



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ALTERACIONES PERIOPERATORIAS DE LA COAGULACIÓN EN PACIENTES
SOMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE.**

TESIS

**QUE PRESENTA:
DR. JOSÉ ORLANDO RAMÍREZ DE LA VEGA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA**

**ASESOR:
DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO**

CARTA DE TERMINACIÓN

Esta tesis fue realizada para obtener el grado de especialidad médica, haciendo constar que se encuentra terminada con base en los objetivos planeados, y en la redacción necesaria para su revisión final y trámite de titulación; en el mes de Febrero del 2015.

MEXICO DF , ENERO 2015.



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.

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
Subdirectora de Enseñanza e Investigación del
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO
Profesor titular del Curso de
Especialización en Anestesiología

DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO
Asesor de Tesis

DR. JOSÉ ORLANDO RAMÍREZ DE LA VEGA
Autor y Médico Residente del Curso de
Posgrado en Anestesiología

AGRADECIMIENTOS

Dedicado a mis padres, Rosalia y Ramón, por su apoyo y amor incondicional, por su integridad y esfuerzo, y por ser ejemplo de excelencia.

Gracias a todos aquellos familiares, amigos que en algún momento me dieron su apoyo y confianza.

Agradezco a mis maestros médicos adscritos de esta institución, quienes me entregaron a través de su conocimiento y dedicación las herramientas para preparar este camino hacia el mundo profesional y que marcarán un importante precedente en mi formación

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Antecedentes	7
Justificación	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
Metodología	12
Resultados	15
Discusión	30
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Anexo 1	33
Anexo 2	35

RESUMEN:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal con el objetivo de encontrar alteraciones de la coagulación en el paciente sometido a prostatectomía radical bajo anestesia general, todos ellos con el diagnóstico de cáncer de próstata

ANTECEDENTES: La prostatectomía radical es un procedimiento con un alto riesgo de sangrado intraoperatorio y pos-operatorio; se ha reportado una incidencia del 2,5 % secundaria a fibrinólisis local y sistémica, generada por la liberación de uroquinasa del tracto urinario durante el procedimiento quirúrgico, y la liberación de activador del plasminógeno tisular (t-PA) por la manipulación del tejido prostático.

METODOLOGIA: A los pacientes seleccionados se les tomaron muestras para tromboelastografía, TP, TPT, Plaquetas, fibrinógeno, dímero D, hemoglobina y hematocrito en el periodo perioperatorio: preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio. Los datos nominales se describieron por medio de frecuencia y porcentajes. A los datos numéricos se les aplicó media y desviación estándar. Se compararon los resultados de los parámetros de coagulación en los diferentes tiempos para obtener diferencias entre sus promedios, se aplicó prueba de Friedman para obtener diferencia significativa entre los diferentes tiempos tomando como significativo una $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se estudió un total de 10 pacientes cuya edad promedio fue de 63 años de edad, peso de 81kg y talla de 1.66m. El tiempo quirúrgico promedio fue de 3.6 hrs, el tiempo anestésico de 4.8 hrs y el tiempo de resección de 98 minutos. Tamaño y peso de tejido prostático resecado en promedio fue de 32.5 gramos. Durante el transoperatorio se estimó un sangrado medio de 950ml y de 241ml en el posoperatorio. El volumen total de irrigación fue de 1100ml. Permanecieron 22.5 días en promedio con sonda vesical y 10 días de internamiento. No hubo cambios significativos en el tiempo de protrombina y en el tiempo de tromboplastina parcial activada, sin embargo existe aumento progresivo en el INR durante el transoperatorio y postoperatorio y descenso en el porcentaje de actividad, además de descenso significativo en la cuantificación plaquetaria con respecto a la basal, siendo este descenso mayor durante la resección prostática. El fibrinógeno y el dímero D aumentaron en el posoperatorio. En el análisis tromboelastográfico encontramos prolongación en el tiempo de reacción (R) durante el transoperatorio y descenso en el postoperatorio hasta en un 39% del basal. Existe descenso en el tiempo de coagulación (K), incremento en el ángulo alfa, de la amplitud máxima y del porcentaje Ly30 con respecto al valor basal, de mayor relevancia en el postoperatorio.

CONCLUSIONES: Existe incremento en la actividad procoagulante que puede llevar a déficit por consumo de los factores de la coagulación, plaquetas y fibrinógeno durante el transoperatorio, esta actividad se prolonga en el postoperatorio pudiendo llevar al paciente a un estado de hipercoagulabilidad.

ABSTRACT

An observational, descriptive, prospective, longitudinal study was conducted with the aim of finding coagulation disorders in patients undergoing radical prostatectomy under general anesthesia, all diagnosed with prostate cancer.

BACKGROUND: Radical prostatectomy is a procedure with a high risk of intraoperative and postoperative bleeding; has reported a prevalence of 2.5% secondary local and systemic fibrinolysis generated by the release of urokinase urinary tract during surgery, and the release of tissue plasminogen activator (t-PA) by manipulation of the prostate tissue.

METHODOLOGY: The selected patients were sampled for tromboelastografia, PT, PTT, platelet count, fibrinogen, D-dimer, hemoglobin and hematocrit in the perioperative period: preoperative, intraoperative and postoperative. Nominal data were described using frequencies and percentages. A numeric data are applied mean and standard deviation. Results compared coagulation parameters in different times for the differences between the averages, Fridman test was applied for significant difference between the different times taken as significant when $P < 0.05$.

RESULTS: A total of 10 patients were studied whose average age was 63 years old, weight 81kg and height of 1.66m. The average operative time was 3.6 hours, the anesthetic time of 4.8 hrs and resection time of 98 minutes. Size and weight of resected prostate tissue averaged 32.5 grams. During intraoperative bleeding medium 950ml and 241ml postoperative estimated. The total volume was 1100ML irrigation. They remained on average 22.5 days with bladder catheter and 10 days of detention. There were no significant changes in prothrombin time and time activated partial thromboplastin time, however there is progressive increase in the INR during surgery and postoperative decrease in the percentage of activity in addition to significant decrease in platelet quantification with respect to baseline, being greater decline during prostate resection. The fibrinogen and D-dimer increased postoperatively. The analysis found thromboelastographic prolongation in reaction time (R) during the intraoperative and postoperative decrease up to 39% of baseline. There decrease in clotting time (K), increased alpha angle, maximum amplitude and the percentage Ly30 with baseline, most important postoperatively.

CONCLUSIONS: There is increased procoagulant activity that can lead to deficit consumption of coagulation factors, platelets and fibrinogen during surgery, this activity is prolonged postoperative may lead the patient to a hypercoagulable state.

ANTECEDENTES

La prostatectomía radical (PR) continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento del cáncer de próstata localizado; tiene la finalidad de extraer la próstata, las vesículas seminales y en algunos casos los ganglios pélvicos; conservando dentro de lo posible los paquetes neurovasculares y con ello la continencia urinaria y la función eréctil. El abordaje puede ser abierto retropúbico, perineal, laparoscópico o asistido por robot. 1,2

Entre las complicaciones más frecuentes de la PR está la hemorragia, que en promedio va de 200mL a 1500mL dependiendo de la técnica quirúrgica y la duración de la cirugía. La tasa general de complicaciones quirúrgicas va de 5% a 7% y es la edad avanzada el factor más frecuentemente asociado a ellas. 1, 2, 6

La PR es un procedimiento con un alto riesgo de sangrado intraoperatorio y posoperatorio; se ha reportado con una incidencia del 2,5 % secundaria a fibrinólisis local y sistémica, generada por la liberación de uroquinasa del tracto urinario durante el procedimiento quirúrgico, y la liberación de activador del plasminógeno tisular (t-PA) por la manipulación del tejido prostático. 1,2.

La fibrinólisis es un proceso fundamental de la coagulación, cuya función es eliminar los coágulos de fibrina durante el proceso de cicatrización, así como remover los coágulos intravasculares para impedir la trombosis. El efector final del sistema es la plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación (PDF) y dímero D. La plasmina es producida a partir de un precursor inactivo, el plasminógeno, por acción de dos activadores del plasminógeno: activador tisular (t-PA) y activador tipo uroquinasa (u-PA). La regulación de los activadores tiene lugar por la acción de los inhibidores (PAI), de los que el más relevante es el PAI-1, mientras que la plasmina circulante es rápidamente inhibida por la α 2-antiplasmina, lo que evita una fibrinólisis sistémica. 3

La fibrinólisis se inicia por el t-PA liberado desde el endotelio en respuesta a diversos estímulos. Una vez liberado, se une a la fibrina, donde activa el plasminógeno a plasmina, que degrada la fibrina del coágulo. La trombina puede activar un inhibidor fibrinolítico, el TAFI (Inhibidor Fibrinolítico Activado por Trombina), el cual elimina residuos de lisina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno y la ulterior degradación del coágulo. 1,2

El estudio inicial de un paciente con sangrado requiere la realización de una sencilla batería de pruebas analíticas, cuyos resultados deben interpretarse siempre en el contexto clínico del paciente. Las pruebas de laboratorio para el análisis de la coagulación incluyen Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y fibrinógeno. 7

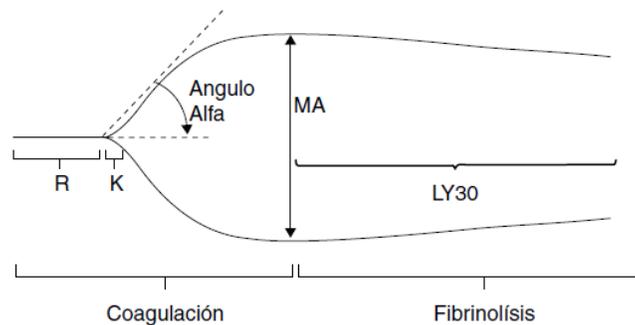
El TP es un ensayo de escrutinio que permite valorar las vía extrínseca del sistema de coagulación, se emplea como prueba de evaluación preoperatoria y se prolonga en los siguientes casos: deficiencia congénita o adquirida de FII, FV, FVII, FIX y FX, tratamiento con anticoagulantes orales, falla hepática, fibrinólisis, coagulación intravascular diseminada, hipofibrinogenemia, enfermedad hemorrágica del recién nacido, desórdenes de reabsorción intestinal, intoxicación por salicilatos. El TTPa permite valorar la vía intrínseca de la coagulación. Refleja la integridad global del sistema intrínseco, es especialmente sensible a los defectos de los factores que intervienen en la primera fase como: VIII, IX, XI y XII, así como a la presencia de inhibidores específicos e inespecíficos y a la administración de heparina de alto peso molecular. El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada por el hígado, por acción enzimática de la trombina, el

fibrinógeno es transformado en péptidos de fibrina. Las concentraciones de fibrinógeno aumentan en caso de diabetes, infarto agudo del miocardio, fenómenos tromboticos cardiovasculares, embolia pulmonar, trombosis, síndromes inflamatorios, obesidad. El fibrinógeno se ve disminuido en fibrinólisis, coagulación intravascular diseminada, afibrinogenemia congénita, disfibrinogenemia, hipofibrinogenemia, hipodisfibrinogenemia. 8

El dímero D se origina como resultado de la fibrinólisis y la formación de fibrina en una serie de reacciones por 3 enzimas: trombina, factor XIIIa y plasmina. Las moléculas de fibrina que contienen el antígeno de dímero D se forman en los espacios intra y extravascular durante la homeostasis, trombosis y reparación tisular. Las diferentes pruebas de dímero D presentan una elevada sensibilidad y una baja especificidad (98–100% y 35–39% respectivamente), su verdadera utilidad radica en su alto valor predictivo negativo (98–100%). 1,8

Las plaquetas son células anucleadas generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos, que se acumulan en el lugar donde el endotelio está disfuncional o lesionado dentro de la pared arterial lo que inicia la formación del trombo. 10

La tromboelastografía (TEG) es la herramienta que permite medir las propiedades viscoelásticas de la sangre de una manera dinámica y global. 2. Se realiza colocando 0,36 ml de sangre total, previamente mezclada con caolín, en una cubeta la cual requiere que se le ajuste a la temperatura del paciente, en la cual se le introduce en esta muestra un pin conectado a una guía de torsión que es el encargado de traducir las propiedades físicas de la formación del coágulo. La cubeta oscila 4° cada 10 segundos; con la formación del coágulo se produce una adhesión progresiva de la cubeta con el pin, lo cual genera el movimiento de éste; dicho movimiento es registrado en un dispositivo electrónico que posee un software encargado de esquematizar en una curva los resultados y expresar en números absolutos los parámetros a evaluar;



Tromboelastografía normal. Tomado de Gempeler et al. 2

R: tiempo de reacción (minutos). Corresponde al intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que la TEG tiene una amplitud de 2 mm. Representa la velocidad de generación de tromboplastina y refleja la actividad de los factores XII, XI y VIII. Se prolonga por deficiencias de factores de la coagulación y por consumo de anticoagulantes. Su acortamiento indica hipercoagulabilidad de cualquier origen. Su valor normal es de 4 a 8 minutos. 1, 3,4

K: tiempo de coagulación (minutos). Es el intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que la amplitud del TEG es de 20mm. Tiempo desde el comienzo de la formación del coágulo hasta la máxima fuerza de éste. Se acorta cuando hay aumento en la función

plaquetaria o aumento de fibrinógeno, y se prolonga al existir déficit de factores de coagulación, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. El valor normal es de 1-4 minutos. 1, 3, 4

Angulo alfa. Está formado por el brazo de R y la pendiente de K. Representa la velocidad de formación del coágulo. Aumenta en hiperagregabilidad plaquetaria, o en elevación del fibrinógeno; por el contrario, disminuye por la presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios e hipofibrinogenemia. El valor normal es de 47°- 74°. 1,3,4

MA: Amplitud Máxima: Evalúa la interacción entre la fibrina y las plaquetas; en especial, la función plaquetaria. Disminuye en presencia de antiagregantes plaquetarios o trombocitopenia marcada, y aumenta en hiperagregabilidad plaquetaria. El valor normal es de 55-73 mm. 2,3

A60. Es la amplitud a los 60 minutos de la MA. 1, 3, 4

ILC: Índice de lisis de coágulo: (%) A60/MA: medida en porcentaje que indica la proporción del coágulo que ha presentado fibrinólisis en un tiempo determinado. Su valor normal es de 0 a 8%, y cuando se encuentran valores mayores de 8% es necesario pensar en estados de hiperfibrinólisis tanto primaria como secundaria. 1, 3, 4

IC: Índice de coagulación (minutos). Es un valor en números que pueden ser positivos o negativos. Su intervalo va de -3 a +3; por debajo indica hipocoagulabilidad por arriba hipercoagulabilidad. 1, 3, 4

LY30: Refleja el porcentaje de la lisis del coágulo posterior a la MA, lo que expresa la estabilidad de este. Se incrementa en fibrinólisis. El valor normal es del 0 % al 8 %. 3

G: Mide de forma global la firmeza del coágulo. El valor normal es de 6-13 dinas por cm2. 3

F: Lisis del coágulo (minutos). Mide el intervalo desde la amplitud máxima hasta una amplitud 0 en el TEG y representa la actividad fibrinolítica. 1, 3, 4

A lo largo de los años se han reportado hemorragias después de la prostatectomía que se atribuyeron a hipofibrinogenemia. En cuanto a la génesis de hipofibrinogenemia y sangrado hay dos hipótesis: 1) causada por coagulación intravascular diseminada (CID) seguida de un aumento en la actividad fibrinolítica con disminución de fibrinógeno, plaquetopenia y consumo de factores de coagulación. 2) debido a la fibrinólisis primaria, con o sin CID, aquí los ataques de la plasmina directamente sobre el fibrinógeno y otros factores de coagulación como el V, VIII etcétera resultan en defectos de la coagulación que conducen a la hemorragia debido a hipofibrinogenemia a la acción anticoagulante de los productos de degradación de la fibrina sobre los monómeros de fibrina. 5, 6

La próstata es rica no sólo en los activadores del plasminógeno tisular, sino también en plasmina. En la hiperplasia y el carcinoma de próstata, el nivel del plasminógeno y de sus activadores puede ser mayor. La plasmina liberada en la sangre durante la cirugía hace que la degradación de fibrina y fibrinógeno resulten en defectos de la coagulación. 5, 6

Fritz E. y cols. En el 2009 estudiaron a 27 pacientes programados para prostatectomía abierta o transuretral, donde excluyeron aquéllos con coagulopatía conocida; determinaron TTPa, PT y R, Ly30 y dímero D, MA y número de plaquetas, fibrinógeno con K y ángulo alfa. Concluyendo que el sistema fibrinolítico se activa durante y después de la resección de la próstata, pero el aumento en dicha actividad no se correlaciona con la pérdida sanguínea ni con los parámetros de tromboelastografía en los pacientes evaluados. Además se pone en evidencia la posible correlación entre los parámetros clínicos y la tromboelastografía, y se confirma nuevamente que esta técnica

es una gran ayuda para identificar la causa de la hemorragia y guiar el tratamiento procoagulante o anticoagulante.

S. Ziegler, y cols., en su artículo ¿Fibrinólisis o hipercoagulabilidad durante la prostatectomía radical? evaluaron los cambios en el estado de la coagulación y definió el grado de fibrinólisis sistémica o hipercoagulación en el periodo perioperatorio de 49 pacientes de 62 ± 5 años de edad sometidos a prostatectomía radical retropúbica. También se evaluaron los cambios en los estudios de laboratorio estándar como el TP, INR, PTT, fibrinógeno, dímero D y cuenta plaquetaria, y los parámetros tromboelastograficos que incluyeron lisis a los 30 y 60 minutos (Ly30, Ly60), ángulo alfa y amplitud máxima. En este estudio no se observó evidencia de hiperfibrinólisis en ningún estadio. Se observó una marcada disminución del fibrinógeno intraoperatorio pero está todavía estaba dentro de parámetros normales.

B. Udayashanker. En su artículo: Cambios en la actividad fibrinolítica sanguínea después de la prostatectomía. Analizaron 46 pacientes de 60 a 70 años de edad, sometidos a prostatectomía. Se evaluó el tiempo de lisis de la euglobina (que indica los niveles del activador del plasminógeno) antes y después de la cirugía, y solo en 5 casos se analizó el plasminógeno y el fibrinógeno. Concluyendo que la hipofibrinogenemia asociada con los desórdenes de sangrado después de la prostatectomía podrían ser debidas a depleción de los factores de coagulación, efectos anticoagulantes de los productos de degradación de la fibrina o por un mayor descenso del fibrinógeno, factor V, factor VIII debido a la degradación por la plasmina.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las alteraciones perioperatorias de la coagulación en pacientes sometidos a prostatectomía radical.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar alteraciones de la coagulación con las pruebas de laboratorio TP, TTPa, Dímero D, Fibrinógeno, Hemoglobina, Hematocrito y Plaquetas en los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

Determinar alteraciones de la coagulación mediante tromboelastografía en los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

METODOLOGIA

A los pacientes programados para prostatectomía radical se les realizó antes de la cirugía una encuesta para obtener los datos generales y aplicar criterios de entrada para el estudio.

A los pacientes seleccionados se les tomó muestras venosas de 5 mililitros para tromboelastografía en diferentes tiempos:

Tiempo 0: una hora antes del evento quirúrgico

Tiempo 1: después de remover tejido prostático

Tiempo 2: 24 horas después del evento quirúrgico

De igual forma y a los mismos tiempos se extrajeron 10 ml de sangre venosa para obtener: TP, TPT, Plaquetas, fibrinógeno, dímero D, hemoglobina y hematocrito.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes programados para prostatectomía radical.

Pacientes sometidos a anestesia general, regional o combinada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con hepatopatías.

Pacientes con tratamiento anticoagulante previo.

Pacientes con antecedentes de ingesta crónica de AINEs

Pacientes con reintervención quirúrgica.

Pacientes con transfusión de plasma, plaquetas o crioprecipitados previo a la cirugía.

Pacientes con tratamiento antihemorrágico previo a cirugía

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con hemorragia masiva

Pacientes con transfusión masiva

Pacientes con transfusión de plaquetas, plasma o crioprecipitados durante el transanestésico

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Edad: Unidades: años cumplidos, variable discreta (solo se toman años cumplidos).

Peso: Unidades: kilogramos, variable numérica continua.

Talla: Unidades: centímetros, variable numérica continua.

TP: Unidades: segundos, variable numérica continua.

TTPa: Unidades: segundos, variable numérica continua.

Hemoglobina: Unidades: miligramos/decilitro, variable numérica continua.

Hematocrito: Unidades: porcentaje, variable numérica continua.

Dímero D: Unidades: microgramos/litro, variable numérica continua.

Fibrinógeno: Unidades: microgramos/decilitro, variable numérica continua.

Plaquetas: Unidades: miles/milímetro cúbico, variable numérica continua.

Tiempo de reacción: Unidades: minutos, variable numérica continua.
Tiempo de coagulación: Unidades: minutos, variable numérica continua.
Angulo alfa: Unidades: grados, variable numérica continua.
Amplitud máxima: Unidades: milímetros, variable numérica continua.
Índice de lisis del coágulo: Unidades: porcentaje, variable numérica continua.
Índice de coagulación: Unidades: minutos, variable numérica continua.
LY30: Unidades: porcentaje, variable numérica continua.
Firmeza del coagulo: Unidades: dinas/centímetro cuadrado, variable numérica continua.
Lisis del coagulo: Unidades: minutos, variable numérica continua.
Tratamiento previo con Tamsulosina: variable numérica dicotómica.
Tratamiento previo con Finasteride: variable numérica dicotómica
Tiempo quirúrgico: variable numérica dicotómica.
Tiempo de corte: variable numérica dicotómica.
Gramos de próstata: variable numérica dicotómica.
Sangrado: variable numérica dicotómica.
Uso de AINE transanestésico: variable numérica dicotómica.
Diagnóstico: variable nominal
Complicaciones transoperatorias: variable nominal.

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Los datos obtenidos fueron procesados electrónicamente creando una base de datos por computadora.

El manejo de los datos se fue el siguiente:

Los datos nominales se describieron por medio de frecuencia y porcentajes, se realizaron gráficas y cuadros representativos. A los datos numéricos se les aplico media y desviación estándar.

Se comparon los resultados de los parámetros de cuagulación en los diferente tiempos para obtener diferencias entre sus promedios, se aplico Fridman para obtener diferencia significativa entre los diferentes tiempos tomando como significativo una $p < 0.05$.

Tomando el punto de corte de normalidad para cada parámetro se obtuvo el porcentaje de sujetos con alteración de esta normalidad en los diferentes tiempos del estudio.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se realizó bajo los preceptos de la declaración de Helsinky y enmiendas, el manual de las Buenas Prácticas clínicas y la Ley General de Salud en Materia de Investigación en humanos.

El estudio fue catalogado como riesgo minimo para el paciente según la ley general de salud en materia de investigación en humanos en su artículo 17 fracción II, no se aplico tratamientos a los sujetos de estudio, solo se obtuvieron muestras de sangre en 3 tiempos cada uno de 15 mililitros que equivale a menos del 1 % de su volumen sanguíneo circulante.

Los datos fueron tratados de manera confidencial y se le pedirá al sujeto consentimiento informado para utilización de su sangre que será solo para los fines del estudio.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Las tomas de muestra fueron bajo estricta seguridad de asepsia y antisepsia y manejo de productos biológicos los cuales fueron utilizados por el laboratorio de quirófano y el sobrante se desechó. Lo anterior tomo como base la normatividad que se lleva a cabo en dicho laboratorio, según se especifica en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos; en la Guía para la Toma, Manejo, Conservación, Transporte y Envío de muestras biológicas de la Secretaría de Salud del 2009; en la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; en la NORMA Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos; y en NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, para la Protección ambiental, Salud ambiental, Residuos peligrosos biológico-infecciosos, Clasificación y especificaciones de manejo.

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes con un promedio de edad de 63 años, con peso de 81kg y talla de 1.66m. Sometidos a prostatectomía radical bajo anestesia general, todos ellos con el diagnóstico de cáncer de próstata.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 3.6 hrs, el tiempo anestésico de 4.8 hrs y el tiempo de resección de 98 minutos.

Tamaño y peso de tejido prostático resecado en promedio fue de 32.5 gramos. Durante el transoperatorio se estimó un sangrado medio de 950ml y de 241ml en el posoperatorio. El volumen total de irrigación fue de 1100ml. Permanecieron 22.5 días en promedio con sonda vesical y 10 días de internamiento.

VARIABLES NUMERICAS SOMATOMETRICAS

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
EDAD (AÑOS)	63.33	7.501
PESO (KG)	81.33	6.055
TALLA (METROS)	1.6633	0.09973

VARIABLES CRONOLOGICAS

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
TIEMPO QUIRURGICO (HRS)	3.67	0.816
TIEMPO ANESTESICO (HRS)	4.83	0.753
TIEMPO DE RESECCION (MIN)	98.33	51.251

CARACTERISTICAS DE LA PROSTATA

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
TAMAÑO DE LA PROSTATA (GRS)	32.5	10.84
PESO DE TEJIDO PROSTATICO RESECADO (GRS)	32.5	10.84

VARIABLES NUMERICAS

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
SANGRADO TRANSOPERATORIO (ML)	950	508.92
SANGRADO POS OPERATORIO (ML)	241.67	174.404
VOLUMEN TOTAL DE LIQUIDO DE IRRIGACION (ML)	1100	547.723

VARIABLES CRONOLOGICAS

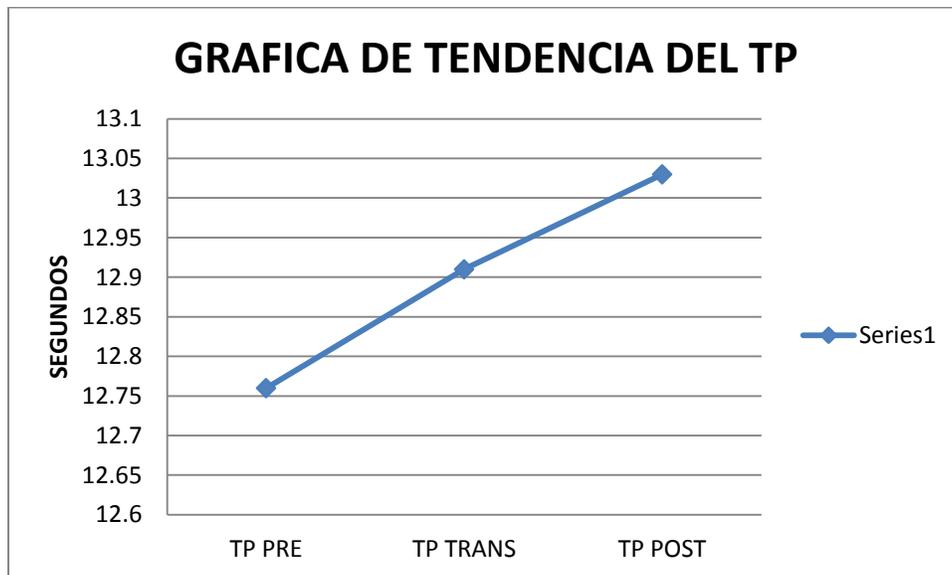
	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
TIEMPO DE SONDAJE VESICAL (DIAS)	22.5	5.468
TIEMPO TOTAL DE INTERNAMIENTO (DIAS)	10.17	2.994

El TP mostro tendencia a aumentar progresivamente con respecto a la basal llegando al 2% en el posoperatorio.

TABLA DE TENDENCIAS DEL TP

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
TP (SEG) PRE	12.767	1.6789	11.4	15
TP (SEG) TRANS	12.917	0.8565	12.2	14.1
TP(SEG) POS	13.05	1.1221	11.7	14.9

FRIEDMAN P=0.779

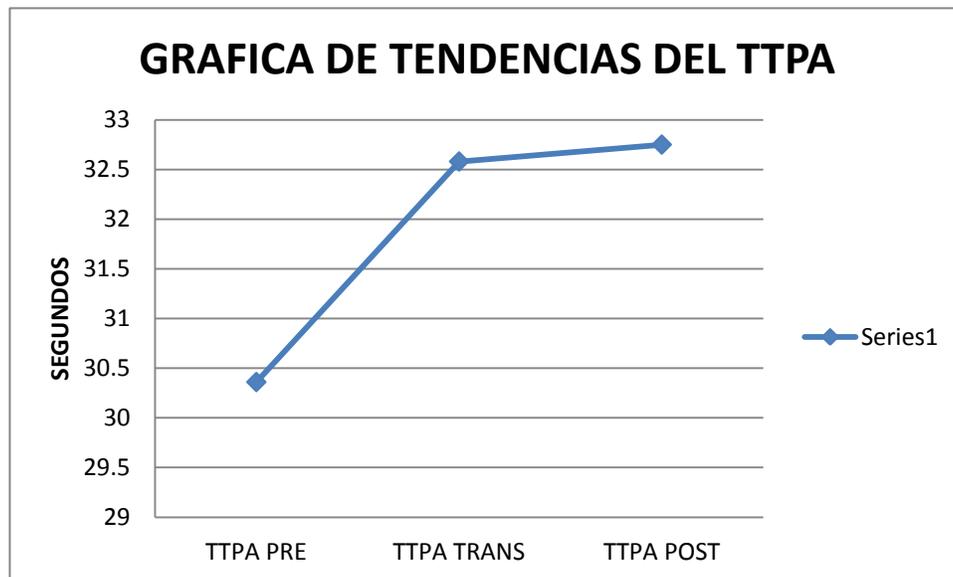


El TTPA mostró tendencia aumentar en el pos operatorio que al final llega al 7%

TABLA DE TENDENCIAS DEL TTPA

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
TTPA (SEG)PRE	30.366667	2.7933254	27.8	34.7
TTPA (SEG)TRANS	32.583333	8.1221713	22.2	43.4
TTPA (SEG) POS	32.75	11.0297	24.2	53.8

FRIEDMAN P=0.957

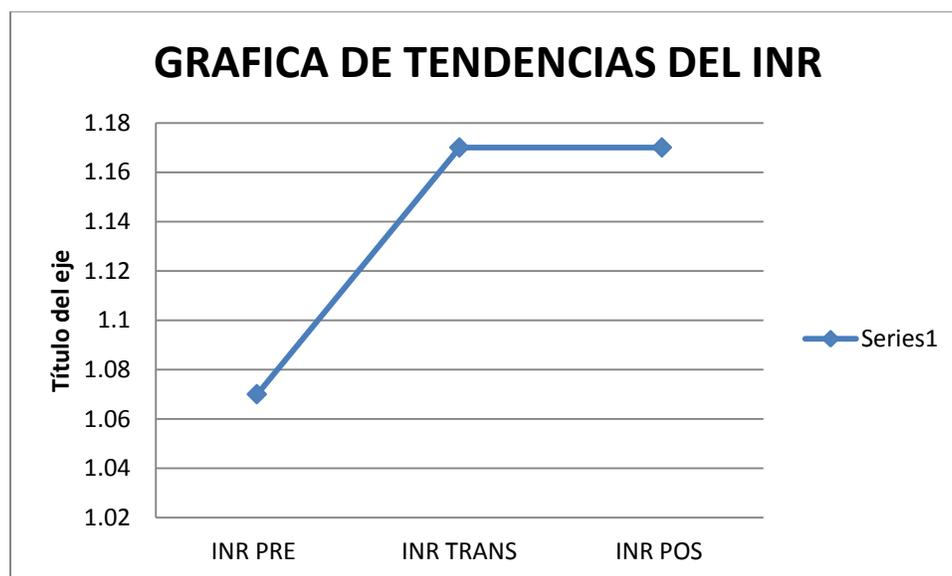


El INR mostró tendencia a aumentar en el trans y postoperatorio que al final llega al 9%

TABLA DE TENDENCIAS DEL INR

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
INR PRE	1.078333	0.1386242	0.96	1.34
INR TRANS	1.175	0.07232	1.1	1.27
INR POS	1.175	0.1203	1	1.4

FRIEDMAN P= 0.2

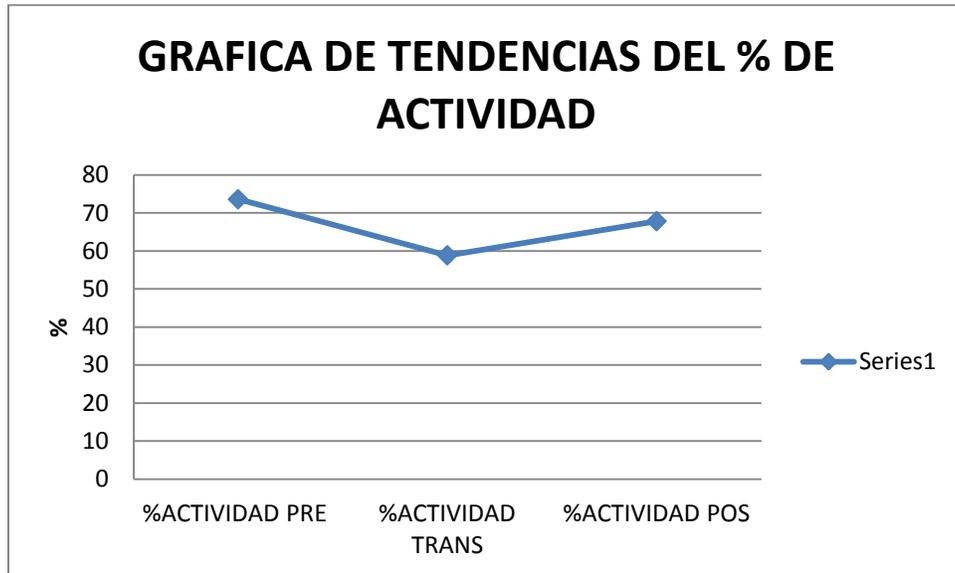


El porcentaje de actividad mostró tendencia a disminuir hasta el 25% en el transoperatorio y del 8.5% en el postoperatorio con respecto a la basal

TABLA DE TENDENCIAS DEL % DE ACTIVIDAD

		MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
% DE ACTIVIDAD PRE		73.583333	23.5426776	36.7	97.2
% DE ACTIVIDAD TRANS		58.833333	21.2625179	39.5	98.1
% DE ACTIVIDAD POS		67.816667	26.302427	35.8	97.2

FRIEDMAN P= 0.26

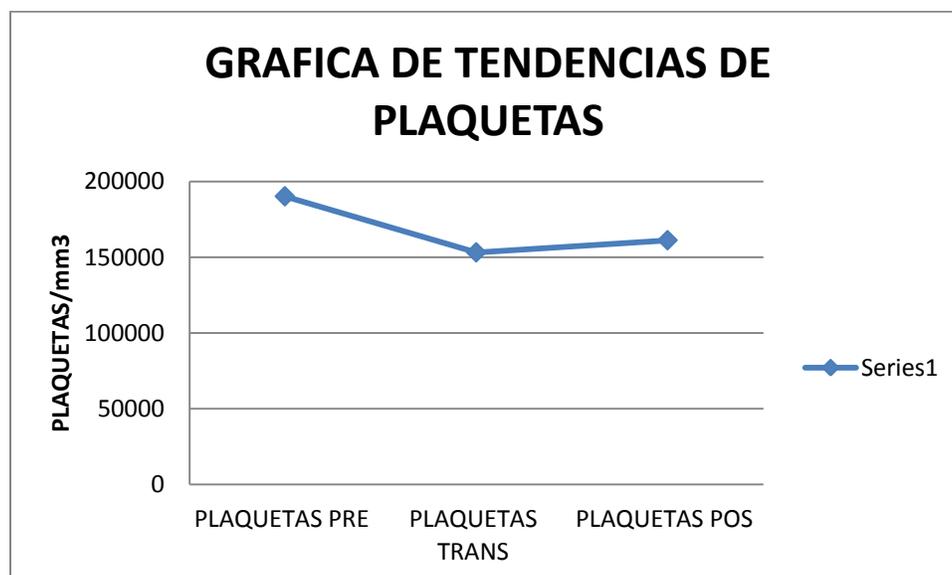


El recuento de plaquetas mostró tendencia a disminuir el número de plaquetas del 24% en el transoperatorio y del 18% en el postoperatorio.

TABLA DE TENDENCIAS DE PLAQUETAS

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
PLAQUETAS /MM3 PRE	190166.67	46833.393	128000	269000
PLAQUETAS /MM3 TRANS	153166.667	39514.1325	93000.0	190000.0
PLAQUETAS /MM3 POS	161166.6667	49329.16649	95000.00	221000.00

FRIEDMAN P=0.069

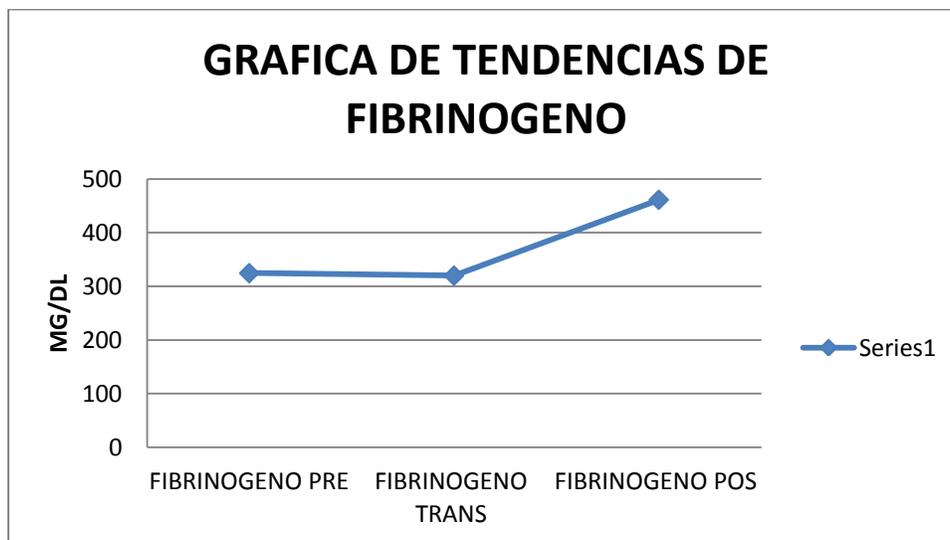


El fibrinógeno mostró tendencia a disminuir en 1.5 % en la resección prostática y a aumentar respecto al basal, el posoperatorio (30%).

TABLA DE TENDENCIAS DEL FIBRINOGENO

		MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
FIBRINOGENO MG/DL PRE		324.8	67.6379	247.1	370.5
FIBRINOGENO MG/DL TRANS		320.2	42.111	289	368
FIBRINOGENO MG/DL POS		461.57	111.172	381	588

FRIEDMAN P= 0.097

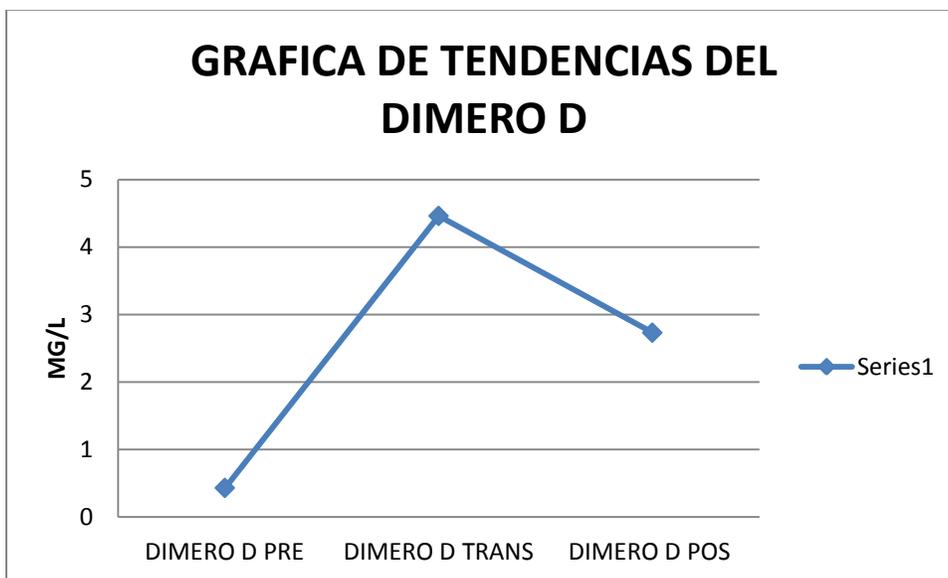


El dímero D mostró tendencia a aumentar en la resección prostática en un 90% y en el postoperatorio del 84% respecto al basal

TABLA DE TENDENCIAS DEL DIMERO D

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
DIMERO D MG/L PRE	0.433	0.2082	0.2	0.6
DIMERO D MG/L TRANS	4.466667	5.745723	0.2	11
DIMERO D MG/L POS	2.733	1.6803	0.9	4.2

FRIEDMAN P = 0.264

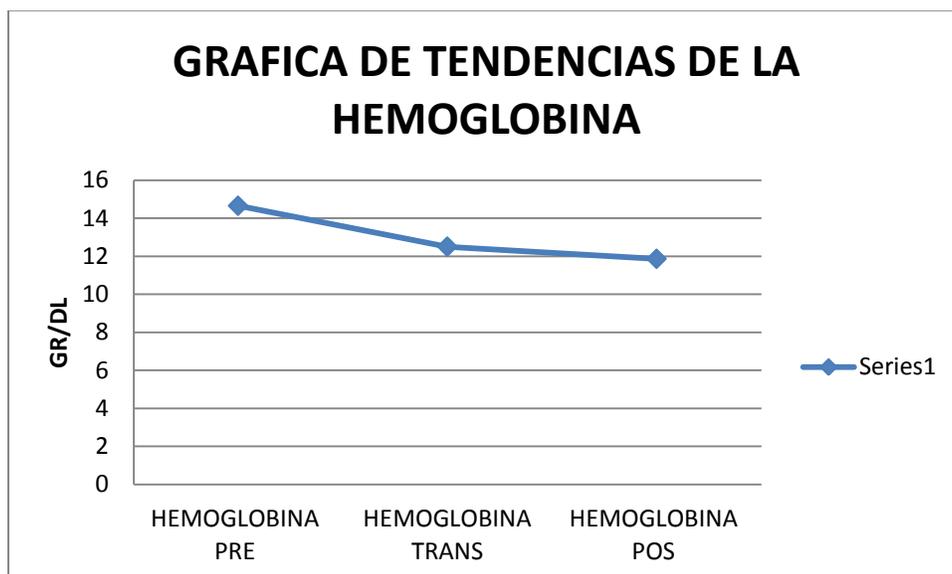


23% La hemoglobina mostró tendencia a disminuir progresivamente que al final llega al

TABLA DE TENDENCIAS DE LA HEMOGLOBINA

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
HEMOGLOBINA GR/DL PRE	14.65	2.8155	10	17.8
HEMOGLOBINA GR/DL TRANS	12.5	2.0630075	8.9	14.4
HEMOGLOBINA GR/DL POS	11.867	1.9325	9.6	14.2

FRIEDMAN P = 0.115

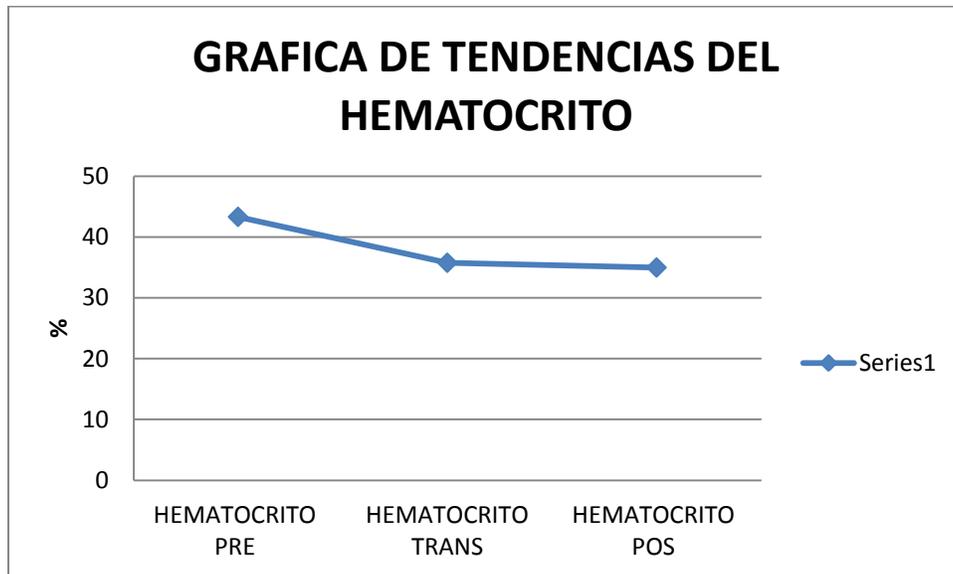


El hematocrito mostró tendencia a disminuir el hematocrito que al final llega a 24%

TABLA DE TENDENCIAS DEL HEMATOCRITO

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
HEMATOCRITO % PRE	43.316667	8.0893551	30.1	52
HEMATOCRITO % TRANS	35.767	5.9631	25.3	40.8
HEMATOCRITO % POS	34.983	5.4941	28.7	40.6

FRIEDMAN P = 0.135

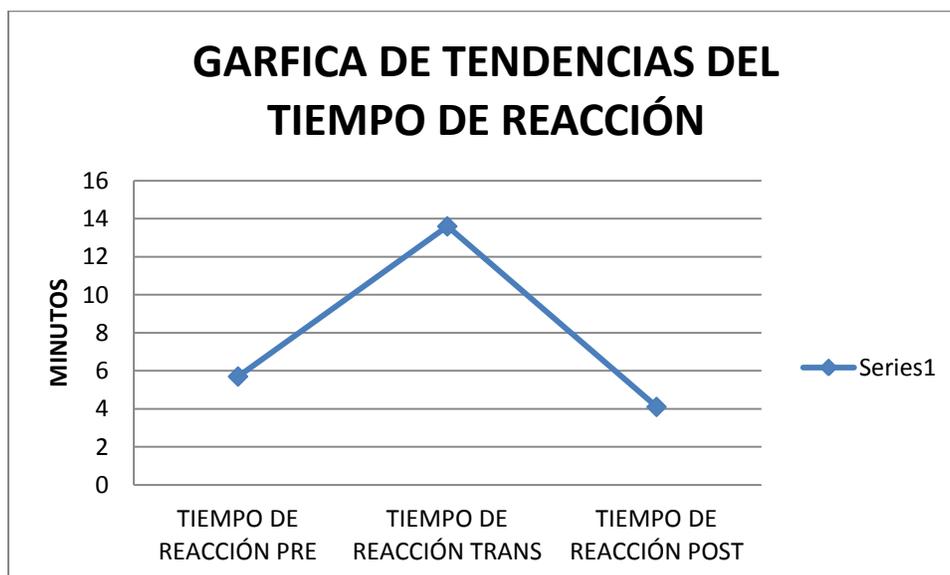


El tiempo de reacción mostró tendencia a aumentar el tiempo de reacción durante la resección prostática del 58% y a disminuir el 39% en el postoperatorio por debajo del basal.

TABLA DE TENDENCIAS DEL TIEMPO DE REACCION

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
TIEMPO DE REACCION (MIN) PRE	5.7	3.5954	2.7	10.9
TIEMPO DE REACCION (MIN) TRANS	13.625	16.9643499	3.7	39
TIEMPO DE REACCION (MIN) POS	4.1	1.7530925	1.6	5.5

FRIEDMAN P = 0.779

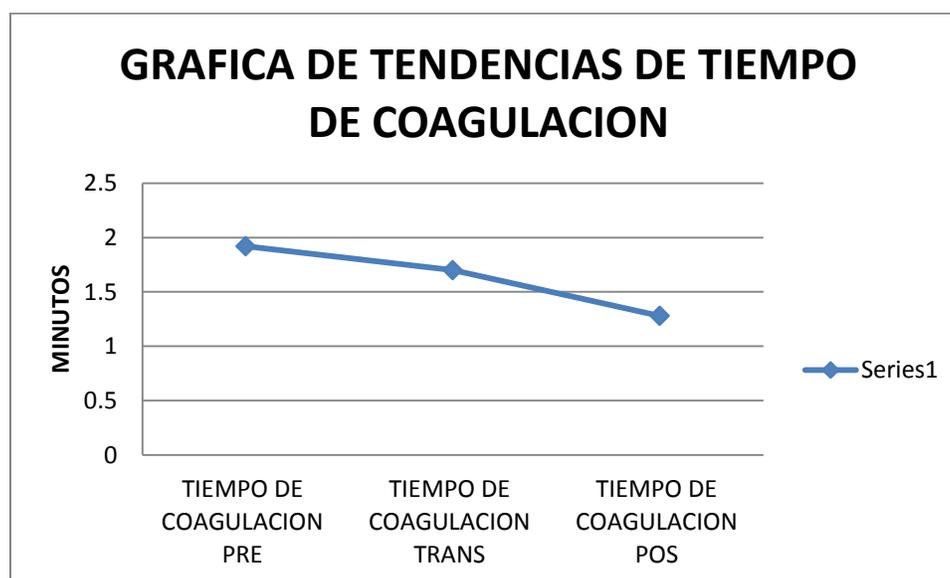


El tiempo de coagulación mostró tendencia a disminuir en el 13% en la resección prostática, y posteriormente disminuye por debajo del basal.

TABLA DE TENDENCIAS DE TIEMPO DE COAGULACIÓN

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
TIEMPO DE COAGULACION (MIN) PRE	1.92	0.8757854	1.1	3.4
TIEMPO DE COAGULACION (MIN) TRANS	1.7	0.755	1.2	3
TIEMPO DE COAGULACION (MIN) POS	1.28	0.1923538	1.1	1.6

FRIEDMAN P = 0.449



El ángulo alfa mostró tendencia a aumentar e forma paulatina hasta el 13% en el postoperatorio.

TABLA DE TENDENCIAS DEL ANGULA ALFA

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
ANGULO ALFA (GRADOS) PRE	62.6	11.1997768	50.7	75.6
ANGULO ALFA (GRADOS) TRANS	68.6	5.9674	58.2	72.3
ANGULO ALFA (GRADOS) POS	72.28	5.0494554	67	77.8

FRIEDMAN P = 0.449

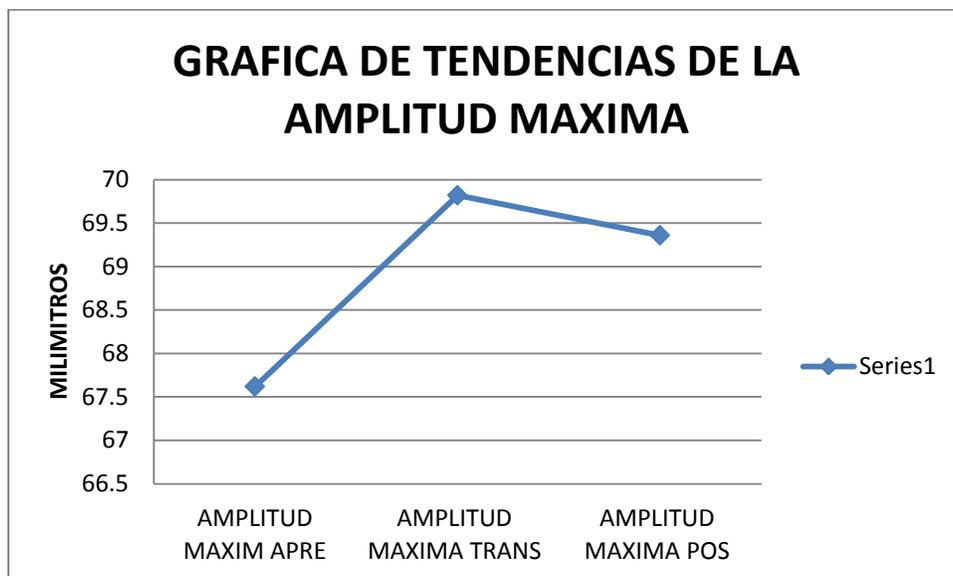


La amplitud máxima mostró una tendencia a aumentar del 3.1% al 2.5% en el trans y postoperatorio respectivamente.

TABLA DE TENDENCIAS DE LA AMPLITUD

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
AMPLITUD MAXIMA (MM) PRE	67.62	4.6970203	61.6	74.8
AMPLITUD MAXIMA (MM) TRANS	69.82	5.1236706	64.1	76.6
AMPLITUD MAXIMA (MM) POS	69.36	5.364047	61.9	73.6

FRIEDMAN P = 0.819

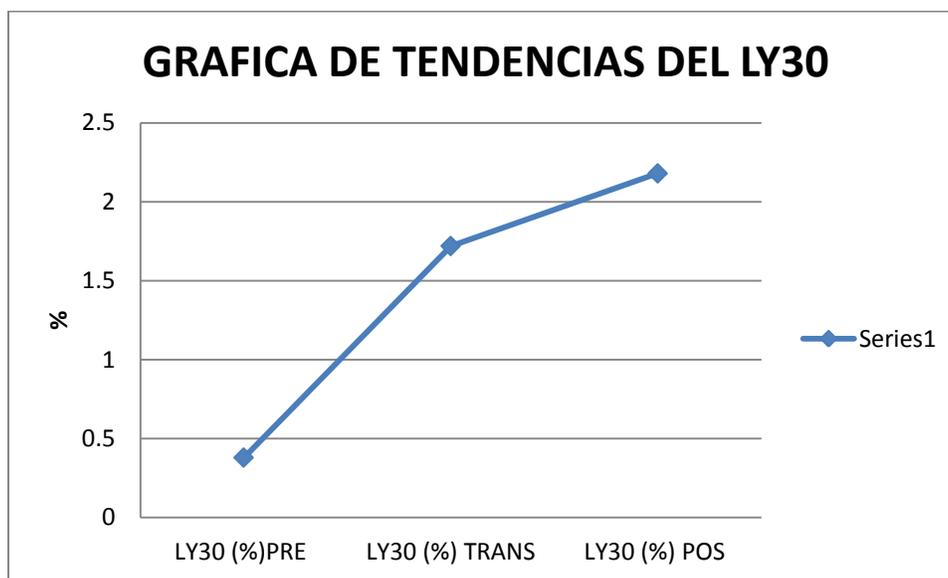


El LY30 mostró una tendencia a aumentar de forma paulatina del 77.9% en el transoperatorio y del 82% en el postoperatorio.

TABLA DE TENDENCIAS DEL LY30

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
LY30 (%) PRE	0.38	0.4817	0	1
LY30 (%) TRANS	1.72	3.0318311	0	7
LY30 (%) POS	2.18	2.1672563	0	5.3

FRIEDMAN P = 0.247



DISCUSION

En el presente estudio encontramos que no existen cambios significativos en el tiempo de protrombina y en el tiempo de tromboplastina parcial activada, con respecto a las cifras basales; sin embargo existe un aumento progresivo en el INR durante el transoperatorio y postoperatorio que aunado al descenso en el porcentaje de actividad, se traduce en consumo de los factores de la coagulación de la vía extrínseca. Por otro lado, la cuantificación de plaquetas desciende significativamente con respecto a la basal, siendo este descenso mayor durante la resección prostática, interpretándose como utilización y consumo de estas durante el periodo de mayor sangrado intraoperatorio, lo que coincide con lo descrito por Fritz E. y cols., que el sistema fibrinolítico se activa durante y después de la resección de la próstata, pero el aumento en dicha actividad no se correlaciona con la pérdida sanguínea ni con los parámetros de tromboelastografía en los pacientes evaluados.

En cuanto a la determinación de fibrinógeno hubo descenso durante el transoperatorio en 1.5%, sin embargo en el postoperatorio se documentó un aumento del 30%, con respecto a la basal, que junto con la elevación de las cifras del Dímero D, nos traduce una mayor actividad procoagulante, lo que contrasta con lo que reporta, S. Ziegler, y cols., en su artículo quien describe que no se observó evidencia de hiperfibrinólisis en ningún estadio. Además hace mención de una marcada disminución de fibrinógeno intraoperatorio que en nuestro estudio se presentó en 1.5% por debajo de la basal.

En conjunto con los resultados clínicos, en el análisis tromboelastografico encontramos prolongación en el tiempo de reacción (R) durante el transoperatorio que corresponde a un consumo y déficit de los factores de la coagulación, disminuyendo en el postoperatorio hasta en un 39% del basal, que nos da datos de una actividad procoagulante incrementada.

Existe descenso en el tiempo de coagulación (K) que junto con el incremento en el ángulo alfa y de la amplitud máxima, con respecto al valor basal, se traduce en un incremento de la actividad plaquetaria y del fibrinógeno, siendo esta de mayor relevancia en el postoperatorio que coincide con el incremento en el porcentaje Ly30 como respuesta a esta actividad procoagulante, que corresponde a lo publicado por B. Udayashanker, en donde concluye que la hipofibrinogenemia asociada con los desórdenes de sangrado después de la prostatectomía; podrían ser debidas a depleción de los factores de coagulación, efectos anticoagulantes de los productos de degradación de la fibrina o por un mayor descenso del fibrinógeno, factor V, factor VIII debido a la degradación por la plasmina.

Se pone en evidencia que existe correlación entre los parámetros clínicos y la tromboelastografía.

CONCLUSIONES

Se concluye que durante la prostatectomía radical existe incremento en la actividad procoagulante que puede llevar a déficit por consumo de los factores de la coagulación, plaquetas y fibrinógeno durante el transoperatorio, esta actividad se prolonga en el postoperatorio pudiendo llevar al paciente a un estado de hipercoagulabilidad.

Además, los estudios clínicos básicos que más se correlacionan con los resultados tromboelastograficos son el INR, Porcentaje de actividad y cuantificación plaquetaria.

La tromboelastografía es una herramienta útil en tiempo real para la valoración de la coagulación y guiar la toma de decisiones en el transoperatorio e incluso en el posoperatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Evaluación de la coagulación en prostatectomía. Fritz E. Gempeler , Lorena Díaz, Paula C. Murcia. Revista Colombiana de Anestesiología, agosto-octubre 2009. Vol. 37- No. 3: 202-211.
2. Morbilidad de la prostatectomía radical, complicaciones quirúrgicas tempranas y sus factores de riesgo; experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. Santana-Ríos Zael, et al. Revista Mexicana de Urología 2010; 70(5):278-282.
3. Tromboelastografía: nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. Kenny Galvez y Claudia Cortes. Revista Colombiana de Anestesiología 2012; 40 (3): 224-230.
4. Tromboelastografía: evaluación global de la coagulación. Aplicaciones en el periodo perioperatorio. Fritz E. Gempeler R., et al. Revista Colombiana de Anestesiología Agosto-Octubre 2011; 39 (3): 410-423.
5. Changes in fibrinolytic activity of blood after prostatectomy. B. Udayashanker. Indian Journal Physiol Pharmacol 2000; 44 (4): 485-490.
6. ¿Fibrinólisis o hipercoagulación durante la prostatectomía radical? Una evaluación de los parámetros tromboelastograficos y pruebas de laboratorio estándar. S. Ziegler, A. Ortu, C. Reale, R. Proietti, E. Mondello, R. Tufano, P. di Benedetto, G. Fanelli. European Journal of Anaesthesiology 2008; 25: 538-543.
7. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri. Revista Medica Universitaria Navarra. 2009; 53 (1): 19-23.
8. Consenso sobre estandarización de las pruebas de coagulación. Moreno Hernández M y cols. Revista de hemostasia y trombosis 2008; 2 (2, 3 y 4): 102 – 114.
9. Dímero D: utilidad diagnóstica y aplicación en la clínica. Harold Miranda Rosero y cols. Revista Médica de Risaralda 2010; 16 (2): 57 – 66.
10. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Antonio López Farré y Carlos Macaya. Revista Española de Cardiología Supl. 2013; 13 (B): 2-7.

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: _____

INICIALES _____ EXPEDIENTE _____ EDAD _____ SEXO _____

CAMA _____ PESO _____ TALLA _____

CIRUGIA _____ DIAGNOSTICO: _____

Tipo de anestesia	
Tiempo quirúrgico	
Tiempo anestésico	
Tiempo de resección	
Tamaño de la próstata	
Peso del tejido prostático resecado	
Sangrado transoperatorio	
Sangrado posoperatorio	
Volumen total de líquido de irrigación	
Tiempo de sondaje vesical	
Tiempo total de internamiento	
Complicaciones quirúrgicas	

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Parámetro	Prequirúrgico T0	Transquirúrgico (después de remover tejido prostático) T1	Posquirúrgico (4 horas) T2	Posquirúrgico (24 horas) T3
TP				
TTPa				
Plaquetas				
Fibrinógeno				
Dímero D				
Hemoglobina				
Hematocrito				
Tiempo de reacción (R)				
Tiempo de coagulación (K)				
Ángulo alfa (α)				
Amplitud máxima (MA)				
Índice de coagulación (IC)				
LY30				



ANEXO 2

Carta de consentimiento bajo información para participar en un estudio de investigación médica.

“ALTERACIONES PERIOPERATORIAS DE LA COAGULACIÓN EN PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

		Número participante	
Sr(a).		Edad	Cama

Se le invita a usted a participar en el protocolo de estudio clínico llamado “Alteraciones perioperatorias de la coagulación en pacientes sometidos a Prostatectomía Radical en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”, cuyo objetivo es determinar las alteraciones posibles en la coagulación en pacientes sometidos a prostatectomía radical.

En caso de que usted acepte participar voluntariamente en el estudio, el procedimiento a realizar en su persona será la toma en cuatro de 3 muestras de sangre de 15 mililitros cada una: una hora antes del evento quirúrgico, después de remover tejido prostático, 4 horas después del evento quirúrgico y 24 horas después del evento quirúrgico.

Los riesgos que pueden ser posibles en su persona consecuentes a la toma de muestra son infección en el sitio de punción y hematoma . En caso de presentarse, tales efectos adversos recibirán tratamiento médico oportuno, adecuado y suficiente por parte de nuestra institución.

Los beneficios que se ofrecen para su persona son vigilancia estrecha para observar cambios en la coagulabilidad para evitar sangrado. Se hace de su conocimiento que usted puede decidir libremente participar y/o retirarse del estudio en el momento que usted lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su patología de base. Los datos y resultados obtenidos del estudio serán manejados de manera enteramente confidencial y Usted tendrá acceso a ellos en caso de solicitarlo. Una vez conociendo la información anterior, yo

Sr(a). _____,
habiendo recibido información suficiente y bastante sobre el estudio propuesto, libremente autorizo a los médicos Dra. Yolanda Munguia Fajardo y Dr. Ramírez de la Vega José Orlando a que me incluyan en este estudio reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento de así desearlo, para lo cual se me ha otorgado datos de contacto de los investigadores abajo señalados.

Nombre y firma del participante o representante legal
Domicilio y parentesco

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1
Domicilio y parentesco.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2
Domicilio y parentesco.

Fecha

Exclusivo para el investigador:

Le he explicado al Sr(a):
_____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Dra. Yolanda Munguía Fajado, Investigador responsable,
Medico Anestesiólogo Adscrito al servicio Anestesiología del
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, teléfono de
contacto: 52005003 y 52003485.

Fecha

Dr. José Orlando Ramírez de la Vega, Investigador asociado,
Medico residente del servicio de anestesiología del Centro
Médico Nacional 20 de Noviembre, teléfono de contacto:
52005003 y 52003485.

Fecha