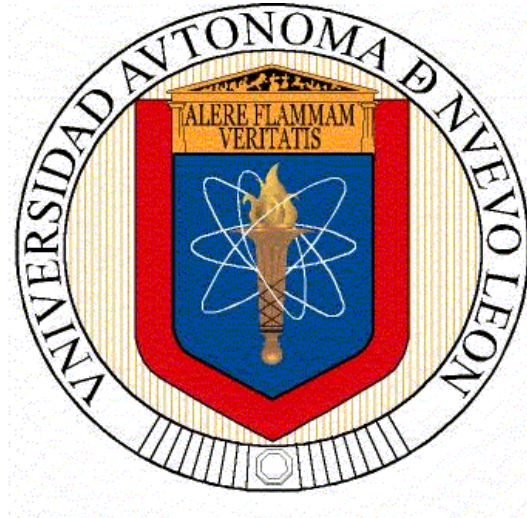


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS

**EL DIMERO D NEGATIVO NO DESCARTA LA TROMBOSIS
ASOCIADA AL CATÉTER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES
CON CÁNCER**

POR

DR. HOMERO NAÑEZ TERREROS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

DICIEMBRE 2014

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EI DIMERO D NEGATIVO NO DESCARTA LA TROMBOSIS
ASOCIADA AL CATETER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES
CON CANCER**

Por

DR. HOMERO NAÑEZ TERREROS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

DICIEMBRE, 2014

**EI DIMERO D NEGATIVO NO DESCARTA LA TROMBOSIS
ASOCIADA AL CATETER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES
CON CANCER**

Aprobación de la tesis:

**Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Director de la tesis**

**Dr.C. Linda E. Muñoz Espinosa
Miembro**

**Dr. med. Dionisio Palacios Ríos
Miembro**

**Dr. med. Miguel A. Villarreal Alarcón
Miembro**

**Dr. med. Carlos Montero Cantú
Miembro**

**Dr. med. Gerardo E. Muñoz Maldonado
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTO

PARA TODA MI FAMILIA

Y

MIS PROFESORES

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	11
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS 19

Capítulo VI

6. RESULTADOS 23

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN 39

Capítulo VIII

8. CONCLUSIONES 43

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA 45

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 52

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	20
2. Información Demográfica de la Población Estudiada.....	24
3. Resultado de las Mediciones de Dímero D y Ultrasonido en la Población de Estudio.....	25
4. Casos con trombosis relacionada al catéter demostrado por Ultrasonido n=5/48(10%).....	27
5. Comparación de los Dímeros D centrales y periféricos contra el ultrasonido del catéter en el diagnostico de la trombosis asociada al catéter (n=48)	28
6. Comparación de los Dímeros D centrales contra periféricos en los pacientes con ultrasonido del catéter (n=48).....	29

7. Comparación de la Clasificación de los Individuos con Valores Positivos y Negativos de los Resultados de Dímero D Central y Periférico (n=65).....	30
8. Diferencia entre las concentraciones de Dímero-D central y periférico (n=65)	31
9. Cambio Promedio en el Dímero D Central sin Ajustar y Ajustado por Dímero D Periférico y Edad.....	36
10. Concentraciones promedio de Dímero-D centrales y periféricos de acuerdo al diagnóstico estratificado por estadio clínico (n=65).....	37
11. Concentraciones promedio de Dímero-D centrales y periféricos de acuerdo a la edad (n=65).....	38

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Correlación Entre las Concentraciones de Dímero D Central y Periférico	32
2. Correlación Entre Dímero D Central y Periférico según la Edad.....	33
3. Correlación del Área Bajo la Curva de Acuerdo al Punto de Corte para Positivos y Negativos en la Población con Dímero D Central y Periférico Por Edad.....	34
4. Correlación del Área Bajo la Curva de Acuerdo al Punto de Corte para Positivos y Negativos en la Población con Dímero D Central y Periférico Por Estadio Clínico.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

CVC: Catéter Venoso Central.

DD: Dímero D.

TAC: Trombosis Asociada al Catéter.

UDC: Ultrasonido Doppler a Color.

TVP: Trombosis Venosa Profunda.

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa.

CAPITULO I

RESUMEN

La trombosis venosa profunda asociada al catéter venoso central (TVC) ocurre entre el 5 al 66% de los pacientes, habitualmente es asintomática y contribuye a la morbi-mortalidad de los pacientes. La utilidad del Dímero d (DD) en sangre venosa central o periférica para investigar la TVC no ha sido cuantificada ni comparada en pacientes adultos con cáncer. El DD fue medido en sangre periférica y del catéter venoso central en 66 pacientes ambulatorios adultos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer y portadores de un catéter venoso central. El ultrasonido doppler a color se realizó después de la cuantificación del DD. Ambas cuantificaciones de DD fueron positivas en 18 (28%) pacientes y negativas en 47(72%). El promedio de DD central fue de 0.26 ± 0.32 mg/L y el periférico 0.22 ± 0.22 mg/L. La trombosis se demostró en 5 de 48 pacientes (10%). El DD fue positivo solo en 2 de 5 pacientes (40%) en ambas mediciones. La sensibilidad fue de 40%, la especificidad del 67%, el valor predictivo positivo fue del 12.5% y el valor predictivo negativo fue de 91%.

Ambos DD fueron positivos en 14 de 48 pacientes (28%) sin trombosis. En ningún caso ocurrió tromboembolismo venoso sintomático. Se encontró un gradiente positivo en las cifras de DD en los pacientes con adenocarcinoma avanzado de mama y gastrointestinal así como en mayores de 55 años. La cuantificación del DD central y periférica no se considera una prueba útil en el tamizaje para TAC en pacientes con cáncer.

CAPITULO II

INTRODUCCION

Existe una población de pacientes que portan un catéter venoso central permanente (CVC) , la indicación más frecuente es la administración de quimioterapia para tratamiento del cáncer, pero también se utiliza para dar nutrición parenteral, administrar antibióticos o menos frecuentemente para toma de sangre para estudios de laboratorio; más del 90% de estos catéteres pueden presentar obstrucción por coágulos al momento de ser utilizados a pesar de ser irrigados diariamente con heparina (1). La trombosis venosa profunda asociada al catéter (TAC) puede ocurrir entre el 5 y el 66% de los casos, la mayor parte de las veces dentro de las siguientes 4 semanas de su colocación (2), esto se puede manifestar clínicamente con edema y malestar del brazo, hiperemia, aumento de la temperatura local, síndrome de vena cava superior , embolismo pulmonar, etc. (3-5). Habitualmente la TAC puede ser subclínica o asintomática, pudiendo no obstante contribuir a la morbilidad y mortalidad en forma prematura(6-8).

La profilaxis antitrombotica con dosis baja de cumarínicos o heparina de bajo peso molecular, no son adecuadas para controlar este problema ya que no se disminuye el riesgo de trombosis pero si se incrementa el riesgo de sangrado (9-11), los resultados de un meta análisis que involucro más de 1200 pacientes con cáncer que recibieron profilaxis para la TAC utilizando dosis baja de cumarínicos demostró que no hay protección, por el contrario su empleo puede relacionarse con efectos adversos (12), en la novena conferencia de consenso sobre terapia antitrombotica se recomienda no utilizar heparina de bajo peso molecular o dosis baja de cumarínicos como método para prevenir la TAC en pacientes con cáncer (13).

El dímero D (DD) es un producto de la degradación de la fibrina y su presencia indica la formación de un coagulo y su lisis. El DD es una prueba rápida para detectar la presencia de enfermedad tromboembolica venosa (ETV), la sensibilidad puede ser hasta de 98% (14), sin embargo su especificidad es moderada a baja, lo que la excluye como prueba confirmatoria ya que existen condiciones clínicas que pueden dar resultados falsamente positivos (14, 15).

En la actualidad la mayor utilidad de la prueba es su valor predictivo negativo,

reportado hasta del 100%(16-18), lo que permite utilizarla como prueba de exclusión cuando la probabilidad clínica previa a la prueba para la ETV es de moderada a baja, esto evita seguir realizando estudios de diagnóstico (19).

En una revisión sistemática donde se estudió el DD por ELISA y la prueba de ELISA cuantitativa rápida, se encontró que estos estudios tienen una sensibilidad de 95% a 96%, con razón de probabilidad negativa de .09 a .13, lo que permite excluir con certeza la ETV; la interpretación de estos resultados es comparable a los del ultrasonido doppler a color (UDC) negativo para la trombosis venosa profunda(TVP) de las piernas o el gammagrama pulmonar normal para EP (19).

La historia natural del DD en la ETV es la persistencia de la prueba positiva en 80% de los casos a la semana, 39% al mes y 13 % a los tres meses(20), de tal manera que cuando la prueba nuevamente se vuelve positiva en pacientes con cáncer que padecieron ETV indica recurrencia de la trombosis, por lo que reiniciar la anticoagulación ofrece protección; mientras que cuando el DD persista positivo se sugiere el no suspender la anticoagulación (21-23).

No se ha reportado la utilidad del DD medido en la sangre venosa periférica ni en la de sangre venosa central tomada a través del catéter para buscar la presencia de trombosis asociada al mismo y tampoco se ha comparado esta cuantificación en forma simultánea entre ambas pruebas en pacientes adultos con neoplasias malignas solidas y ese es el objetivo de nuestro estudio.

CAPITULO III

HIPOTESIS

La concentración del DD de la sangre obtenida del CVC en pacientes con TAC es más elevada que en la sangre periférica, lo que permite tener una prueba sensible y específica que permita establecer un cociente y una cifra de corte con valores predictivos positivo y negativo elevados.

Hipótesis Nula

La concentración de DD medida en la sangre venosa central es la misma que la medida en la sangre venosa periférica y no se modifica la sensibilidad y especificidad ni los valores predictivos positivo y negativo.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

El objetivo primario de este estudio es reportar la sensibilidad y especificidad del DD medido en la sangre venosa central y periférica en la trombosis asociada al catéter en pacientes adultos con neoplasias malignas sólidas, como objetivos secundarios se busco conocer si los valores del DD tomado del catéter central son iguales a los obtenidos de sangre venosa periférica, correlacionar cuadro clínico con la TAC, correlacionar el DD con el estadio clínico de las neoplasias, correlacionar DD con la edad y conocer la frecuencia de TAC en nuestra población.

CAPITULO V

MATERIAL Y METODOS

Material y Métodos

Se estudio en forma prospectiva a 66 pacientes adultos mayores de 18 años, ambulatorios, con diagnostico de cáncer no hematológico en tratamiento, portadores un catéter venoso central permanente, que fueron atendidos en el servicio de oncología de nuestra institución y que además cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (**Tabla 1 con Criterios I/E**).

Tabla 1.- Criterios de Inclusión y Exclusión:

Inclusión:

- Adulto (>18 años).
- Diagnostico de cáncer no hematológico.
- Catéter permanente > 4 semanas.
- Con o sin síntomas de trombosis.
- Acepta participar en protocolo.

Criterios de Exclusión:

- Empleo de anticoagulantes orales o parenterales.
- Insuficiencia hepática
- Sangrado activo o reciente (últimas 6 semanas).
- Discrasia sanguínea con riesgo de sangrado.
- Cirugía reciente.
- Caso médico legal.

A todos los pacientes se les realizo en forma simultánea la medición del DD en la sangre tomada del catéter venoso central así como de la sangre venosa

periférica, las muestras con una concentración igual o mayor a 0.3 mg/L se consideran positivas; posteriormente se programo realizar un UDC en el sitio del catéter y las venas cercanas al mismo a todos los pacientes independientemente del resultado del DD., en los casos con UDC positivo se dio tratamiento anticoagulante convencional en forma ambulatoria y se dio de alta del estudio con seguimiento por la consulta, al resto de los pacientes con resultados negativos se les instruyo para regresar o comunicarse en caso de presentar cualquier manifestación de ETV en los siguientes 30 dias de tal manera que si esto no ocurría eran dados de alta del estudio.

El médico radiólogo que realizo el UDC no fue informado de los resultados del DD durante todo el estudio.

Análisis Estadístico:

Calculo de N: El cálculo de la N se realizo utilizando la tabla de proporciones de variables dicotómicas para la Chi cuadrada, considerando una alfa de 0.05, una beta de 0.02 para un poder del 80% y una delta de 30%.

Análisis De Resultados: Análisis de sensibilidad y especificidad de las tablas de contingencia. Investigación de las variables continuas con análisis de regresión

linear. Análisis multivariado de regresión logística para DD y la trombosis en la población con Cáncer. Cifras de corte para DD central y periférico basadas en sensibilidad y especificidad optimas usando curvas ROC. Análisis estadístico usando el paquete STATA 12.

La medición del DD se realiza con el Nyco Card Reader II, esta prueba emplea anticuerpos monoclonales específicos frente a un neo-antígeno de la estructura del DD, los componentes del plasma no tienen reacción cruzada con el DD en la prueba por lo que se considera específica para este producto de degradación de la fibrina. La cifra de corte para considerar la prueba positiva es igual o mayor a 0.3 mg/L.

Características del UDC: Equipo Logic 9 transductor de 10-12Mhz., versión del programa R3.0.12, número del programa 2307060-63, construcción Shadow_mke_03_R3.0.12, la fecha de construcción fue: Monday, October 23 17:23:53hours 2006, General Electric Company 2003.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Las características demográficas se muestran en la **(Tabla 2.Datos)**. Se incluyeron 66 pacientes en el estudio pero solamente se tiene la información de 65 pacientes, su promedio de edad fue de 51 años, 34 pacientes fueron mujeres y 31 hombres, a todos se les realizo la medición del DD de toma central y periférica pero solamente se realizo UDC en 48 pacientes (74%).

Tabla 2. Información demográfica de la población estudiada (n=65).

	n	%	x(DE)
Edad*	-	-	51(14)
Masculino	31	47.69	49(17)*
Femenino	34	52.31	53(11)*
Catéter			
Interno	21	32.31	
Externo	44	67.69	
Estadio Clínico			
I y II	24	36.92	
III	18	27.69	
IV	23	35.38	
Diagnósticos^Y			
Ca. Colon y Recto	18	27.69	
Ca de Mama	17	26.15	
Ca. Gástrico/Esofágico	8	12.31	
Ca. Testículo	6	9.23	

* corresponde a los promedios de edad.

Ca.: cáncer

^YSe reportan los cuatro diagnósticos (n=14) más frecuentes (75.38%).

Resultados de DD y UDC

El DD tanto central como periférico resulto positivo en 18 pacientes (28%) y negativo en 47 (72%) (**tabla 3 resultados de DD y UDC**), el valor promedio de DD central fue de 0.26 mg/L (+/- 0.32) y del periférico 0.22 mg/L (+/-0.22), dos de

los pacientes positivos en la medición central eran negativos en la periférica y viceversa.

Tabla 3. Resultados de las mediciones de Dímero-D y ultrasonido en la población de estudio.

	n	x(DE)
Dímero-D		
Central	65	0.26(0.32)
Periférico	65	0.22(0.21)
	n	%
Dímero-D central		
Negativo*	47	72.31
Positivo*	18	27.69
Dímero-D periférico		
Negativo*	47	72.31
Positivo*	18	27.69
Trombosis del Catéter por US^Y	5	10.42

* Las concentraciones negativas y positivas del dímero-D son <0.3 mg/L y ≥ 0.3 mg/L respectivamente.

^Y Se realizaron 48 ultrasonidos en 65 pacientes.

La trombosis se demostró por UDC en 5 pacientes (10%), todos asintomáticos

para la TAC, **(tabla 4)**. El DD fue positivo solamente en 2 de 5 pacientes (40%) en ambas mediciones de DD; en 2 pacientes con DD positivo y en 2 con resultado negativo el catéter tenía entre 4 y 7 semanas de haberse colocado y solamente la paciente de 48 años de edad tenía 13 semanas de colocado y también resulto con ambos DD negativos. De acuerdo a estos resultados la sensibilidad fue de 40%, la especificidad de 67% con valor predictivo positivo de 12.5% y valor predictivo negativo de 91% para ambas mediciones de DD en la población de pacientes en quien se realizo el UDC del catéter **(tabla5)**. Se encontraron 14 de 48(29%) pacientes con ambos DD positivos sin evidencia de trombosis por UDC y fueron considerados falsos positivos. En el seguimiento a 30 días no ocurrió ningun evento sintomatico compatible con ETV en los pacientes con DD y UDC negativos por lo que fueron dados de alta del estudio.

Tabla 4. Casos con trombosis relacionada al catéter demostrado por ultrasonido. n=5/48 (10%).

Edad	Genero	Tipo de Catéter	Dímero-D Central	Dímero-D Periférico
26	M	Externo	0.4 mg/L	1.1 mg/L
64	M	Interno	0.1 mg/L	0.1 mg/L
48	F	Externo	0.2 mg/L	0.2 mg/L
71	F	Externo	0.1 mg/L	0.1 mg/L
42	M	Externo	0.3 mg/L	0.3 mg/L

Total de la población a la que se realizó ultrasonido para demostrar trombosis (n=48/65= 74%).

M: masculino.

F: femenino.

Tabla 5. Comparación de los Dímeros D centrales y periféricos contra el ultrason catéter en el diagnostico de la trombosis asociada al catéter. (n=48).

Dímero D (C. y P.)	US	
	Positivo	Negat
Positivo	2	14
Negativo	3	29
	5	43
Sensibilidad	40.00%	
Especificidad	67.44%	
VPP	12.50%	
VPN	90.63%	

Resultados de Comparación de ambos D D

Al realizar la comparación de los resultados de las mediciones de DD centrales contra las periféricas en la tabla de 2X2 encontramos sensibilidad y valor predictivo positivo de 87.5% y especificidad y valor predictivo negativo de 94% en

la población de 48 pacientes con UDC (**tabla 6**), estos mismos parámetros fueron analizados en los 65 pacientes se encontró un 89% y 96% respectivamente (**tabla 7**).

Tabla 6. Comparación de los Dímeros D centrales contra periféricos en los pacientes con ultrasonido del catéter (n=48).

Central	Periférico		
	Positivo	Negativo	
Positivo	14	2	16
Negativo	2	30	32
	16	32	48
Sensibilidad	87.50%		
Especificidad	93.75%		

Tabla 7. Comparación de la clasificación de individuos con valores positivos y negativos de Dímero-D central y periférico (n=65).

Central	Periférico		
	Positivo	Negativo	
Positivo	16	2	18
Negativo	2	45	47
	18	47	65
Sensibilidad	88.89%		
Especificidad	95.74%		

Se revisaron las diferencias promedio entre las mediciones de DD central y periférico (**Tabla 8**) y se analizó la P con pruebas para resultados paramétricos y no paramétricos y se realizó r a cada parámetro evaluado y lo que encontramos fue que en la población total no ocurrió diferencia estadísticamente significativa en la diferencia promedio de ambos dímeros pero si encontramos una r de 0.53 con una p estadísticamente significativa (p=0.000), esta baja correlación de ambos dímeros se encontró a expensas de la población con edad mayor a 55 años en quienes la diferencia promedio si muestra significancia estadística (p=0.03) y la r es de 0.48 con p de 0.0052 y también en los pacientes con estadio clínico IV en

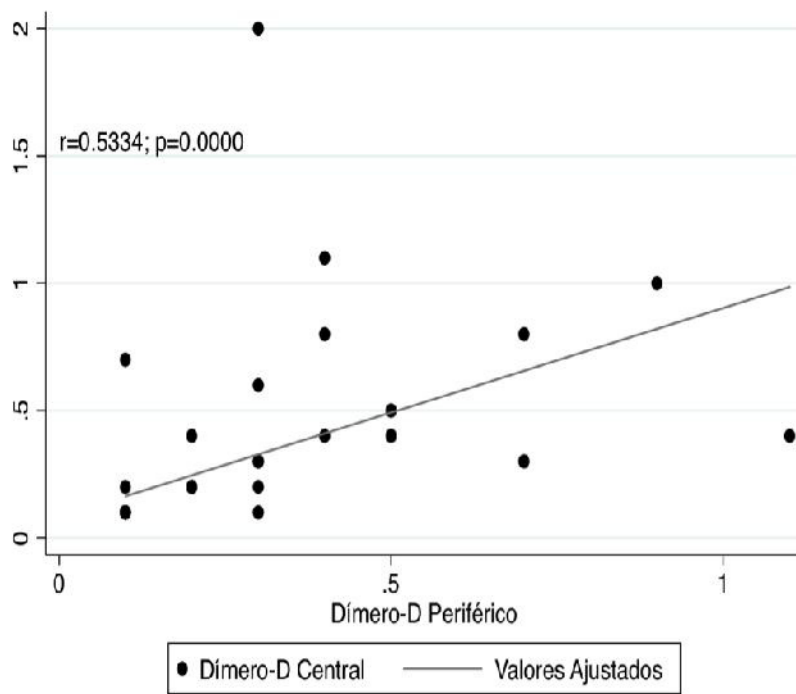
quienes se encontró una r de 0.46 con una p de 0.02 aunque sin valor significativo en la diferencia promedio, esto se ejemplifica en las graficas de coeficiente de correlación y las curvas ROC (**Figuras 1-4**).

Tabla 8. Diferencia entre las concentraciones de Dímero-D central y periférico (n=65).

	Diferencia promedio	Desviación Estándar (+/-)	Valor-p*	Valor-p ^Y	Coef. Correlación	Valor-p
Población total	0.042	0.032	0.21	0.22	0.5334	0.0000
D.D Negativo (<0.3)	0.002	0.002	0.32	0.31	0.9354	0.0000
D.D Positivo (>=0.3)	0.13	0.48	0.24	0.29	0.0257	0.9144
<55 años	-0.026	0.13	0.23	0.40	0.8281	0.0000
55 años o más	0.17	0.35	0.07	0.03	0.4892	0.0052
Estadío clínico I y II	0.029	0.14	0.32	0.31	0.8065	0.0000
Estadío clínico III	-0.044	0.17	0.28	0.51	0.7748	0.0002
Estadío clínico IV	0.122	0.39	0.15	0.14	0.4633	0.0260

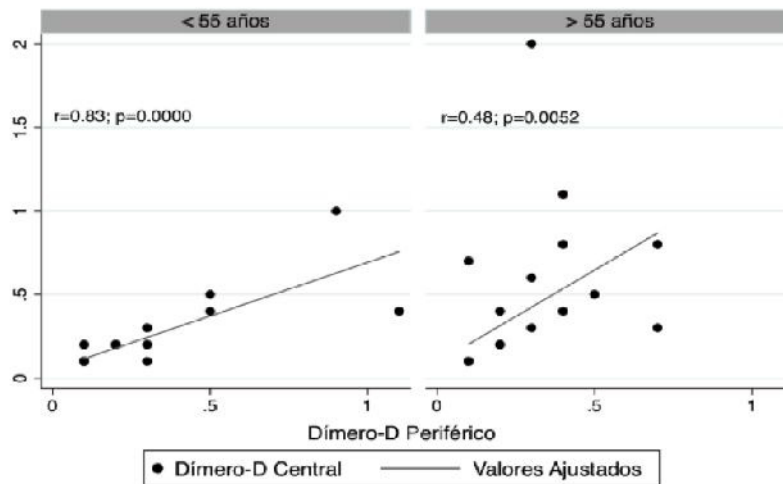
* Significancia estadística para la prueba de diferencia de medias con distribución T.

^Y Significancia estadística para la prueba no paramétrica de diferencia de medias.



r: Coeficiente de correlación de Pearson
 p: valor-p para el coeficiente de correlación de Pearson

Figura 1. Correlación entre las concentraciones de Dímero-D Central y Periférico.



r: Coeficiente de correlación de Pearson
 p: valor-p para el coeficiente de correlación de Pearson
 Valores ajustados calculados con base en la recta de regresión, $y=mx+b$.

Figura 2. Correlación entre Dímero-D Central y Periférico según el grupo de edad.

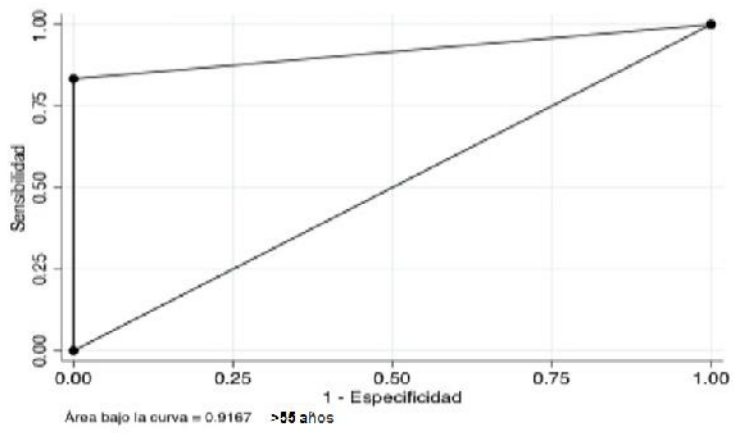
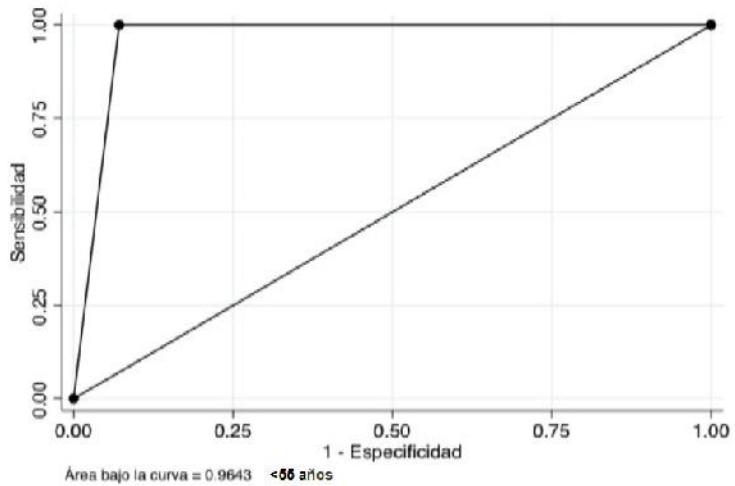


Figura 3. Comparación del Área bajo la curva de acuerdo al punto de corte para positivos y negativos en la población con Dimero-D central y periférico.

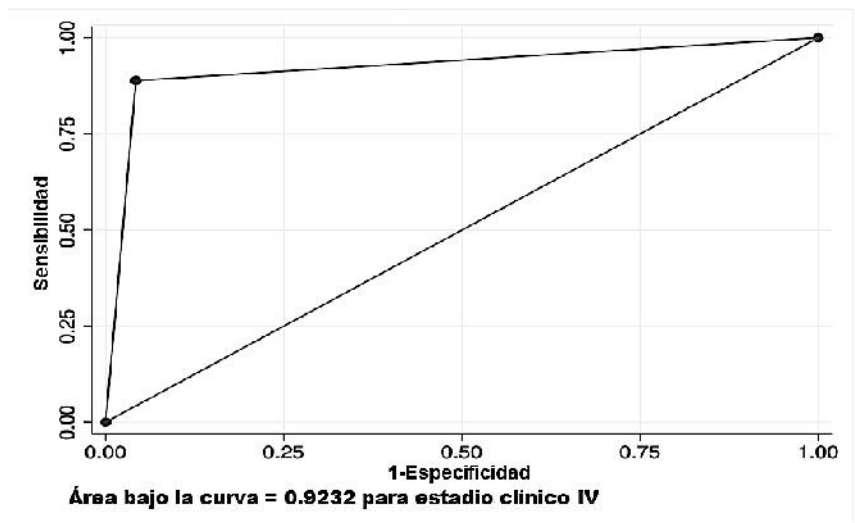
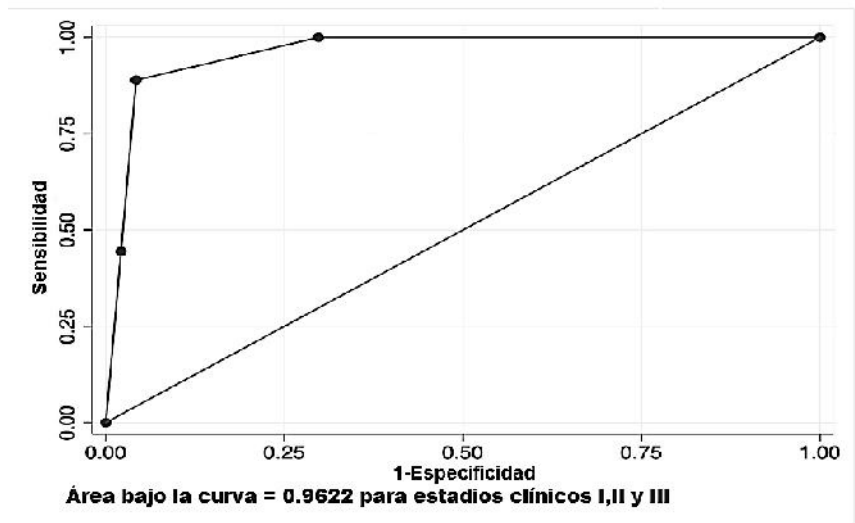


Figura 4. Comparación del área bajo la curva de acuerdo al punto de corte para positivos y negativos de la población de dímero-D central y periférico.

Al realizar coeficiente de regresión a los parámetros anteriores, confirmamos que la pobre correlación entre las mediciones de ambos DD es a expensas de la población mayor de 55 años sin poder confirmarlo en la población de pacientes con estadio clínico IV (**tabla 9**).

Tabla 9. Cambio promedio en el Dímero-D Central sin ajustar y ajustado por Dímero-D periférico y edad.

	Modelo No ajustado			Modelo Ajustado I			Modelo Ajustado II		
	C. Reg.	I.C. 95%	Valor-p	C. Reg.	I.C. 95%	Valor-p	C. Reg.	I.C. 95%	Valor-p
Dímero-D Periférico	0.82	0.49 – 1.15	0.0000	0.81	0.49 – 1.13	0.0000	0.80	0.47 – 1.12	0.0000
>55 años	-	-	-	0.15	0.015 – 0.27	0.029	0.14	0.14 – 0.27	0.031
Estadio clínico III	-	-	-	-	-	-	-0.05	-0.22 – 0.11	0.499
Estadio Clínico IV	-	-	-	-	-	-	0.11	-0.04 – 0.26	0.173

C. Reg.: Coeficiente de Regresión.

I.C.: Intervalo de Confianza.

Se probó la interacción entre grupo de edad (mayor o igual y menor a 55 años) y estadio clínico de la enfermedad (estadio I-II y III-IV) sin observar significancia estadística.

Se encontró que en la población de pacientes con adenocarcinomas de mama así como de tubo digestivo las cifras de DD promedio fueron más elevadas en el estadio IV que en el resto de los estadios pero este valor promedio no mostro diferencia significativa (**tabla 10**); igual sucedió en los pacientes mayores de 55 años (**tabla 11**).

Tabla 10. Concentraciones promedio de Dímero-D centrales y periféricos de acuerdo al diagnóstico estratificado por estadio clínico (n=65).

		Dímero-D		
		Central x(SD)	Periférico x(SD)	Valor-p*
Ca. de Colon y Recto (n=18)				
	Estadio I y II	0.12(0.04)	0.12(0.04)	0.5641
	Estadio III	0.10(0.00)	0.10(0.00)	
	Estadio IV	0.26(0.24)	0.31(0.27)	
Ca. de Mama (n=17)				
	Estadio I y II	0.19(0.14)	0.19(0.14)	0.5642
	Estadio III	0.17(0.06)	0.20(0.10)	
	Estadio IV	0.60(0.00)	0.30(0.00)	
Ca. Gástrico y Esofágico (n=8)				
	Estadio I y II	0.10(0.00)	0.10(0.00)	0.1582
	Estadio III	0.13(0.05)	0.13(0.05)	
	Estadio IV	1.00(0.92)	0.30(0.10)	

*Comparación de medias no paramétrica.

Ca: cáncer

Tabla 11. Concentraciones promedio de Dímero-D centrales y periféricos de acuerdo a la edad (n=65).

	Dímero-D		
	Central x(SD)	Periférico x(SD)	Valor-p*
<55 años (n=34)	0.19(0.18)	0.21(0.23)	0.0786
>55 años (n=31)	0.35(0.41)	0.23(0.18)	

***Comparación de medias.**

CAPITULO VII

DISCUSION

Discusión

Del total de nuestros pacientes que fueron 65 solamente se realizo UDC en 48 de ellos que corresponde a un 74% debido a que referian malestar al terminar la quimioterapia, se confirmo TAC en cinco pacientes que corresponde a 10%, todos asintomaticos , 3 fueron hombres y 2 mujeres y de los cinco solamente 2 mostraron DD positivo en ambas tomas los otros tres fueron hallazgo por UDC, nuestra consideracion es que la TAC en estos pacientes fue subclinica y encontramos positividad de ambos DD solo en el 40% de los casos, esto coincide con el reporte de Kuruvilla acerca de la disminucion de un 60% en la positividad del DD a la cuarta semana de la trombosis como parte de la historia natural de la enfermedad tromboembolica venosa (20), 4 de nuestros pacientes se encontraban entre la semana 4 y 7 de colocado el cateter incluyendose los 2 que presentaron positividad en ambos DD y 2 que fueron negativod, el quinto tenia 13

semanas con el catéter y también fue negativo; estos resultados no sustentan nuestra hipótesis de incremento en el DD en las mediciones centrales de DD cosa que podríamos esperar en los casos de trombos frescos investigados al ocurrir síntomas, que parece no ser el caso en nuestra población de pacientes todos asintomáticos con evolución de al menos 4 semanas en la historia natural de la enfermedad, de tal manera que los resultados de sensibilidad y especificidad para ambas mediciones de DD así como el valor predictivo positivo son bajos para una prueba de tamizaje que ha mostrado tener cifras muy altas en la ETV de miembros inferiores, muy probablemente explicado por que el trombo es fresco al manifestarse con síntomas y cuantificar en forma temprana el DD sin embargo el valor predictivo negativo para ambas mediciones de DD es importante y tiene aplicación clínica al igual que en la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores. Una publicación reciente documenta que no es seguro descartar trombosis venosa profunda en pacientes con cáncer que cursan con DD negativo y puntaje de Wells bajo, este estudio coincide en parte con nuestros hallazgos ya que nuestros pacientes estaban asintomáticos y ambos resultados desafían el paradigma de que un DD negativo con puntaje de wells bajo justifica no seguir investigando ETV (24).

Se encontró un porcentaje elevado de ambos DD falsamente positivos de 14/48 (29%) que se asocia con la presencia del cáncer y su diseminación, tal como se ha reportado en la literatura (25-27).

Cuando comparamos la medición del DD central contra el periférico con la tabla de 2X2 en los 65 pacientes, encontramos sensibilidad de 89 % y especificidad de 96% para una prueba que es la misma y que solamente está cambiando en el sitio de la toma de tal manera que esa sensibilidad dio pie a pensar que existían otros factores que condicionaban los hallazgos, este hecho fue confirmado al encontrar una r (0.53) baja con una P estadísticamente significativa para ambas mediciones promedio de DD en el total de pacientes, encontramos que la diferencia era explicada en la población de pacientes mayores de 55 años en quienes la diferencia promedio mostró P de 0.03, con r de 0.48 y P de 0.052, mientras que en la población con estadio clínico IV la diferencia promedio de ambas mediciones de DD no fue significativa pero sí para la r de 0.46 cuya P fue de 0.02, al aplicar el coeficiente de regresión logística se confirma la diferencia de las mediciones de ambos DD en los mayores de 55 años pero no en los pacientes con estadio clínico

IV cosa que pensamos pueda ser explicada por la n bja de este estadio ya que fueron solo 23 casos.

Encontramos gradiente positivo en ambos DD en los estadios clínicos avanzados de la enfermedad principalmente en estadio IV de los adenocarcinomas de tubo digestivo y mama tal como se ha reportado en la literatura (25-27) así mismo se encontró gradiente positivo con los pacientes mayores de 55 años, hallazgo también reportado en la literatura en las personas de edad avanzada. (28-30).

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

El dímero D central no se considera una prueba útil como tamizaje en el diagnóstico de la TAC esto en base a la baja sensibilidad así como a su bajo valor predictivo positivo encontrado en nuestro estudio, el dímero D periférico mostro resultados semejantes al DD central, estos hallazgos son explicados muy probablemente por la historia natural de la positividad del DD en la enfermedad tromboembólica venosa, no obstante la utilidad de ambas pruebas es por su valor predictivo negativo alto lo que permite razonablemente descartar la TAC al mostrar resultados negativos .

La comparación de ambos dímeros permite concluir que los resultados de las tomas centrales no son semejantes a las periféricas al menos en el grupo mayor de 55 años y quizá en los pacientes con estadio clínico IV , sin embargo estos hallazgos debe analizarse con cautela debido a la n baja en este subgrupo. La trombosis asociada al catéter se encontró en el 10% de los pacientes, no ocurrió correlación entre el cuadro clínico con la trombosis asociada al catéter ya que los

cinco casos estaban asintomaticos y la trombosis fue un hallazgo por UDC.

Se encontró un porcentaje elevado de ambos DD falsamente positivos de 14/48 (29%) que se asocia con la presencia del cáncer.

Existe gradiente positivo en los valores de DD que correlaciona con estadio avanzado de la enfermedad en adenocarcinomas de mama y tubo digestivo asimismo tambien existe gradiente positivo en los valores de DD que correlaciona con la edad avanzada tal y como se ha reportado en la literatura.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson A, Krasnow S, Boyer M, Raucheisen M, Grant C, Gasper O, et al. Hickman catheter clots: a common occurrence despite daily heparin flushing. *Cancer Treat Rep.* 1987 Jun;71(6):651-3.
2. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Panarello G, Fantin D, Morassut S, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res.* 1997 Apr;86(2):101-13.
3. Bona R. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(2):147-55.
4. Bona R. Central line thrombosis in patients with cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Sep;9(5):362-6.

5. Rooden C, Tesselaar M, Osanto S, Rosendaal F, Huisman M. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11):2409-19.
6. Anderson A, Krasnow S, Boyer M, Cutler D, Jones B, Citron M, et al. Thrombosis: the major Hickman catheter complication in patients with solid tumor. *Chest.* 1989 Jan;95(1):71-5.
7. Abraham J, Mullen J. A prospective study of prolonged central venous access in leukemia. *JAMA.* 1982 Dec;248(21):2868-73.
8. Press O, Ramsey P, Larson E, Fefer A, Hickman R. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore).* 1984 Jul;63(4):189-200.
9. Cunningham M, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters--a reappraisal of the evidence. *Br J Cancer.* 2006 Jan;94(2):189-94.

10. Rosovsky R, Kuter D. Catheter-related thrombosis in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005 Feb;19(1):183-202, vii.
11. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma F, Paoletti F, Ageno W, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005 Jun;23(18):4057-62.
12. Rawson K, Newburn-Cook C. The use of low-dose warfarin as prophylaxis for central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2007 Sep;34(5):1037-43.
13. Guyatt GH , Akl EA , Crowther M ,Gutterman DD, Schuünemann HJ.Executive summary: antithrombotic therapy and preven tion of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* . 2012 ; 141(2_suppl):7S-47S.
14. Wells P, Anderson D, Rodger M, Stiell I, Dreyer J, Barnes D, et al. Excluding

pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001 Jul;135(2):98-107.

15. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes A, Büller H, Zwinderman A, Bossuyt P. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007 Feb;5(2):296-304.

16. Hirsh J, Lee A. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood.* 2002 May;99(9):3102-10.

17. Ginsberg J, Brill-Edwards P, Demers C, Donovan D, Panju A. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest.* 1993 Dec;104(6):1679-84.

18. Kline J, Runyon M, Webb W, Jones A, Mitchell A. Prospective study of the diagnostic accuracy of the simplify D-dimer assay for pulmonary embolism in

emergency department patients. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1417-23.

19. Stein P, Hull R, Patel K, Olson R, Ghali W, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004 Apr;140(8):589-602.

20. Kuruvilla J, Wells P, Morrow B, MacKinnon K, Keeney M, Kovacs M. Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE). *Thromb Haemost*. 2003 Feb;89(2):284-7.

21. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Sep;13(5):393-7.

22. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica*. 2005

May;90(5):713-5.

23. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006 Oct;355(17):1780-9.

24. Tafur A. A low Wells score and a negative D-dimer was not safe in patients with cancer for ruling out DVT. *Evid Based Med*. 2014 Jun 4. ebmed-2014-110014.

25. Diao D, Wang Z, Cheng Y, Zhang H, Guo Q, et al. (2014) D-Dimer: Not Just an Indicator of Venous Thrombosis but a Predictor of Asymptomatic Hematogenous Metastasis in Gastric Cancer Patients. *PLoS ONE* 9(7): e101125.

26. Jiang HG, Li J, Shi SB, Chen P, Ge LP, Jiang Q, Tang XP. Value of fibrinogen and D-dimer in predicting recurrence and metastasis after radical surgery for non-small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2014 Jul;31(7):22.

27. Liu L, Zhang X, Yan B, Gu Q, Zhang X, et al. (2014) Elevated Plasma D-Dimer Levels Correlate with Long Term Survival of Gastric Cancer Patients. PLoS ONE 9(3): e90547.

28. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly Internal Medicine Journal

29. Woller SC, Stevens SM, Adams DM, Evans RS, Lloyd JF, Snow GL, Bledsoe JR, Gay DZ, Patten RM, Aston VT, Elliott CG Assessment of the safety and efficiency of using an age-adjusted d-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism. *Chest*. 2014. doi:10.1378/chest.13-2386

30. Marc Righini, MD; Josien Van Es, MD, PhD; Paul L. Den Exter, MD; Pierre-Marie Roy, MD, PhD; Franck Verschuren, MD; Alexandre Ghuysen, MD; Olivier T. Rutschmann. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA*. 2014; 311(11):1117-1124.

CAPITULO X

AUTOBIOGRAFIA

DR.Homero Nañez Terreros

Candidato para el Grado de
Doctor en Medicina

Tesis: EI DIMERO D NEGATIVO NO DESCARTA LA TROMBOSIS
ASOCIADA AL CATETER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES
CON CANCER

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Monterrey Nuevo Leon el 27 de junio de 1958.

Hijo de Homero Nañez Gonzalez y Maria Isabel Terreros Robledo.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado
obtenido: Médico Cirujano y Partero en 1981 con mención honorífica en
examen profesional.

Egresado de la Universidad de Toronto, grado obtenido: Especialista en
Neumología en 1989.

Experiencia Profesional: Maestro de Tiempo Completo de la Universidad
Autónoma de Nuevo León desde 1989.