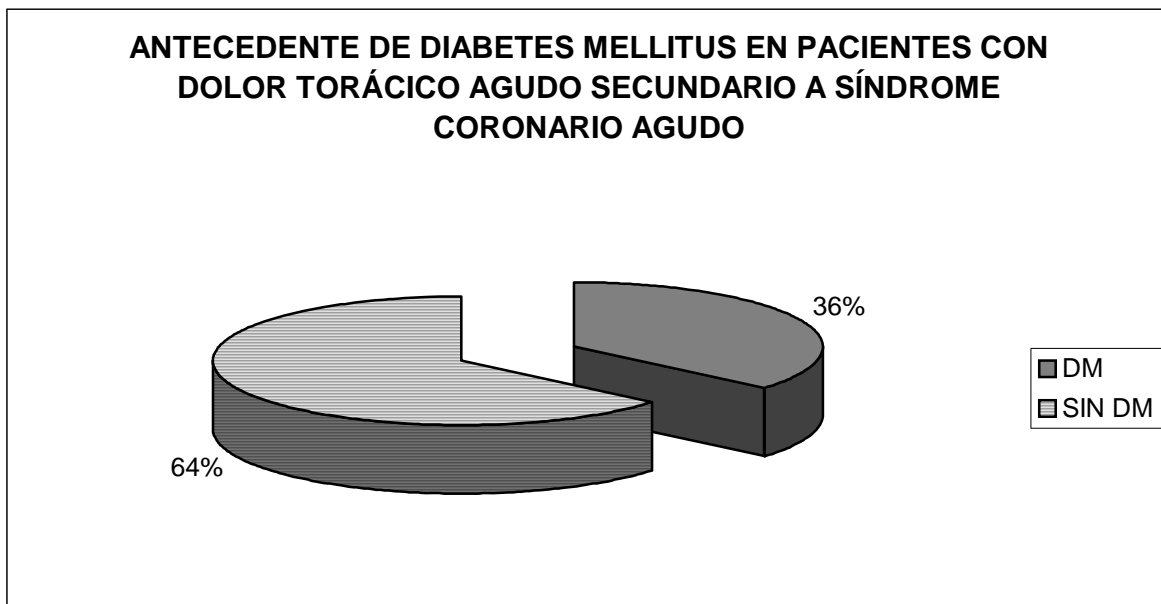
## DISTRIBUCIÓN DE DIABETES MELLITUS

FIGURA 10



$p= 0.74$

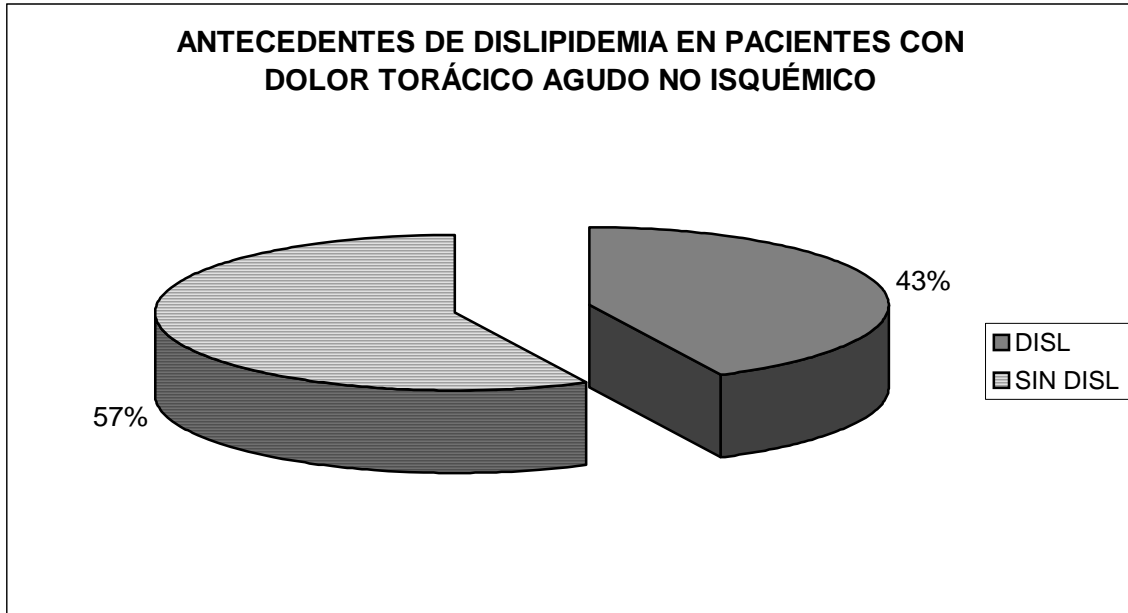
FIGURA 11



$p= 0.74$

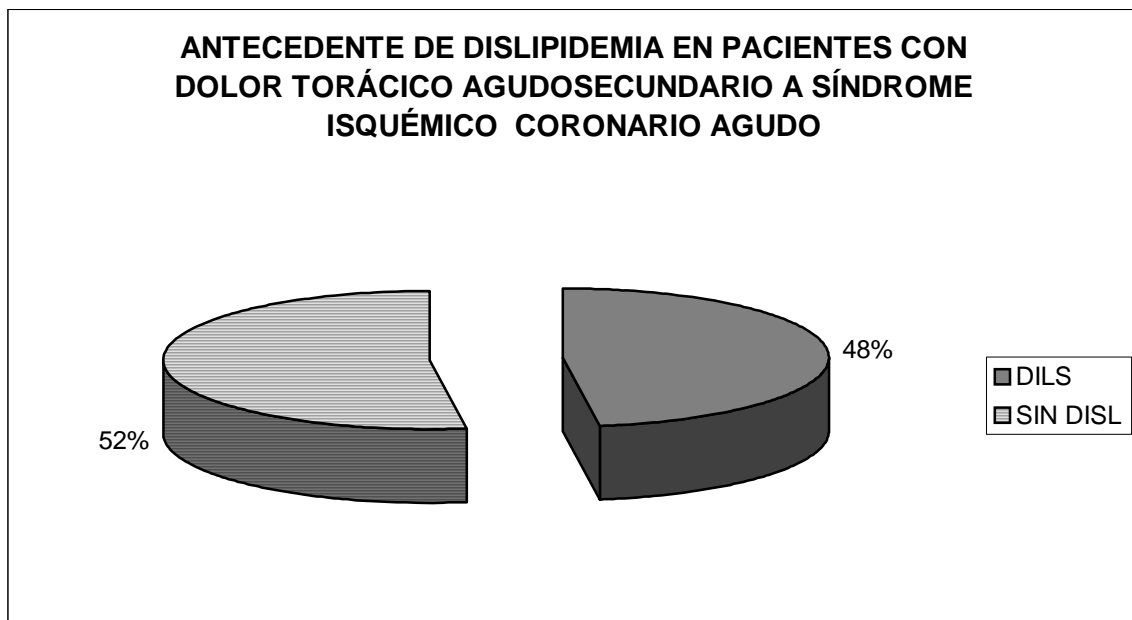
## DISTRIBUCIÓN DE DISLIPIDEMIA

FIGURA 12



$p= 0.50$

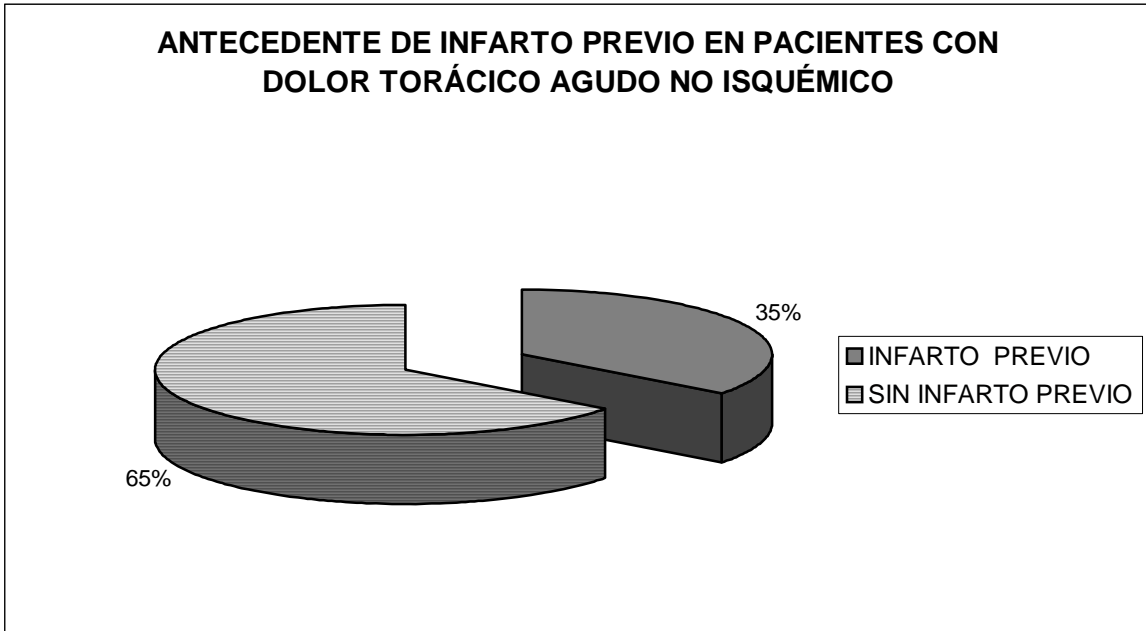
FIGURA 13



$p= 0.50$

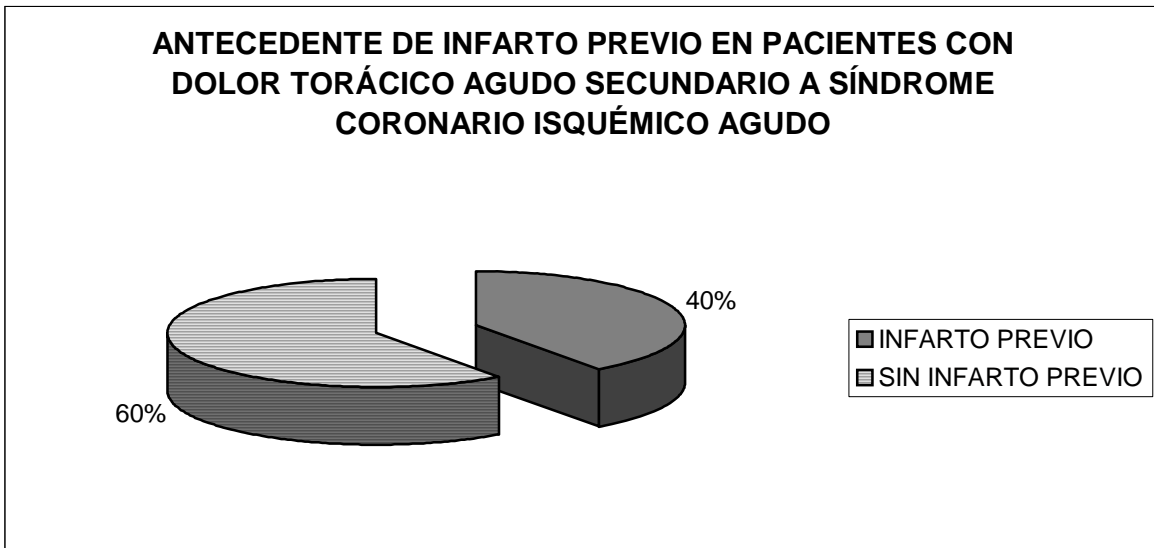
## DISTRIBUCIÓN DE INFARTO PREVIO

FIGURA 14



$p= 0.51$

FIGURA 15



$p= 0.51$

Respecto a los diferentes biomarcadores analizados, la distribución en las concentraciones del Dímero D entre los pacientes con dolor torácico agudo sin isquemia miocárdica y los que presentaron síndrome isquémico coronario agudo fueron diferentes 141.5 ug/L vs 252 ug/L ( $p= 0.001$ ). Las concentraciones de las enzimas cardiacas Creatininfosfoquinasa y Troponina I (CPK y TPI ) entre los dos grupos tuvieron también un comportamiento diferente, siendo significativamente más elevadas en el grupo con isquemia miocárdica 58 ug/L vs 4.1 ug/L ( $p= 0.001$ ) y 21.5 ug/L vs 0.05 ug/L ( $p = 0.001$ ) respectivamente (Tabla III, fig.16).

**TABLA III**

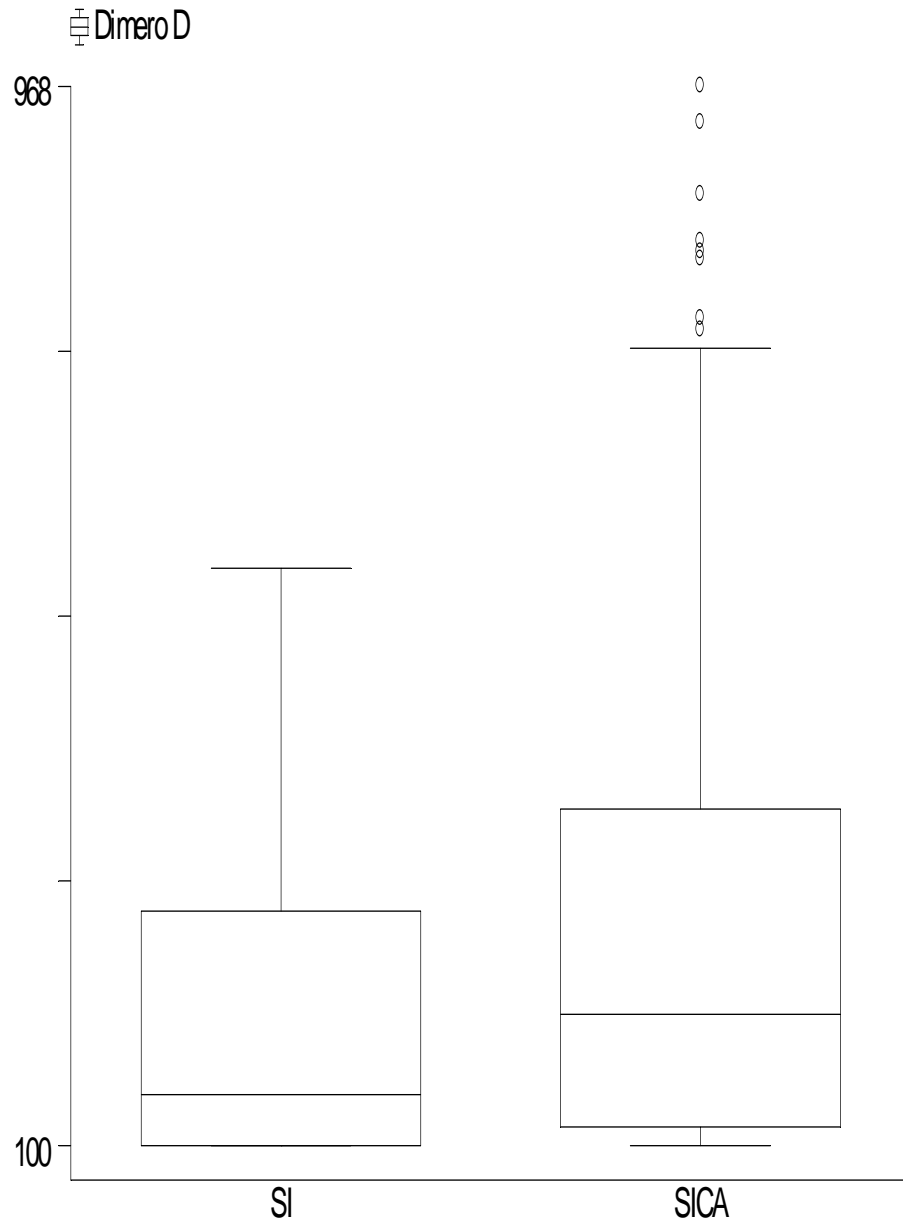
**CONCENTRACIONES DE LOS MARCADORES DE CPK-MB, TROPONINA I Y DÍMERO-D EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>NI</b>	<b>AI/IAM SEST y CEST</b>	<b>p</b>
	(n= 68 )	(n= 130)	
CPK	4.1	58.3	0.001 *
TROPONINA I	0.05	21.5	0.001*
DÍMERO-D	141.5	252	0.001*

\* U-Mann Whitney

**FIGURA 16**  
**DISTRIBUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE DÍMERO D POR GRUPO DE**  
**PACIENTES CON MENOS DE 1000 mg/L.**

P=0.001



**SI= Grupo I Dolor torácico agudo no isquémico**  
**SICA= Grupo II Dolor torácico agudo con síndrome coronario agudo**

Al analizar las concentraciones del DD de acuerdo al género, se observó que entre los hombres con dolor torácico agudo sin isquemia cardiaca y con síndrome isquémico coronario agudo fueron diferentes (142 ug/L vs 233 ug/L  $p= 0.120$ ); siendo más significativas las diferencias en las concentraciones del DD entre mujeres con dolor torácico agudo sin isquemia cardiaca y con síndrome coronario agudo (141 ug/L vs 345 ug/L  $p=0.001$ ) (Tabla IV).

**TABLA IV**

**COMPARACIÓN POR SEXO ENTRE LAS CONCENTRACIONES DEL DÍMERO D EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO AGUDO CON SÍNDROME ISQUEMICO CORONARIO AGUDO Y SIN ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

<b>SEXO</b>	<b>NI ( DÍMERO D ug/L)</b>	<b>AI/IAM SEST y CEST (DÍMERO D ug/L )</b>	<b>p</b>
MASCULINO	142	233	0.0120 *
FEMENINO	141	345	0.001*

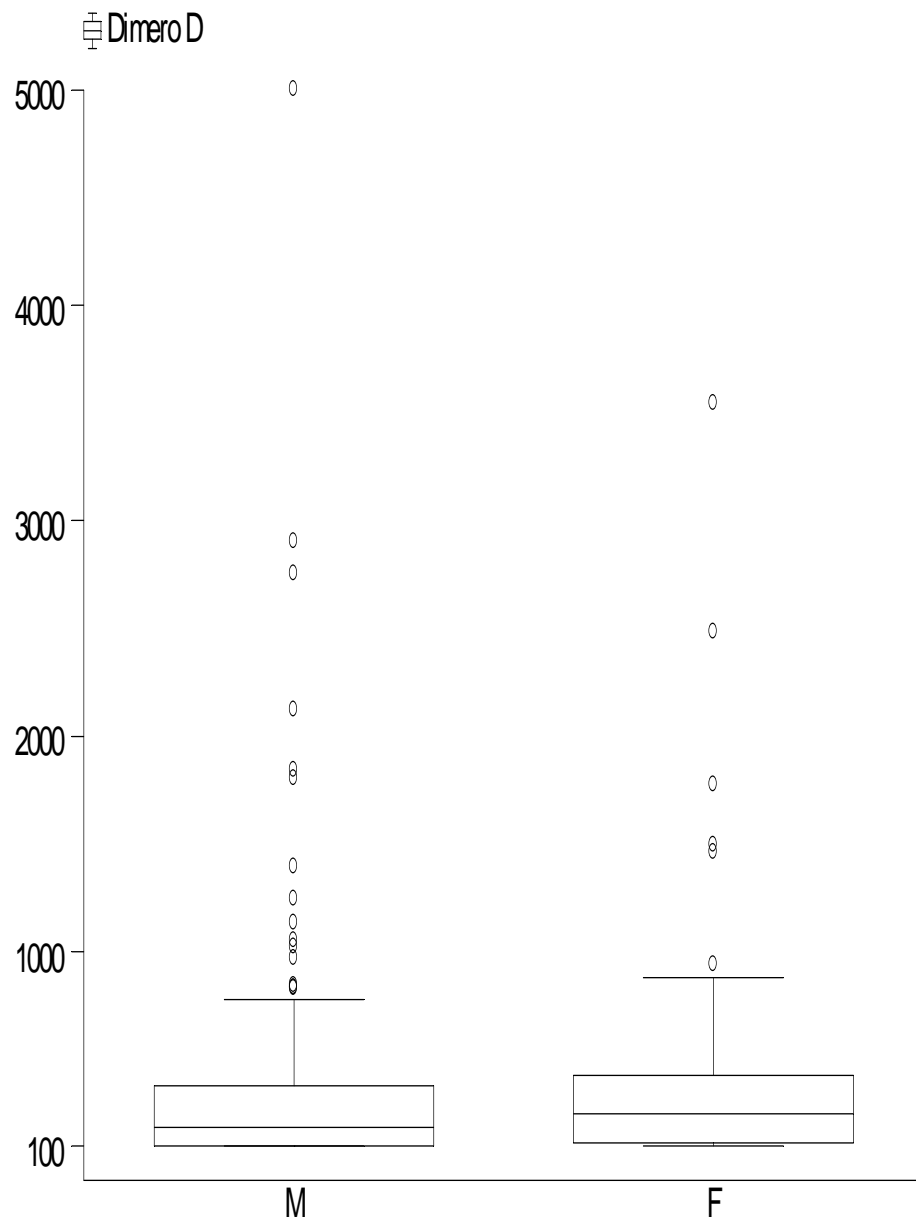
\* Prueba U-Mann Whitney

Al analizar las concentraciones del DD entre hombres y mujeres encontramos que no hay diferencia estadística (186 ug/L vs 247 ug/L  $p= 0.2215$ ) (Figura 17).

**FIGURA 17**

**CONCENTRACIÓN DE DÍMERO D POR SEXO**

P= 0.2215



M= Maculino  
F=Femenino

Los percentiles 25 y 75 en ambos grupos fueron los siguientes: Para el grupo de dolor torácico no isquémico el percentil 25 fue de 100 ug/L, el percentil 50 fue de 141.5 ug/L y el percentil 75 fue de 292 ug/L. Para el grupo de Síndrome Isquémico Coronario Agudo el percentil 25 fue 121.5 ug/L, el percentil 50 fue de 252 ug/L el percentil 75 fue de 534 ug/L (Tabla V, Fig. 18, 19).

**TABLA V**

**PERCENTIL 25, 50 Y 75 DE LAS CONCENTRACIONES DEL DÍMERO D EN LOS PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO AGUDO SIN ISQUEMIA MOCÁRDICA Y CON SICA**

	<b>MÍNIMO</b> ug/L	<b>MÁXIMO</b> ug/L	<b>PERCENTIL</b> <b>25</b> ug/L	<b>PERCENTIL</b> <b>50</b> ug/L	<b>PERCENTIL</b> <b>75</b> ug/L
SICA	100	5000	121.5	252	534
NO ISQUEMICA	100	573	100	141.5	292



FIGURA 18

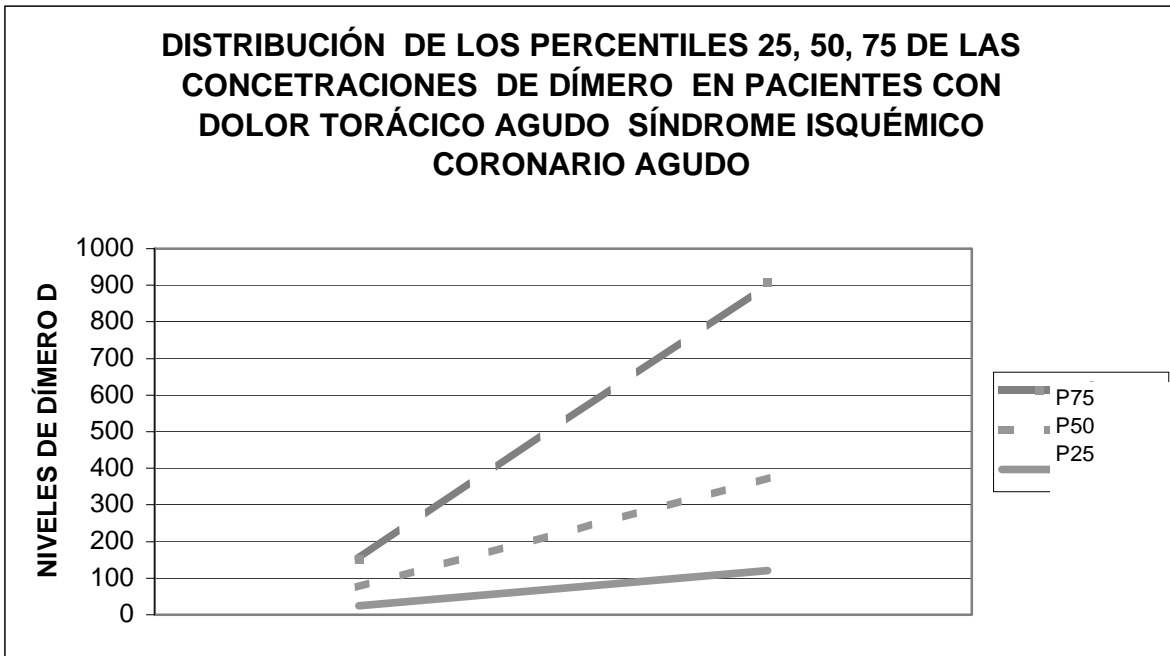
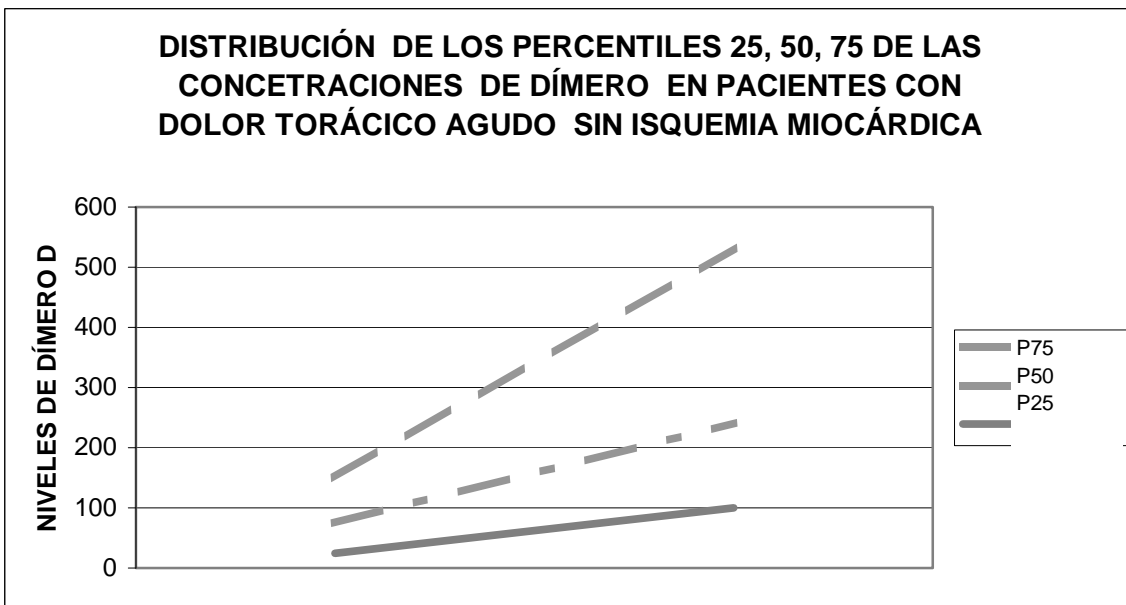


FIGURA 19



Aunque el presente estudio no es una prueba de tamizaje, al analizar la sensibilidad fue baja del 30 % y la especificidad del 91 %; el valor predictivo positivo 86 % y valor predictivo negativo del 40 %. Estos datos fueron calculados con el valor de corte del método (400 ug/L) y el diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo por electrocardiograma, cuadro clínico y elevación enzimática (Tabla VI).

**TABLA VI**  
**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD**  
**VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO**

Concentraciones ( ug/L )	PRESENCIA DE LA ENFERMEDAD		
	Dolor Torácico Agudo secundario a SICA	Dolor Torácico Agudo sin SICA	
> 400	a 39	b 6	45
< 400	c 91	d 62	153
	130	68	Total 198

a= Dolor torácico secundario a isquemia miocárdica con concentraciones mayores de 400 ug/L.

b= Dolor torácico no isquémico con concentraciones mayores de 400 ug/L

c = Dolor torácico secundario a isquemia miocárdica con concentraciones menores de 400 ug/L.

d= Dolor torácico no isquémico con concentraciones menores de 400 ug/L

**CÁLCULOS DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO.**

$$\text{Sensibilidad} = \frac{39}{39+91} = \frac{39}{130} \times 100 = 30 \%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{62}{62+6} = \frac{62}{68} \times 100 = 91.1 \%$$

$$\text{Valor predictivo Positivo} = \frac{39}{39+6} = \frac{39}{45} \times 100 = 86 \%$$

$$\text{Valor predictivo Negativo} = \frac{62}{91+62} = \frac{62}{153} \times 100 = 40 \%$$

Finalmente se realizó la estimación de la correlación estadística con el coeficiente de correlación de Spearman entre las concentraciones obtenidas del DD en el Laboratorio Virtual con los factores de riesgo cardiaco y otros biomarcadores de isquemia miocárdica como son las enzimas cardiacas ( CPK-MB, TI). Se obtuvo una correlación con el sexo de ( $r_s = 0.16$ ,  $p=0.06$ ); Edad ( $r_s = 0.40$ ,  $p= <0.001$ ); tabaquismo ( $r_s = 0.20$ ,  $p=0.018$ ); historia de Hipertensión Arterial ( $r_s = 0.1$ ,  $p=0.33$ ); Diabetes Mellitus ( $r_s = 0.1$ ,  $p=0.95$ ) y Dislipidemia ( $r_s = 0.1$ ,  $p=0.35$ ). Respecto a las concentraciones séricas de troponina I ( $r_s = 0.20$ ,  $p=0.04$ ) y CPK-MB ( $r_s = 0.21$ ,  $p=0.015$ ) (Tabla VII).

**TABLA VII**  
**CORRELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE DÍMERO D CON**  
**OTRAS VARIABLES**

<b>Dímero D</b> <b>Laboratorio Virtual</b>		
Variables	$r_s$	p
Sexo	0.16	0.06
Edad	0.40	< 0.001
Tabaquismo	0.20	0.018
Hipertensión Arterial Sistémica	0.1	0.33
Diabetes Mellitus	0.1	0.95
Dislipidemia	0.1	0.35
Troponina I	0.20	0.04
CPK-MB	0.21	0.015

$r_s$  = Coeficiente de correlacion de Spearman

## CUARTA PARTE

### 4.-DISCUSIÓN

Uno de los mecanismos en la fisiopatología de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos, es la obstrucción de la luz de la arteria coronaria por un trombo producido por la ruptura de la placa aterosclerótica que ocasiona obstrucción al flujo sanguíneo y consecuentemente la isquemia miocárdica.<sup>8,9,10,11</sup>

El Dímero D es un marcador de trombosis, este analito es utilizado para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar, trombosis venosa, coagulación intravascular diseminada, pero también su elevación la han relacionado con los eventos isquémicos miocárdicos secundarios a trombosis coronaria.<sup>18,19</sup>

En primer término, de los resultados obtenidos en este estudio, observamos algunas diferencias entre ambos grupos de pacientes estudiados (dolor torácico no isquémico y dolor torácico con SICA) que fueron estadísticamente significativas.

En segundo término al comparar los resultados con los reportados por otros autores, como es el estudio realizado por Byes-Genis donde se reportó que los niveles del D-dímero eran perceptiblemente más elevados en pacientes con infarto del miocardio agudo y angina inestable que en pacientes no isquémicos.<sup>18</sup>

En la literatura se marca como valor de corte niveles de Dímero-D mayores de 500 ug/L, no obstante en el equipo de medición el valor de corte es 400 ug/L. Por lo

que todo valor por arriba de este parámetro se aceptaba como niveles fuera de rango.<sup>24</sup>

El dímero D en otras patologías como la tromboembolia pulmonar es mas sensible y menos específico; sin embargo, los resultados encontrados en el Dímero-D en los pacientes diagnóstico de enfermedad isquémica coronaria es poco sensible pero es más específico, con un valor predictivo positivo significativo y un valor predictivo negativo intermedio. Estos hallazgos contrastan con lo reportado en la literatura, donde se reporta una sensibilidad y especificidad del 65 % y 80 % y valores predictivos positivo y negativo del 36 % y 93 % en los casos de pacientes con infarto agudo del miocardio,<sup>18</sup> ya que fue observado una sensibilidad baja y una especificidad alta en pacientes con SICA.

El Dímero D puede ser utilizado para descartar la posibilidad de un síndrome isquémico coronario agudo en pacientes con dolor torácico agudo de origen no isquémico, al tener con una especificidad alta y tratarse de una etiología no isquémica, como en los casos que sean secundarios a dolor osteomuscular, enfermedad ácido péptica o ansiedad.

La correlación establecida con los factores de riesgo fue importante, principalmente con la edad, tabaquismo y el sexo. Estos mismos hallazgos han sido reportados por otros autores donde se ha establecido también una estrecha correlación entre la elevación del Dímero-D con factores de riesgo como la edad, sexo, tabaquismo e hipertensión.<sup>19,22</sup>

## QUINTA PARTE

### 5.- CONCLUSIONES

El Dímero-D constituye un marcador directo de la coagulación en curso con la fibrinólisis, correlacionado con los acontecimientos subsecuentes de formación de trombosis en la arteria coronaria. Los niveles de DD en pacientes con angina inestable e infarto agudo del miocardio constituye un marcador temprano de isquemia coronaria en pacientes con dolor torácico.

El DD se ha considerado como un marcador del proceso trombótico agudo. De tal suerte que la presencia de niveles elevados del DD se constituye como uno de los indicadores dominantes de los acontecimientos trombóticos, posterior a la activación de la coagulación.

Se ha establecido una relación entre la presencia del DD y la presentación clínica del Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

Respecto a los factores de riesgo, en algunos de ellos se ha demostrado una estrecha correlación con las concentraciones del DD, principalmente en pacientes con dolor torácico de origen isquémico como los pacientes que cursa con SICA, como lo encontrado en el presente estudio. Dentro de los factores que han destacado se encuentra la edad, el sexo, y el tabaquismo, similar a lo reportado en la literatura por otros autores.

Otros hallazgos a considerar es que las concentraciones del Dímero-D no presentaron diferencias estadísticas entre hombres y mujeres por lo que no habría necesidad de tener valores de referencia para cada uno de ellos.

Finalmente de acuerdo a la utilidad diagnóstica del Dímero-D tiene, se puede considerar que tiene una baja sensibilidad pero con una especificidad alta, a considerar en los pacientes que ingresan con dolor torácico de origen no isquémico.



## 6.-BIBLIOGRAFÍA

1. - Brian S. Kelly, *Evaluation of the elderly patient with acute chest pain*, Clin Geriatr Med 23 (2007) 327-327
2. - Luis H.Haro, Et al, *Initial approach to the patient who has chest pain*, cardiol clin 24 ( 2006) 1-17
- 3.- Mendoza Beltrán Fernando, *Dolor torácico en el servicio de urgencias: un reto por enfrentar*, Revista Colombiana de Cardiología, 2003, Vol. 10 Septiembre – Octubre
- 4.- Recomendaciones específicas para mejorar la atención médica en pacientes con dolor torácico R03-CONAMED-POPSecc.-7.5.1. -36
- 5.-Huerta RB, *Epidemiología de los síndromes coronarios agudos (SICA)* Arch Cardiol Mes 2007; 77 Supla (4): 214-218
- 6.-Sistemas Nacionales Estadístico y de Información Geográfica, Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, Mortalidad 2006
- 7.- Mainet González Damián, Et al, *La troponina I cardiaca: marcador bioquímico de elección del daño miocárdico*, Biotecnología Aplicada 2000; 17:77-84
8. - Allen P. Burke, Et al, *Pathophysiology of acute myocardial infarction*, Med Clin N Am 91 (2007) 553-572
- 9.-Prediman K. Shah, *Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion*, Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 44 N. 5, and (March/April) 2002: pp 357-368
10. - Renu Virmani, Et al, *Pathology of the unstable plaque*, Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 44 N. 5, and (March/April) 2002: pp 349-356
11. - Brian G. Choi, Et al, *Measures of thrombosis and fibrinolysis*, Clin Lab Med 26 (2006) 655-678
- 12.-Norma Uyema T. *Betatromboglobulina: Expresión de activación plaquetaria. predictora de trombosis coronaria*, Universidad de San Martín de Porres, [www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/1995/Art5\\_Vol1\\_N1.pdf](http://www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/1995/Art5_Vol1_N1.pdf)
- 13.-Frederick L. Ruberg, Et al, *Atherothrombosis: plaque instability and thrombogenesis*, Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 44 N. 5, (March/April) 2002: pp 381-394
- 14.-Barba Evia Jose Roberto, *Marcadores de lesión miocárdica*, Rev Mex Patol Clin, Vol. 54, Núm. 3, pp 116-135 • Julio - Septiembre, 2007

- 15.-Ramachandra S. Vasan, *Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations*, Circulation , 2006, 113:2335-2362
- 16.- Ramos Corrales Marco Antonio , Et al, *Prueba de troponina T cardiaca en el diagnóstico temprano del infarto agudo del miocardio*, Revista Mexicana de Cardiología , Vol 14, N. 3 Julio-Septiembre 2003 pp 81-85
- 17.-Jhon Bernard Henry, *El laboratorio en el diagnóstico clínico*, 20 ed., Ed. Marbán, México, 2005, T. 1 pag, 285-300
- 18.-David Shirtrti, Et al, *Role of ELISA d-dimer test in patients with unstable angina pectoris presenting at the emergency department with a normal electrocardiogram*, American Journal of Hematology 2004, 77:147-150
- 19.-Antoni Bayes-Genis, Et al, *D-dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain*, Am Heart J 2000; 140: 379-84
- 20.-Haruka Itakura, Et al, *Do plasma biomarkers of coagulation and fibrinolysis differ between patients who have experienced an acute myocardial infarction versus stable exertional angina?* Am Heart J 2007; 154: 1059-64
- 21.- Patrick Ohlmann Et al, *Diagnostic and prognostic value of circulating d-dimers in patients with acute aortic dissection* , Crit Care Med 2006, Vol. 34 N. 5
22. - John Danesh, Et al, *Frin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis*, Circulation, 2001; 103 (19): 2323-7
- 23.-Lozano, *Reflexiones sobre el dímero-D y la enfermedad tromboembólica venosa*, Angiología 2005; 57 (3): 215-218
- 24.- Manual para la utilización del TRIAGE
- 25.- Guzmán Guzmán Ramiro, *Tromboembolia pulmonar*, neumología, cuidados intensivos y cuidados críticos, 2008, revista electrónica de portales médicos.
- 26.- Arias Godínez José Antonio, *Dolor torácico en urgencias*, 22 de marzo de 2007
- 27.-Carl A. Burtis, *Clinical chemistry*, 5ed, Ed Saunders Company, United States of America, 2001 pags 961-1023

## 7.-ANEXOS

### ANEXO 1

#### CONCENTRACIÓN DE DÍMERO D EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO AGUDO NO ISQUÉMICO

DIMERO D ug/L	
111	100
100	186
100	100
522	263
100	360
471	292
573	292
344	100
420	100
433	324
214	100
138	388
181	380
138	284
106	380
356	141
100	100
136	100
142	100
100	100
100	100
422	100
191	100
210	100
181	100
100	161
100	100
207	198
317	117
132	155
186	130
208	100
323	100
143	323

## ANEXO 2

### CONCENTRACIÓN DE DÍMERO D EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO AGUDO CON SICA. (INFARTO AGUDO DEL MIOCÁRDIO CON ELEVACIÓN DEL ST)

DÍMERO D ug/L	
100	137
350	159
100	777
260	267
342	968
1770	1390
233	158
100	100
727	267
1130	167
687	333
345	1020
208	187
634	430
2120	199
159	3540
1840	176
1800	126
2900	248
579	100
486	826
304	100
448	140
316	2750
518	365
500	136
111	136
100	699

### ANEXO 3

#### CONCENTRACIÓN DE DÍMERO D EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO AGUDO CON SICA. (ANGINA INESTABLE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL ST)

í

DÍMERO D ug/L	
100	362
115	100
117	1490
292	217
100	351
639	367
167	183
419	285
246	100
192	100
256	385
2480	832
100	114
534	100
122	840
143	113
938	100
238	118
105	768
191	534
100	100
1240	1460
100	236
525	145
500	5000
100	1050
100	143
100	753
320	465
100	297
122	100
291	246
879	353
498	130
119	206
129	100
376	201