



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN EN EL CATETERISMO CARDIACO
DIAGNOSTICO**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA**

**P R E S E N T A:
DR. MIGUEL ANGEL MONRIBOT VELAZQUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS
Dr. ANTONIO VARGAS CRUZ**

CIUDAD DE MEXICO AÑO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN

CARDIOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. MIGUEL ANGEL MONRIBOT VELAZQUEZ

TUTOR TEORICO
DR. ANTONIO VARGAS CRUZ

TUTOR METODOLOGICO
DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ

CIUDAD DE MEXICO AÑO 2011

AGRADECIMIENTOS.

*Al final de esta etapa agradezco profundamente a mis padres quienes a distancia han procurado
mi bienestar y me ha llevado hasta este punto.
A mis maestros por enseñarme las cosas que no están escritas en los libros.
A mis amigos quienes simbolizan mi segunda familia.
En forma especial al Dr. Abraham Majluf Cruz y al Dr. Enrique Gómez Álvarez por su gran
colaboración para realizar este trabajo.*

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DR. ARNOLDO RAUL ESPARZA AVILA
Jefe de enseñanza e investigación

DR. ENRIQUE GOMEZ ALVAREZ
Profesor Titular del Curso de Cardiología
Jefe de Servicio

DR. ANTONIO VARGAS CRUZ
Asesor de Tesis

DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ
Asesor de Tesis

DR. MIGUEL ANGEL MONRIBOT
Autor

DR. ANUAR DELAHANTY DELGADO
Colaborador

**“ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN EN EL CATETERISMO CARDIACO
DIAGNOSTICO”**

INDICE.

RESUMEN.

ABSTRACT.

INTRODUCCION.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

HIPOTESIS.

OBJETIVO GENERAL.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

JUSTIFICACION.

MATERIAL Y MÉTODO.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION.

RESULTADOS Y ANALISIS.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

ANEXOS

RESUMEN.

Introducción. Dentro de los estudios más importantes en fisiología cardiaca se encuentra el cateterismo cardiaco que sirve para determinar el funcionamiento hemodinámico del corazón, para identificar patologías de la propia estructura del corazón y para identificar anomalías estructurales valvulares y, de gran relevancia, el estado de las arterias coronarias como estándar de oro en la enfermedad de las mismas. Durante este estudio que inicia desde la punción de una arteria ya sea radial, humeral o con mayor frecuencia la arteria femoral, se activa la cascada isquémica con la formación arterial de trombos razón por la que de forma tradicional se han utilizado anticoagulantes endovenosos del tipo de la heparina a dosis empíricas.

Objetivo. Detectar la activación del sistema de coagulación mediante la determinación sérica de productos de degradación de trombos en presencia de dos dosis de heparina no fraccionada.

Material y métodos. Diseño longitudinal, prospectivo y descriptivo en pacientes con indicación de cateterismo cardiaco diagnóstico en los cuales de forma aleatoria se utilizaron 2,000 UI de HNF en el primer grupo y el 5,000 UI de HNF en el segundo. Se relacionaron las características de base y se determinaron los productos de degradación de trombos. El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central y dispersión. Para la comparación de los grupos se utilizó una t de student. Las diferencias fueron significativas cuando $p < 0.05$.

Resultados.

Las variables que mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio fueron la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y la aplicación previa de heparina de bajo peso molecular. El resto de variables no mostraron diferencias entre los grupos. Las pruebas de coagulación y factores de degradación trombótica basales no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. En el grupo que recibió 5,000 UI de heparina, los tiempos de coagulación (TTP y TT) fueron significativamente más prolongados ($p < 0.05$) y los factores de degradación (complejos trombina-antitrombina, antiplasmina, fragmento 1+2 de la protrombina y dímero D) tuvieron concentraciones significativamente menores ($p < 0.01$ a 0.001). La frecuencia de efectos adversos también fue significativamente mayor en este grupo ($p < 0.01$ y 0.001 , respectivamente).

Conclusiones. Nuestros resultados muestran que en el grupo que recibió la dosis mayor de heparina hubo un efecto más intenso del medicamento el cual afectó algunas variables del sistema de coagulación. Sin embargo, el aumento en la inhibición del sistema de coagulación en este grupo tiene una contraparte indeseable ya que la hemorragia fue significativamente mayor en este grupo. Por supuesto, ésta es una limitante muy importante para la aplicabilidad clínica de nuestros datos. Es posible elevar la hipótesis, por lo tanto, de que una dosis intermedia entre las utilizadas en este estudio ($\approx 3,500$ UI de heparina no

fraccionada?), quizá sea la mejor alternativa en cuanto al máximo beneficio ofrecido por el fármaco y que puede ser evaluado simplemente como la relación entre la mayor inhibición del sistema de coagulación y la aparición de fenómenos hemorrágicos indeseables.

Palabras clave: cateterismo cardiaco diagnóstico, heparina no fraccionada, cascada de la coagulación, productos de degradación de trombos.

INTRODUCCIÓN.

En la historia de la medicina pocos descubrimientos han tenido tanta influencia como la coronariografía y la angioplastia coronaria transluminal percutánea. La información que proporciona la coronariografía ha contribuido a mejorar el conocimiento de la anatomía y fisiología del sistema circulatorio. Esta técnica ha sido esencial para establecer las bases del diagnóstico de la enfermedad coronaria y posteriormente del tratamiento por técnicas de revascularización⁽¹¹⁾

El intervencionismo se inició en 1912 cuando se describió el paso de un catéter a través de la arteria femoral hasta la bifurcación aórtica para la administración de un fármaco en pacientes con sepsis puerperal (Bleichoder 1912). Una década más tarde, Frossmann (1929) buscando un abordaje seguro para la inyección de fármacos intracardíacos, insertó en su propia vena basílica un catéter que avanzó hasta la aurícula derecha; los prejuicios levantados por este método invasivo y el miedo a las consecuencias adversas, detuvieron su desarrollo hasta los años 40s cuando Cournand (1941) hizo un cateterismo cardíaco derecho para el estudio de la fisiología cardiopulmonar. Posteriormente, Zimmerman (1949) realizó un cateterismo izquierdo con abordaje retrógrado. El primer investigador que visualizó las arterias coronarias de forma no selectiva fue Radner (1945), a través de una angiografía en aorta ascendente. Sin embargo, la primera arteriografía coronaria selectiva no fue realizada hasta trece años después por Sones (1958).

En 1964, Dotter y Judkins idearon la técnica "angioplastia transluminal" para el tratamiento de la arteriosclerosis periférica. Debido a la elevada incidencia de complicaciones tales como hematomas y embolias distales, dicha técnica se abandonó en Estados Unidos durante 15 años. Sin embargo, diversos

investigadores europeos, en especial Zeitler, continuaron las investigaciones. Ello permitió que Gruentzig (1974) ideara un catéter de doble luz, en cuyo extremo distal había un balón distensible de clorhidrato de polivinilo. Este material al tener una baja distensibilidad permitía ejercer una presión circunferencial y homogénea al inflar el balón. En 1976, cuando Gruentzig miniaturizó el cateter-balón periférico para realizar una angioplastia coronaria en un modelo canino. En mayo de 1977, Myler y Hanna llevaron a cabo la primera angioplastia coronaria en un paciente en el curso de una cirugía de by-pass aortocoronario. En septiembre de 1977, este investigador realizó la primera angioplastia transluminal en una arteria coronaria.

La validación de la técnica se inició en 1979 y fue patrocinada por *el National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI). Ello culminó con la presentación de los resultados de un estudio en el que participaron 73 centros de todo el mundo. Desde entonces y hasta hoy, la técnica de angioplastia coronaria no sólo se convirtió en un tratamiento aceptado para la aterosclerosis coronaria sino que se ha expandido sus indicaciones en el terreno clínico y anatómico.

A través del tiempo las indicaciones de la angioplastia coronaria han evolucionado paralelamente al avance tecnológico. La creación de sistemas de bajo perfil con fácil acceso a cualquier tipo de lesión situada a nivel del árbol coronario, así como el desarrollo de la angiografía digital, la mejoría del diseño de los balones y la utilización de nuevos dispositivos intracoronarios, tales como la aterectomía o el stent, han permitido el abordaje y tratamiento de lesiones ateroscleróticas complejas. Asimismo, la incorporación de los nuevos agentes antiplaquetarios tanto orales como endovenosos han reducido significativamente la incidencia de oclusión aguda por trombosis, así como la tasa de reestenosis. Todos estos

factores han influido en que la angioplastia se realice con mayor seguridad, lo que ha permitido ampliar las indicaciones. En la actualidad la angioplastia coronaria es la técnica de revascularización miocárdica más frecuente utilizada en España desde 1992 (Soriano 1998)¹⁴.

La angioplastia es una alternativa tanto al tratamiento médico como quirúrgico. La decisión de realizar una angioplastia coronaria se establece después de considerar el riesgo-beneficio de forma individual y con relación a otras opciones terapéuticas. Para ello, un factor muy importante a tener en cuenta es la anatomía coronaria y el tipo de lesión a tratar. La *American College of Cardiology/American Association* realizó una clasificación de las lesiones coronarias que es muy utilizada tanto en la práctica clínica como en investigación¹⁵. Esta clasificación, permite estimar la probabilidad de éxito del procedimiento y de complicaciones. Recientemente, la *Revista Española de Cardiología* ha publicado las guías de práctica clínica en cardiología intervencionista, donde se describen y actualizan las indicaciones de la angioplastia coronaria en la angina estable, la angina inestable y en el infarto agudo de miocardio.

A través del desarrollo de la técnica se ha empleado de manera empírica basado en dosis basales terapéuticas el uso de heparina no fraccionada como profilaxis antitrombótica arterial¹⁶, usando dosis que van de 2,000 a 5,000 UI con resultados satisfactorios pero sin una base científica, por lo que Colegio Americano de Cardiología y la sociedad para intervenciones cardiovasculares han emitido sugerencias al respecto¹⁴.

Durante el procedimiento desde el inicio de la punción arterial comienza un proceso en forma de defensa que conocemos hemostasia el cual es el proceso

fisiológico mediante el cual se previene y controla la extravasación de sangre en el sistema vascular. Un sistema hemostático eficiente requiere la acción cooperadora de distintos componentes: un sistema vascular íntegro, una adecuada función plaquetaria y un sistema de coagulación apto para generar trombina y culminar en la formación del coágulo de fibrina, el cual será removido mediante el sistema plasminógeno-plasmina⁴; todo lo anterior es regulado por el sistema de inhibidores fisiológicos⁽²⁾. El objetivo final de la hemostasia es formar un coágulo o red de fibrina, para evitar la hemorragia en el sitio de la lesión. Es un proceso dinámico y complejo donde participan numerosas proteínas plasmáticas: los factores de la coagulación (los cuales circulan en sangre como zimógenos (inactivos))³. Cuando se desencadena el mecanismo de la hemostasia, estas proteínas se activan adquiriendo actividad enzimática, mientras que otros (FV y FVIII)⁷ actúan como cofactores y su función consiste en potenciar la acción de los otros factores. La mayoría de los procesos de activación se realizan sobre la superficie celular, la cual es importante no sólo por la presencia de los fosfolípidos en la membrana celular, sino también por la expresión de receptores de proteínas, y por servir de anclaje a los diferentes componentes del sistema (factores), donde los iones Ca^{2+} actúan como puentes entre la proteína y los fosfolípidos aniónicos, presentes en dichas membranas celulares⁸. De manera compleja y coordinada todos estos componentes interaccionan para generar una enzima clave: la trombina, la cual actúa sobre el fibrinógeno para generar la red de fibrina, que junto al tapón plaquetario y otras células sanguíneas van a conformar el coágulo⁽⁴⁾.

En los últimos años se ha intentado explicar la hemostasia in vivo mediante un modelo celular, adjudicándole a la célula un rol fundamental, y se deja al sistema

de contacto que explique la coagulación de la sangre in vitro; de igual modo se discute otro modelo llamado: macropartículas. El “modelo celular de la hemostasia”, propone que la hemostasia ocurre en tres fases superpuestas: iniciación o inicial, amplificación y propagación⁸:

Iniciación. El principal iniciador fisiológico de la hemostasia es el factor tisular (FT) y ocurre en todas aquellas células que presenten este factor (es una proteína integral de la membrana). El FT se encuentra presente en células extravasculares como los fibroblastos, en el endotelio y en los monocitos; en condiciones normales el FT no se expresa, pero al producirse un daño endotelial, por acción de estímulos físicos o químicos; se favorece su expresión. El FT se une al FVII y es activado por diferentes proteasas a FVIIa, formándose el complejo FT-FVIIa, el cual activa el FIX a FIXa y el FX a FXa. El factor Xa puede activar el FV a FVa. El factor Xa que permanece sobre la superficie celular, se une al FVa, formando el denominado complejo “protrombinasa” que rompe a la protrombina para generar trombina en pequeñas cantidades y muy importante para la activación de más FV, FVIII y plaquetas, presente en la siguiente fase de amplificación. El factor Xa liberado de la superficie celular pierde su entorno protector de la célula y rápidamente es inhibido por la antitrombina (AT) y por el inhibidor del FT (TFPI).

- **Amplificación.** La ruptura del vaso permite que las plaquetas y los factores plasmáticos entren en contacto con la matriz extravascular, así las plaquetas se adhieren a los elementos que conforman la matriz, como el colágeno a través del FvW al sitio de la lesión, allí se activan parcialmente y se ubican en el sitio de exposición del FT. Las pequeñas cantidades de trombina, generada sobre las células portadoras de FT, amplifican el

proceso procoagulante, por tres mecanismos: a. Aumentan la adhesión celular; b. Producen la activación plaquetaria y la agregación irreversible: exponiendo receptores como el complejo glicoproteico GPIIb/IIIa y la liberación de elementos intraplaquetarios que consolidan el tapón hemostático; c. Estas pequeñas cantidades de trombina son suficientes para activar al FV (plasmático e intraplaquetarios liberado por los gránulos alfa) a FVa, el FVIII a FVIIIa y el FXI a FXIa. Una vez que la trombina se une a receptores plaquetarios como PAR (receptores activados de proteasas), receptores no PAR (GIIb/IX), desencadena las acciones ya mencionadas, favorece el ensamblaje de los complejos procoagulante “tenasa” y “protrombinasa”, sobre la superficie plaquetaria e inicia así la fase de propagación; la cual genera suficiente cantidad de trombina.

- Propagación. En la fase anterior, las pequeñas cantidades de trombina iniciaron la activación plaquetaria, con la consecuente liberación del contenido de los gránulos alfa de las plaquetas hacia el medio circundante y la reacción “flip-flop” (que involucra los fosfolípidos de la membrana). En la reacción “flip-flop”, las plaquetas pueden reordenar su membrana de forma que los fosfolípidos como la fosfatidilserina, localizada en el interior de la célula, aparezca hacia el exterior, la cual sirve de anclaje mediante los iones Ca^{2+} para los complejos procoagulante “tenasa” (IXa/VIIIa) y “protrombinasa” (Xa/Va) ⁷.

Se debe recordar que las superficies aniónicas no sólo se expresan en las membranas plaquetarias sino que también están en otras superficies celulares:

restos celulares y componentes del endotelio. En el proceso de activación plaquetaria además de la exposición de fosfatidilserina se activan otros receptores de superficie, de allí que se considere actualmente que los receptores específicos de la superficie plaquetaria coordinan el ensamblaje de los complejos procoagulantes ¹³.

Así, cuando el factor IXa llega a la superficie plaquetaria forma el complejo tenasa junto al factor VIIIa. Este factor IXa proviene de 2 mecanismos: a. Activación del FIX por FT/FVIIa sobre la célula portadora de FT y difusión del FIXa hacia la superficie plaquetaria (este factor no es inhibido por la antitrombina u otros inhibidores circulantes); b. 2. Activación del FIX por el FXIa, mediante dos vías: la primera sería la unión del FXI a las plaquetas y su activación por la trombina generando FIX y la segunda es la activación del FXI a través de la fase de contacto de la coagulación (vía intrínseca). Una vez ensamblado el complejo FIX/VIIIa sobre la superficie plaquetaria, el FX es activado a FXa y junto a su cofactor FVa, forman el complejo "protrombinasa", produciendo lo que se denomina "el estallido" de trombina, en cantidades suficientes para formar el coágulo de fibrina. Este modelo celular no considera la activación del sistema de coagulación a partir de la denominada "fase de contacto" (modelo tradicional de las vías extrínsecas y intrínsecas), sino que ocurre a la par con la iniciada por el FT, pero a diferente velocidad ¹.

Sistema de contacto de la hemostasia. El sistema de contacto está formado por: FXII, precalicreína (PK), FXI y cininógeno de alto peso molecular (HMWK). La unión del factor XII plasmático a superficies cargadas negativamente induce su autoactivación que desencadena la activación del sistema de contacto. El factor

XIIa adquiere actividad proteolítica, siendo sus sustratos principales el FXI y PK, generando XIa y calicreína. El FXI y PK están en el plasma formando un complejo con el HMWK, que también tiene afinidad por superficies cargadas negativamente, por lo tanto actúa como cofactor y facilita la interacción de la enzima (FXIIa) con sus sustratos (FXI y PK). La calicreína (K) generada puede activar más FXII y también hidrolizar al HMWK, liberando un fragmento denominado bradicinina y dejando al resto de la molécula como un cininógeno activo de menor peso molecular, con mayor afinidad de unión a superficies con cargas negativas y por lo tanto mayor fijación de los sustratos para el FXIIa. La bradicinina es un mediador vasoactivo y proinflamatorio, que induce la liberación de t-PA y prostaciclina de la célula endotelial, por lo tanto, el FXI se activa por la trombina en un “feed-back” positivo y también por el sistema de contacto. El FXIa convierte al FIX en IXa, el cual junto a su cofactor VIIIa, activa al FX a FXa. Esta última activación (FX a FXa) también se produce por acción del FT-FVIIa, pero la ejercida por el complejo FIXa-FVIIIa es de mayor eficacia. De aquí surge la importancia del déficit de FVIII y FIX, responsables de la hemofilia A y B respectivamente ⁶.

Se conocen deficiencias en las proteínas involucradas en el sistema de contacto (PK, HMWK, FXII) las cuales no están asociadas con hemorragias. El sistema de contacto explica la coagulación de la sangre in vitro. Finalmente la trombina generada por el complejo protrombinasa rompe al fibrinógeno generando la red de fibrina que inicialmente es soluble y por acción del FXIIIa (una transglutaminasa), y en presencia de Ca²⁺, se transforma en fibrina insoluble que es el coágulo estable (la misma trombina es la que activa al FXIII a FXIIIa).

La activación del sistema de coagulación debe estar regulada por otro sistema: el de los inhibidores fisiológicos. Los más importantes son: el TFPI (inhibe el complejo FT-VIIa y el FXa), la antitrombina (inhibe la trombina, FXa, FIXa, FXIa, FXIIa), el cofactor II de la heparina (inhibe la trombina), el C1-inhibidor (inhibe FXIIa, FXIa, calicreína), el sistema trombomodulina PC-PS (inhibe FV, FVa, FVIIIa). Una vez conformado el coágulo y localizado en el sitio de la lesión, el sistema plasminógeno-plasmina se encarga de la disolución del mismo para facilitar la reparación del vaso¹³.

Sistema de micropartículas¹⁰. Por consenso internacional (2004) se define a las micropartículas como partículas plasmáticas menores a 1 μ de diámetro, portadoras de antígenos de superficie de sus células de origen, es decir, sus características proteómicas y receptores de superficie. Son fragmentos celulares que se encuentran circulando y que se originan a partir de células endoteliales, plaquetas, eritrocitos y monocitos. Cuando estas células son activadas por estímulos físicos o químicos (hipoxia, estrés, IL-6, TNF α) se produce una reorganización del citoesqueleto con la consiguiente formación de vesículas y liberación de las micropartículas, es decir, durante su formación se modifica la bicapa lipídica de la membrana, exponiendo una superficie rica en fosfolípidos cargados negativamente (micropartículas), las cuales constituyen el soporte para la unión de los factores y complejos de la coagulación (función de las plaquetas)⁶. Se ha demostrado que las micropartículas puede expresar factor tisular (actividad procoagulante), por lo tanto pueden iniciar y mantener la coagulación, ya no solo en el sitio de la injuria, sino donde se localizan estas micropartículas (endotelio, plaquetas, leucocitos)⁸.

El papel fundamental de la trombosis en el desarrollo de los SCA se ha demostrado ampliamente a partir de datos de autopsias⁹ y por detección angiográfica y angioscópica de los trombos en el lugar de la lesión causal^{10,11}. Además, la detección de marcadores de la generación de trombina y de la activación plaquetaria y la evidencia de mejoría con los tratamientos antitrombóticos han contribuido a nuestra comprensión del papel de la trombosis en los SCA. La trombosis coronaria en los SCA se suele desarrollar en el lugar de la placa vulnerable. El núcleo lipídico expuesto tras la rotura de la placa es muy trombogénico y tiene una elevada concentración de FT¹⁵. La trombosis se induce en el lugar de la rotura o erosión de la placa y puede conducir a cambios rápidos en el grado de estenosis que pueden causar una oclusión total o subtotal del vaso. El trombo es rico en fibrina y completamente oclusivo en los casos de IAMCEST¹⁰, mientras que es rico en plaquetas y parcial o intermitentemente oclusivo en los SCASEST. La trombolisis espontánea puede explicar la intermitencia de episodios de oclusión/suboclusión vascular trombótica y la consecuente isquemia transitoria. Un trombo rico en plaquetas en el lugar de la rotura de la placa puede fragmentarse en partículas pequeñas que, a su vez, pueden embolizar y ser arrastradas hasta ocluir arteriolas y capilares. Estos émbolos plaquetarios pueden causar pequeñas áreas de necrosis en el miocardio irrigado por el vaso de origen, con lo que produce la liberación de marcadores de necrosis miocárdica¹¹.

JUSTIFICACION.

Desde los inicios de los estudios invasivos del sistema venoso y arterial se ha utilizado anticoagulación por vía endovenosa a base de heparina a dosis profiláctica, dosis que se ha determinado por pruebas in vitro que evitan la formación de trombo, mas no existen estudios clínicos que determinen la dosis eficaz de heparina mediante la medición de productos de degradación del trombo que determinan la activación del sistema de coagulación. En la mayor parte de los laboratorios de intervencionismo coronario se utilizan indistintamente y únicamente bajo el criterio de cada cardiólogo hemodinamista diferentes dosis de heparina (2,000-5,000 UI), sin conocerse a la fecha una dosis estandarizada. Consideramos que esta variabilidad en la decisión de las dosis de heparina puede contribuir a la variabilidad de complicaciones relacionadas con la anticoagulación durante procedimientos diagnósticos. Proponemos esta investigación para buscar una dosis de anticoagulación eficaz para la realización de cateterismo diagnóstico, esperando encontrar una dosis estándar que permita la realización de estudios hemodinámicos con una morbilidad reducida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Durante la realización del cateterismo cardiaco se utilizan dosis convencionales de heparina no fraccionada las cuales se utilizan de forma empírica sin conocer el beneficio de la dosis equiparada con los riesgos potenciales del fármaco por lo que se busca determinar cual es la diferencia en la activación del sistema de coagulación con dos diferentes dosis de heparina para la realización de cateterismo diagnóstico.

HIPÓTESIS.

La activación del sistema de coagulación con 2,000 UI de heparina es significativamente diferente que con dosis de 5,000 UI en pacientes sometidos a cateterismos diagnósticos.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar las diferencias de la activación del sistema de coagulación con la utilización de heparina a dosis de 2,000 UI y 5,000 UI en pacientes sometidos a estudios de cateterismo cardiaco diagnóstico

ESPECIFICOS:

- Determinar los niveles de los productos de degradación de trombo secundarios a la activación del sistema de coagulación en pacientes llevados a cateterismo diagnóstico.
- Conocer las complicaciones más frecuentes durante la realización de cateterismo cardiaco diagnóstico.
- Conocer el tiempo requerido para la realización de cateterismo cardiaco diagnóstico.

SECUNDARIOS

- Determinar la relación de los productos de degradación del trombo con el tiempo de realización del cateterismo cardiaco diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO.

Longitudinal, prospectivo y descriptivo.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Monroe⁵ informa un incremento en los tiempos de coagulación de 80% (p1) con 5,000 UI de heparina y de 52% (p2) con 2,000 UI de heparina en bolos de pacientes con riesgo de trombosis por inmovilización prolongada en cama. Para un poder de 0.80, un error tipo I de 0.05, se requiere un tamaño de muestra de: 12 pacientes por grupo haciendo un total de 24 pacientes.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Pacientes con patología cardíaca sometidos a cateterismo cardíaco diagnóstico.

Grupo 1: Pacientes llevados a cateterismo diagnóstico sin uso de 2,000 UI de heparina.

Grupo 2: pacientes llevados a cateterismo diagnóstico utilizando 5,000 UI de heparina.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes >18 años de edad con cardiopatías que requieran la realización de cateterismos diagnóstico.

Pacientes que firmen carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con enfermedades autoinmunes.

Pacientes con enfermedades hematológicas.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a heparinas.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con deseo de retirarse del estudio.

Pacientes que requieran revascularización coronaria durante el cateterismo diagnóstico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Variable independiente:

Heparina. Anticoagulante usado en varios campos de la medicina. Es una cadena de polisacáridos con peso molecular entre 4 y 40 kDa. Biológicamente actúa como cofactor de la antitrombina III, que es el inhibidor natural de la trombina. Es un glucosaminoglucano formado por la unión de ácido-D-glucorónico o ácido L-idurónico más N-acetil-D-glucosamina, con una repetición de 12 a 50 veces del disacárido,

Grupo 1. Heparina profiláctica a dosis de 2,000 UI de HNF

Grupo 2. Heparina profiláctica a dosis de 5,000 UI de HNF

Cateterismo diagnóstico. Procedimiento realizado por vía percutánea a través de una arteria periférica generalmente por la artera femoral mediante introductores y catéteres se llega por vía retrógrada hasta las arterias del sistema de irrigación coronaria y se inyecta en este punto medio de contraste la cual a través de monitores de visión de rayos x evidencia el estado anatómico de las arterias pudiendo así observar anomalías en su forma y obstrucciones lumbinales.

Variable dependiente:

- Factores de degradación de trombos. Dímero D es un producto de la degradación de la fibrina mediante el proceso de proteólisis dada por la plasmina, su presencia indica proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en procesos de

formación de trombo como neoplasias, tromboembolia pulmonar, infartos, trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo. Fibrinógeno: es una proteína soluble producida por el hígado es un importante componente de la cascada de la coagulación, así como uno de los principales determinantes de viscosidad y flujo sanguíneo, esta proteína es precursora de la fibrina es una molécula fibrilar que en sus extremos posee cargas fuertemente negativas, estos extremos permitan la solubilidad es responsable junto a otros compuestos de la formación de coágulos. Productos de degradación de fibrinógeno/fibrina. B-tromboglobulina, Activador tisular del plasminógeno, complejos trombina antitrombina, Complejos fibrinógeno-fibrina, complejo ATM, fragmento 1+2 de la protrombina.

Covariables.

Sexo. Según el autoconcepto de cada persona, se relacionan el sexo, género, orientación sexual, identidad de género y el conjunto de habilidades con las que esta persona se desenvuelve en su vida y en relación a la sexualidad.

Factores de riesgo cardiovascular. Se consideran a aquellos, hábitos, patologías, antecedentes o situaciones que desempeñan un papel importante en las probabilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

A los pacientes que cumplan con los criterios de selección se les invitará a participar en el estudio, explicándoles en detalle las características de la investigación, firmando posteriormente carta de consentimiento informado. Los

pacientes seleccionados se asignarán mediante aleatorización simple 1:1 a cada grupo de estudio:

- Pacientes que recibirán bolo de heparina de 2,000 UI por vía intravenosa.
- Pacientes que recibirán bolo de heparina de 5,000 UI por vía intravenosa.

El cateterismo diagnóstico se realizará de acuerdo a los estándares internacionales aceptados por la Secretaría de Salud y por el laboratorio de intervencionismo cardiaco del CMN 20 de Noviembre. Previo al estudio y al bolo de heparina se tomará una muestra sanguínea de 5 mL directamente del catéter introducido en la arteria femoral para la realización del cateterismo diagnóstico, depositándola en tubo de vidrio con anticoagulante EDTA. Este procedimiento se repetirá al finalizar el estudio diagnóstico. Las muestras sanguíneas se transportarán a temperatura ambiente durante su traslado al laboratorio de hematología y posteriormente se centrifugarán a 3500 RPM para separar el suero, el cual se almacenará a menos 20°C en tubos Eppendorf hasta su procesamiento.

MEDICION DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DEL COAGULO.

Los *marcadores de trombosis* serán evaluados tomando como referencia la clasificación de Yamamoto y Saito.¹² Así, se determinaron los *fragmentos 1+2 (F1+2)* que resultan de la generación de trombina (valor de referencia 0.2-2.7 nmol/L), *dímero D* (valor de referencia <500 ug/mL) para valorar los productos de degradación derivados de la acción trombínica o de la fibrinólisis.

Determinación de dímero D. El test aglutinación con látex se lleva a cabo mediante la utilización de partículas de látex, sensibilizadas con anticuerpos monoclonales de ratón los cuales reaccionan con las moléculas de Dímero-D;

dicha reacción de aglutinación puede ser observada en el laboratorio macroscópicamente.

Determinación del fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno. Los niveles del fibrinógeno se determinarán por el método coagulométrico. El valor de referencia fue de 200-400 mg/dL. La presencia de productos de degradación de fibrinógeno (PDF) se analizó en el plasma de los pacientes, mediante el uso de partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales, el valor de referencia fue de <5 µg/dL (FEU).

Determinación de tiempos de coagulación. TP, TT, TTPa. Se emplearon las técnicas coagulométricas ampliamente descritas en la literatura.

Determinación de antiplasmina, complejos trombina-antitrombina, fragmento 1+2 de la protrombina. Para todas estas pruebas se emplearon equipos comercialmente disponibles que utilizan técnicas de ELISA (Roche Stado Diagnóstica, Asnieres, Francia).

Registraremos las siguientes variables: edad, sexo, peso, patología cardiaca de base, factores de riesgo cardiovascular, tiempo de inicio y término del procedimiento, complicaciones, productos de degradación del coagulo basal y al finalizar el procedimiento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ajustó a la normatividad de la SSA y del CMN 20 de Noviembre fue aprobado por el comité de ética del instituto basado en preceptos de aprobación internacional. Se solicitó y firmó carta de consentimiento informado a cada paciente incluido en el estudio.

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se recabó la información por interrogatorio directo e indirecto a cada paciente se recabaron muestras de sangre previo al cateterismo, en el momento de la punción arterial una segunda muestra tomada directamente de las arterias coronarias a los 10 min de iniciado el estudio y una última muestra arterial periférica a los 20 min desde iniciado el estudio a partir de la punción arterial inicial, inmediatamente las muestras fueron centrifugadas y el suero se depositó mediante pipetas en tubos Eppendorf los cuales fueron almacenados a temperaturas menores de los -20°C de donde posteriormente fueron procesadas con la técnica de cada parámetro.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 19.0 para Windows. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis inferencial se utilizó t de student. Consideraremos que existe diferencia significativa si $p < 0.05$.

Una vez obtenidos todos los datos se vaciaron en el programa de Windows office Excel obteniendo tablas de información.

FINANCIAMIENTO.

Todos los gastos se absorbieron por los autores del estudio.

RESULTADOS.

Las variables que mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio fueron la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y la aplicación previa de heparina de bajo peso molecular, el resto de variables demográficas no mostraron diferencias entre los grupos (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población sometida a cateterismo diagnóstico

Variable	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad (promedio, rangos)	59.2	55.7	NS
Hipertensión arterial (%)	100	75	0.05
Diabetes mellitus 2 (%)	75	25	0.01
Tabaquismo (%)	58.3	41.6	NS
Dislipidemia (%)	75	83	NS
Obesidad (%)	33	50	NS
Sedentarismo (%)	75	100	0.05
Uso de ácido acetil salicílico (%)	100	100	NS
Uso de clopidogrel (%)	75	75	NS
Uso de enoxaparina (%)	33	66	0.05
Uso de inhibidor IIb/IIIa (%)	8.3	16.6	NS

Las pruebas de coagulación y factores de degradación trombótica basales no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para ninguna de las variables analizadas. En el grupo que recibió 5,000 UI de heparina, los tiempos de coagulación (TTP y TT) se observaron significativamente más prolongados ($p < 0.05$) y los factores de degradación (complejo trombina-

antitrombina, antiplasmina, fragmento 1y2 de la protrombina y dímero D), en concentraciones significativamente menores ($p < 0.01$ a 0.001). La frecuencia de equimosis y hemorragia grave también fue significativamente mayor en este grupo ($p < 0.01$ y 0.001 , respectivamente) (Tabla 2)

Tabla 2 Tiempos de coagulación y productos de degradación del trombo

Variable	GRUPO 1		GRUPO 2		p	
	Mediana	Rangos	Media	Rangos		
TP	Antes	13.6	11.0-16.4	14.3	12.4-17.9	NS
	Después	13.9	11.8-16.3	14.8	13.0-16.8	NS
TTPa	Antes	29.4	22.2-34.4	32.7	29.7-37.4	NS
	Después	31.8	28.9-38.8	36.3	27.5-40.2	<0.05
TT	Antes	31.1	25.9-40.0	31.9	25.4-43.4	NS
	Después	30.7	28.6-37.5	37.4	30.9-43.0	<0.05
Fibrinógeno						
	Antes	408	285-513	398	243-530	NS
	Después	388	209-548	356	198-495	NS
AP	Antes	91.9	77-110	88.7	76-104	NS
	Después	64.8	35-105	89.6	79-110	NS
		Positivo (%)		Positivo (%)		
C-TAT	antes	0		8.3		NS
	después	50		0		0.001
F 1+2	antes	8.3		0		NS
	después	41.6		16.6		0.01
DD	antes	8.3		8.3		NS
	después	58.3		0		0.001
Complicaciones						
	Equimosis(n)	25		58.3		0.01
	Hemorragia grave(n)	0		30		0.001

AP: Antiplasmina; C-TAT: complejos trombina-antitrombina; F 1+2: fragmento 1+2 de la protrombina; DD: dímero D.

DISCUSIÓN.

El análisis de las características basales de los pacientes de ambos grupos nos muestra que los pacientes fueron significativamente diferentes en algunos antecedentes, especialmente, en cuanto a hipertensión arterial y diabetes mellitus. A diferencia de estas diferencias, al analizar los resultados de las variables del sistema de coagulación, encontramos que ambos grupos fueron bastante similares en términos bioquímicos. Esto es importante porque nos permite aseverar que, desde el punto de vista del sistema de coagulación, ambos grupos son realmente comparables y, por lo tanto, nuestro estudio es más fidedigno.

Nuestros resultados muestran que en el grupo 2, el cual recibió una dosis mayor de heparina, apareció un efecto más intenso de este medicamento el cual afectó algunas variables del sistema de coagulación, no sólo en las pruebas de escrutinio (TTPa y TT), sino también a la mayoría de las demás pruebas. Cabe mencionar que el hecho de que el fragmento 1+2 de la protrombina y los complejos trombina-antitrombina se hayan elevado en el grupo 1 y no en el grupo 2 permite suponer fehacientemente que la generación de trombina se bloqueó en este estudio con la dosis de 5,000 UI de heparina, no así en el grupo 1 que recibió una dosis menor. En favor de esta aseveración se encuentran dos hechos complementarios. En primer lugar, el dímero D fue estadísticamente superior en el grupo 1, lo que sugiere la activación de la fibrinólisis. Ya que la aparición del dímero D implica que se haya formado fibrina y que esta ha sido escindida por la plasmina, es decir, ocurrió activación del sistema hemostático. Además, el que la concentración de antiplasmina en el grupo 1 haya disminuido significativamente complementa nuestra sugerencia a favor de que, efectivamente, hubo activación del

plasminógeno con aumento de la plasmina. Es decir, a una dosis menor de heparina no fraccionada (Grupo 1), ocurre activación hemostática y fibrinolítica, un efecto que no se encontró con la dosis de 5,000 UI.

Sin embargo, el aumento en la inhibición del sistema de coagulación en el grupo 2 tiene una contraparte indeseable. Los eventos hemorrágicos fueron significativamente más frecuentes en este grupo. Por supuesto, esta es una limitante muy importante para la aplicabilidad clínica de nuestros datos. Sin embargo, por otra parte, no debe perderse de vista que un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo 2 recibieron enoxaparina, un medicamento que pudo haber favorecido la aparición de hemorragia en los pacientes de este grupo. Aún bajo esta consideración, es posible elevar la hipótesis, por lo tanto, de que una dosis intermedia entre las utilizadas en estos dos grupos de tratamiento (¿3,500 UI de heparina no fraccionada?), quizá sea la mejor alternativa en cuanto al máximo beneficio ofrecido por el fármaco y que puede ser evaluado simplemente como la relación entre la mayor inhibición del sistema de coagulación y la aparición de fenómenos hemorrágicos indeseables.

Este estudio tiene algunas limitantes. En primer lugar, este trabajo fue realizado exclusivamente en hombres lo cual puede no reflejar lo que ocurre en mujeres. En segundo lugar, es innegable que se trata de una muestra pequeña por lo que nuestros resultados deben considerarse sólo como los de un estudio piloto pero que debe servir como base para la ampliación de la muestra de ambos grupos de trabajo.

REFERENCIAS

1. Concepción A, Almagro D. Estado actual del mecanismo de la coagulación sanguínea. Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter. 2001; 17(2):77-89
2. Furie B, Furie BC. Mechanism of thrombosis formation. N Engl J Med. 2008; 359(9):938-49
3. Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27:2507-2513
4. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science. 1964; 145:1310-1312
- Kordich LC. Concepto actual del sistema de coagulación. ICLIAD. 2009; 50 (sup.2):35-38
- Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. Nature. 1964; 202:498-499
5. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26(1):41-48
6. Morel O, Toti F, Hugel B, Bakouboula B, Camoin-Jau L. Procoagulant Microparticles: Disrupting the vascular homeostasis equation? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26(12):2594-2604
7. Mackman N. Role of tissue factor in homeostasis and thrombosis. Blood Cells Mol Dis. 2006; 36(2):104-7
- Ngo JC, Huang M, Roth DA. Crystal structure of human factor VIII:

implications for the formation of the factor IXa-factor VIIIa complex. Structure 2008; 16:597-606

8. Tesselaar ME, Romjiim FP, Van Der Linden IK. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? J Thromb Haemost 2007; 5:520-527
9. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation. 1985;71:699-708.
10. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. Circulation. 1986;73:418-27.
11. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1992;326:287-91.
12. Yamamoto K, Saito H: *Diagnosis of predictive state of disseminated intravascular coagulation*. Nippon Rinsho 1993; 51(1): 74–78.
13. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. N Engl J Med. 1986;315: 983-9.
14. Pérez-Gómez F et al. La nueva cascada de la coagulación y su influencia en el equilibrio entre trombosis y hemorragia Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1217-9
15. Casterella and Tchong Review of the 2005 American College of Cardiology, American Heart Association, and Society for Cardiovascular

Interventions guidelines for adjunctive pharmacologic therapy during percutaneous coronary interventions: Practical implications, new clinical data, and recommended guideline revisions American Heart Journal 2008 ; 155(5): 1455-60

16. Bruce Furie, M.D., and Barbara C. Furie, Ph.D. Mechanisms of Disease Mechanisms of Thrombus Formation review article N Engl J Med 2008;359:938-49. .

17. David Gailani and Thomas Renné Intrinsic Pathway of Coagulation and Arterial Thrombosis Arterioscler Thromb Vasc Biol published online 2007;4:145-50.

18. Leif Thuesen, MD; Henning Rud Andersen In-laboratory femoral removal after heparin reversal by protamine after percutaneous coronary intervention sheath Department of cardiology, Aarhus University Hospital (Skejby), Aarhus, Denmark Clinical research EuroIntervention 2005; 1(1): 66 - 69