

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"Dr. IGNACIO CHAVEZ"**

**"HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR COMO  
TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE INICIAL  
EN IMPLANTE DE PROTESIS VALVULARES  
CARDIACAS".**

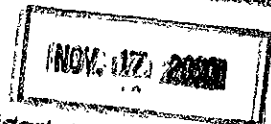
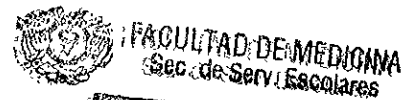
**TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER LA  
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA  
PRESENTA:**

**DR VICTOR HUGO VILLALON  
CALDERON**

286054

**MEXICO DF.**

**FEBRERO DEL 2000**



Unidad de Servicios Escolares  
INM de (Postgrado)



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

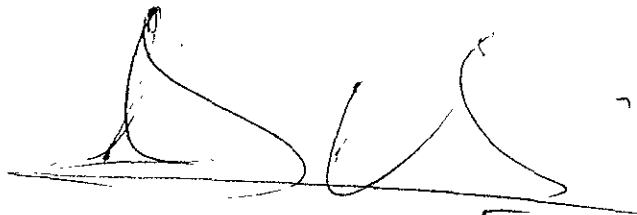
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Instituto Nacional De Cardiología  
"Dr. Ignacio Chávez"**

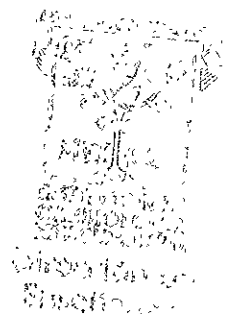
**Dr Fause Attie Cury  
Director General.**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Cury', written over a faint rectangular stamp.

**Dr. José Guadalajara Boo  
Director General de Enseñanza.**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Boo', written over a faint rectangular stamp.

**Dr. Jesús Octavio Martínez Reding  
Asesor de tesis**



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"**

*TESIS*

**"HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR  
COMO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE  
INICIAL EN IMPLANTE DE PROTESIS  
VALVULARES CARDIACAS."**

**Autor:**

**Dr. Víctor Hugo Villalón Calderón  
Residente de tercer año de cardiología**

**Asesor:**

**Dr. Jesús Martínez Reding.  
Subjefe de servicio de hospitalización 3° piso.  
Instituto Nacional de Cardiología  
"Dr. Ignacio Chávez"**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A mis padres por todo el apoyo brindado durante toda la carrera.**

**A mi esposa Rosa María por su amor y comprensión durante tantos años de estudio.**

**A mis hijas Alicia Yuritzí y Sandra Nayeli, que constituyeron un constante estímulo para mi preparación profesional.**

## INDICE

1.- MARCO TEORICO.....	6
2.-ANTECEDENTES.....	9
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4.-JUSTIFICACION.....	11
5.-HIPOTESIS.....	12
6.-OBJETIVOS.....	12
7.-DISENO.....	12
8.-RESULTADO.....	16
9.-GRAFICAS.....	18
10.-CONCLUSIONES.....	26
11.-BIBLIOGRAFIA.....	27

# 1.-MARCO TEORICO

## a) Origen y química:

La heparina es un anticoagulante que se forma en el organismo y tiene su origen en las células cebadas o mastocitos (heparinocitos) del tejido conectivo. Es una mezcla de glicosaminoglicanos, con un rango de peso molecular entre 5,000 y 30,000 Daltons. Para uso terapéutico se extrae del hígado, pulmón del bovino y de la mucosa intestinal del porcino. Posee una alta carga electronegativa o aniónica y por lo tanto tiene la propiedad de unirse a sustancias básicas como la protamina y el azul de toluidina, con las que se combinan y la inactivan. Dichos grupos aniónicos pueden unirse a las proteínas, esencialmente las globulinas, lo que explica su acción anticoagulante. La unión con la antitrombina III, (una alfa2globulina) anticoagulante fisiológico del plasma, aumenta su efecto.

La heparina de bajo peso molecular se obtiene de heparina no fraccionada (usualmente de origen porcino), mediante depolimeración por métodos químicos o enzimáticos. Su peso molecular oscila entre 1,000 y 10, 000 Daltons con un promedio de 4000 a 6000. El 60% de la cadena son polisacáridos. Los primeros estudios sobre el efecto anticoagulante de estos anticoagulantes se iniciaron a principio de la década de los 70. Aunque todas las heparinas de bajo peso molecular son similares, Varían en términos de tamaño, contenido de glucosaminoglicano y actividad anticoagulante anti-Xa y anti-IIa. Las diversas fracciones tienen diferentes características farmacológicas, biodisponibilidad, depuración plasmática y liberación de inhibidor de la vía del factor tisular.

La *nandroparina* es una heparina de bajo peso molecular obtenida por depolimeración en condiciones específicas, de la heparina estándar. Tiene un peso molecular aproximado de 4,500 Daltons. Posee una fuerte actividad anti factor Xa (superior de 180 anti Xa IC/mg). La actividad anti Xa/anti IIa en este sistema de unidades es superior a 4. Es un medicamento de acción rápida y prolongada.

## b) Mecanismos de acción:

La heparina no fraccionada actúa sobre los factores de coagulación en diferentes formas: Inhibe la formación del activador de la protrombina, que impide la conversión de protrombina en trombina; En concentración elevada antagoniza la acción de la trombina o factor IIa e impide la

transformación de fibrinógeno en fibrina por medio de su cofactor antitrombina III que es activada; Además inhibe en las plaquetas su propiedad de adhesión, agregación y liberación de factor 3 plaquetario de coagulación. Interactúa con factores activados, incluyendo la trombina (Factor IIa) y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa, formando un complejo y cambiando la molécula de antitrombina III.

En la clínica se han empleado diversos tipos de heparina de bajo peso molecular. Aunque tienen mecanismos de acción similares, su estructura molecular varía, ocasionando diferencias en su actividad inhibitoria sobre el factor Xa y trombina, la extensión con la cual se une a las proteínas, y su vida media plasmática<sup>1</sup>. La mayoría Inhiben la protrombinasa, impidiendo la formación de trombina inactivando su acción y al pentasacárido que inhibe la actividad de la trombinasa. Tiene poca afinidad por las plaquetas y factor 4 plaquetario por lo que afectan muy poco la función plaquetaria y por consiguiente son menos susceptibles de provocar hemorragia y trombocitopenia. La nandroparina aumenta la tasa de inhibición de factor Xa circulante sin ocasionar variaciones importantes en la coagulación sanguínea. La respuesta anticoagulante a dosis estándar varía ampliamente entre los pacientes

Hay pocos estudios que comparan la actividad entre los diferentes tipos de heparina de bajo peso molecular, y a pesar de los diferentes métodos de preparación y la actividad específica casi todas tienen la misma actividad y seguridad cuando se aplican a dosis equivalentes en términos de unidades anti factor Xa <sup>1</sup>.

#### **Farmacocinética y farmacodinamia:**

Posterior a la administración de nandroparina, el pico plasmático se obtiene a la 3ª hora, y la vida media de eliminación es 3.5 hrs. La unión a las proteínas plasmáticas y las células es muy pobre, lo cual favorece una acción mas prolongada. La actividad anti Xa persiste por lo menos 18 hrs. después de la inyección. La biodisponibilidad es de 98%. Aunque la actividad anti Xa no necesariamente tiene correlación exacta con la eficacia terapéutica. La dosis debe individualizarse, buscando alcanzar niveles entre 0.2 y 0.8 UI anti-Xa amidolítico o entre 0.5 y 2 U anti-Xa I.C. Debido a que su eliminación es básicamente por vía renal, se debe monitorizar en forma estrecha en pacientes con IRC severa.



**Toxicidad:**

Para todos los tipos de heparina, el sangrado es la complicación mas seria y se incrementa en mujeres mayores de 65 años. Cuando se administra en concentraciones equimolares, el sulfato de protamina neutraliza la actividad antitrombinica de la heparina de bajo peso molecular pero solo revierte parcialmente la actividad anti factor Xa. Probablemente debido a falla para unirse a las cadenas de heparina de muy bajo peso molecular. Aunque el sulfato de protamina bloquea el sangrado inducido por la heparina de bajo peso molecular en animales, no hay estudios en humanos<sup>2</sup>.

Una segunda complicación de las heparinas, es que induce trombocitopenia y ocurre entre 5 y 10 días después de haber iniciado el tratamiento. Aproximadamente 1 a 2% de los pacientes que reciben heparina no fraccionada presentan una disminución en la cuenta de plaquetas, que pueden mantenerse o no en rangos normales. En la mayoría de los casos esta trombocitopenia ligera a moderada parece ser un efecto directo de la heparina sobre las plaquetas. Aproximadamente 0.1 a 0.2% de los pacientes que reciben heparina, sin embargo desarrollan una trombocitopenia mediada por Ac IgG directos sobre complejos PF4 y heparina. Su desarrollo puede acompañarse de trombosis arterial o venosa. Cuando se hace el diagnostico de trombocitopenia, la heparina debe ser suspendida de inmediato en todas sus formas. La heparina de bajo peso molecular no se sugieren en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina no fraccionada, debido a que in Vitro hay un alto grado de reacción cruzada con el anticuerpo que causa este desorden, y puede causar también trombocitopenia secundaria<sup>3</sup>

En estudios recientes la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina fue significativamente menor en pacientes con profilaxis con heparina de bajo peso molecular comparado con heparina no fraccionada. Estos resultados reflejan que la heparina de bajo peso molecular causa menor activación plaquetaria y liberación de factor 4 plaquetario y su poca afinidad por el factor 4 conlleva a la formación de menos complejos<sup>4</sup>.

Cuando la heparina no fraccionada es aplicada en dosis de 20,000 U o mas al día, por mas de un mes, puede causar osteoporosis. Esta complicación es menos frecuente con heparina de bajo peso molecular, ya que se une muy poco a los osteoclastos. En una serie de 80 pacientes anticoagulados con estas, la incidencia de osteoporosis fue de 17.6% para la heparina no fraccionada vs. 2.6% en pacientes anticoagulados con heparina de bajo peso molecular<sup>5</sup>.

Otras complicaciones de la heparina incluye elevación de enzimas hepáticas, hipo aldosteronismo, hipersensibilidad y reacciones alérgicas.

## ANTECEDENTES:

Debido a los problemas y complicaciones asociadas a la terapia con heparina, recientemente se ha desarrollado un gran interés por el empleo de heparina de bajo peso molecular en una gran variedad de entidades clínicas. La heparina de bajo peso molecular difiere de la heparina no fraccionada en varios aspectos, siendo los más importantes incremento en la biodisponibilidad, (90% después de la inyección subcutánea), vida media prolongada, depuración predecible aplicándose una o dos veces al día, y respuesta antitrombótica predecible basada en peso corporal permitiendo tratamiento sin monitorización por laboratorio. Otras posibles ventajas son su capacidad para inhibir la unión de la plaqueta al factor Xa, resistencia a la inhibición por factor 4 plaquetario y efecto disminuido sobre la función plaquetaria y la permeabilidad vascular<sup>6</sup>.

Se ha demostrado que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) es al menos tan segura y tan efectiva como la heparina no fraccionada en pacientes con válvulas mecánicas. La actividad del factor Xa en el grupo de HBPM es más frecuentemente en rangos terapéuticos que el TTP en pacientes tratados con heparina no fraccionada. Tanto el inicio como el final de tratamiento presenta una respuesta anticoagulante más predecible<sup>7</sup>.

La heparina de bajo peso molecular en combinación con aspirina se ha utilizado por algunos autores como tratamiento de elección en pacientes con angina inestable, y en comparación con la heparina no fraccionada, algunas series reportan disminución de más de 15% en incidencia de infartos o muerte, mientras que la frecuencia de sangrados es similar para ambos esquemas de anticoagulación. La dosis sugeridas para esta patología no debe exceder 100 U anti Factor Xa/Kg. ya que dosis mayores pueden provocar hemorragia excesiva<sup>8</sup>.

En pacientes con IAM, se ha comparado el empleo de con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, y placebo, reportándose 45% de defunciones en heparina de bajo peso molecular (2 dosis por día, 52% cuando se empleo 1 vez por día), Vs 50% en pacientes con heparina no fraccionada y 65% del grupo placebo. El índice de transformación a infarto hemorrágico fue similar en los 3 grupos<sup>8</sup>. Con la aparente vida media de 3 a 4 hrs, la administración de heparina de bajo peso molecular c 12 hrs, parece ser óptima.

Para el tratamiento de la trombosis venosa, la heparina de bajo peso molecular se indica en 2 dosis en la mayoría de las series, sin embargo algunos autores han reportado que una dosis al día es tan efectiva como la heparina no fraccionada<sup>9</sup>.

Durante muchos años se ha considerado a la heparina no fraccionada como el tratamiento de elección en la anticoagulación de la mujer embarazada con prótesis cardíacas, ya que a diferencia de los cumarínicos, esta no cruza la placenta. La heparina de bajo peso molecular tampoco cruza la placenta y algunos estudios sugieren que es inclusive más segura y efectiva<sup>5</sup>. La anticoagulación en este grupo de pacientes requiere un cuidado especial. La terapia con warfarina es contraindicada por su embriotoxicidad durante las primeras 12 semanas y durante las últimas 2 por complicaciones durante el parto. El manejo con heparina está indicado, sin embargo posee riesgos altos, siendo el principal la hemorragia, requiriendo un régimen más estricto con una monitorización muy estrecha. En forma secundaria pueden desarrollarse osteoporosis y trastornos plaquetarios entre otros. Para algunos autores la combinación de aspirina a bajas dosis en este grupo de pacientes puede ser de utilidad. Durante los últimos años se ha propuesto a la heparina de bajo peso molecular como una opción para la anticoagulación. Debido a sus características farmacológicas, proporciona mayor protección y comodidad en su manejo, con menores efectos colaterales, y un adecuado apego al Tratamiento<sup>10</sup>.

En algunas series, se han reportado tratamiento con heparina de bajo peso molecular como alternativa de la anticoagulación oral en pacientes con prótesis valvulares, y cardioembolismo por arritmias, hemorragia cerebrales o gastrointestinales, con adecuada respuesta y menor frecuencia de complicaciones por sangrado, empleando dosis de 2500 a 12,000 u/día, por periodos de 2 semanas a varios meses, e incluso años, sin embargo hay casos aislados de reportes de falla a tratamiento, con trombosis valvular que han ameritado cambio valvular de urgencia<sup>11,12</sup>.

### **3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

\*La anticoagulación inicial con heparina de bajo peso molecular en los primeros días de post operados en los enfermos a quienes se les implanta una prótesis valvular cardíaca es efectiva.

\*El nivel óptimo de anticoagulación se logra desde las primeras horas posterior al inicio de la primera dosis.

\*El nivel de anticoagulación se mantiene óptimo durante las 24 horas con las dosis sugeridas. (Nandroparina 50 U/kg. c 12 hrs.)

### **4.-JUSTIFICACION:**

La anticoagulación es obligada en todo paciente que es llevado a cambio valvular, independiente del tipo y posición de la prótesis. La duración del tratamiento así como el grado de anticoagulación debe ser individualizado para cada paciente. Se han sugerido los anticoagulantes orales como terapia de elección, durante al menos los primeros 3 meses, sin embargo, no es posible emplear estos medicamentos durante los primeros días posteriores a la cirugía, y en la mayoría de los casos se logra obtener niveles adecuados de anticoagulación hasta después de la primera semana. Durante mucho tiempo se ha empleado la heparina no fraccionada como tratamiento anticoagulante inicial. Recientemente se ha utilizado la heparina de bajo peso molecular para la prevención de trombosis venosa, embolia pulmonar y algunos autores la han empleado para el tratamiento profiláctico de trombosis valvular, con un riesgo-beneficio similar o mejor que el obtenido con la heparina no fraccionada. El tiempo en que se logra la protección anticoagulante con nandroparina y la monitorización de ésta en las primeras horas, en este grupo de pacientes ha sido poco estudiada. El presente estudio busca establecer en que momento se logran niveles óptimos terapéuticos, y si éstos se mantienen constantes durante las 24 horas con la dosis habitual, (50 U/kg. cada 12 hrs, por vía subcutánea) además de evaluar las complicaciones asociadas al empleo de ésta, comparadas con la heparina no fraccionada convencional.

## 5.-HIPOTESIS

\* tiene ventajas la heparina de bajo peso molecular (nandroparina ) en relación a la heparina convencional.

\*Es posible mantener un adecuado nivel de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en pacientes sometidos a cambios valvulares por prótesis cardíacas.

\*El nivel optimo de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular se obtiene en las primeras 2 hrs. y se mantiene por mas de 12 hrs.

## 6.-OBJETIVOS

1)Determinar la utilidad de la heparina de bajo peso molecular (Nandroparina), en la anticoagulación inicial, en pacientes sometidos a cambio valvular por prótesis mecánicas y/ó biológicas, previo a anticoagulación formal con anticoagulantes orales.

2) Determinar en que momento se obtiene el efecto deseado

3)Establecer si los niveles de anticoagulación se mantienen constantes durante las 24 hrs. con la aplicación de nandroparina c 12 hrs.

## 7.-DISEÑO

a)tipo de estudio: Prospectivo, descriptivo, longitudinal, abierto, aleatorio.

b)Universo:

El total de 25 pacientes ingresados a hospitalización en el 3° y 7° piso, en el Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez" con enfermedad valvular, que fueron sometidos a cambio valvular por prótesis mecánicas y/ó biológicas de Agosto a Octubre del 2000, que cumplan con los siguientes criterios de inclusión.

**Criterios de selección:**

**Criterios de inclusión:**

- 1.- Paciente del Instituto Nacional de Cardiología de ambos sexos.
- 2.-Pacientes mayores de 18 años de edad.
- 3.-Enfermedad valvular mitral, aórtica, tricúspide o pulmonar con importante repercusión hemodinámica, que requirieron cambio valvular por prótesis mecánicas y/ó biológicas.
- 4.-Cirugía cardíaca de primera vez.

**Criterios de exclusión**

- 1.-Hemorragia postoperatoria abundante (mas de 600 ml en las primeras 4 hrs.) y/ó reintervención quirúrgica por hemorragia.
- 2.-Insuficiencia hepática
- 3.-Sepsis
- 4.-Hemorragia abundante en cualquier sitio al momento de iniciar anticoagulación con nandroparina.
- 6.-Poli transfusión 24 hrs. previos al inicio de la anticoagulación

**c)Variables:**

\*niveles de heparina de bajo peso molecular marcados en U anti factor Xa

\*TP

\*TTP

\*TT

**d)límites:**

-*Tiempo:* El necesario para cubrir el objetivo establecido, a partir de Agosto de 2000

-*Espacio:* Servicios hospitalización, terapia intensiva postquirurgica, laboratorios de fibrinólisis y urgencias del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez".

**E)Metodología:**

-Elaboración de protocolo de estudio y aprobación por las autoridades del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez" en el área de investigación, el servicio de hospitalización y terapia intensiva post quirúrgica.

-Se captarán todos los pacientes llevados a cirugía para cambio valvular por prótesis mecánica y/ó biológicas, que cumplan con los criterios de inclusión.

-El tratamiento anticoagulante se iniciará una vez que se hayan retirado los tubos de drenaje pleurales y mediastinales (4-12 hrs.).

-Dosis:

Heparina de bajo peso molecular (Nandroparina)  
50U/Kg  $\pm$  10U cada 12 hrs por vía subcutánea.

-La heparina se aplicará preferentemente a partir de las 8:00 hrs.

-Se practicarán las siguientes pruebas: TP, TTP, TT y actividad anti-Xa en una muestra basal y después de la aplicación de heparina., a los 30, y 60 minutos, 2, 4, 8, 12 y 24 hrs.

-Las muestras sanguíneas se tomarán mediante punción venosa directa y se colocarán en tubos que contienen citrato de sodio al 3.8%, en una proporción de 9:1 (4.5ml de sangre y 0.5ml de anticoagulante).

-Las muestras serán enviadas al laboratorio de trombosis y fibrinólisis (Departamento de Hematología), entre las 8 y 18 hrs.

-Fuera de este horario, las muestras se llevarán al laboratorio de urgencias para proceder así:

- 1.- Centrifugar inmediatamente y separar el plasma.
- 2.-Practicar inmediatamente el TP y TTP.
- 3.-Guardar el plasma sobrante en congelación, para entregarlo al día siguiente al laboratorio de trombosis y fibrinólisis (Hematología).

-Se establecerá la curva de actividad heparínica anti-Xa

-De acuerdo a los resultados, se ajustará la dosis para mantener un nivel de anti-Xa entre 0.3 y 0.8U/ml.

-A partir del 2º día de iniciada la heparina, se iniciara el Tx anticoagulante con acenocumarina vía oral con el siguiente esquema.

- 1er día: 4 Mg.
- 2do día 2 Mg.
- 3er día 2 Mg.
- 4 día TP y ajuste de dosis.

-A los 10 días se practicara una biometría hemática para evaluar la cuenta de plaquetas

-Se analizarán, graficarán y discutirán los resultados obtenidos.

**f)recursos**

*Humanos:*

\*Médicos residentes y adscritos de los servicios de hospitalización y terapia postquirúrgica

\*Químicos de los laboratorios de hematológica (trombosis y fibrinólisis) y Urgencias.

*Materiales:*

Reactivo para determinación de TP, TTP, TT, actividad anti-Xa.

Instrumentos de registro.

*Financiero:*

-Heparina de bajo peso molecular y equipo para determinación de actividad anti-Xa donado por casa comercial Sanofi.



## 8.-RESULTADOS

Se integraron 3 grupos de pacientes, el primero recibió una dosis de 50U/Kg/12hrs ( $\pm 10U$ ) de nandroparina. El segundo grupo recibió 75U/kg/c12hrs ( $\pm 10U$ ). Y el tercer grupo recibió 100U/kg/c12hrs ( $\pm 10U$ ). La edad, sexo, peso, y tipo de valvulopatía se incluyen en la tabla 1.

**Tabla 1**

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Nº de pacientes	10	10	5
Edad	44 $\pm$ 22	45 $\pm$ 15	40 $\pm$ 17
Sexo M/F	3/7	4/6	3/2
Peso	60 $\pm$ 12Kg	65 $\pm$ 15kg	65 $\pm$ 10 Kg.
Valvulopatía mitral	4	4	3
Valvulopatía aórtica	6	6	2
Valvulopatía tricuspídea	3	2	2
Cardiopatía isquémica	1	1	0

El tiempo promedio de anticoagulación con nandroparina fue de 5 días  $\pm$  2 días. Los resultados se resumen en las tablas 2, 3 y 4 y 5. En los 3 grupos el efecto máximo anticoagulante de la nandroparina se observó a las 4 hrs., con una discreta disminución a las 8 hrs. (10-15%), manteniéndose constante durante las 12 a 24 hrs. (Variación menor a 5% con respecto a la determinación de 8 hrs.).

El tiempo de protrombina no sufrió variaciones en ninguno de los 3 grupos tras la administración de nandroparina. (Tabla 2)

El tiempo parcial de tromboplastina fue similar en los 3 grupos (Tabla 5,) presentando un discreto alargamiento en las determinaciones de 4 y 8 hrs., (3 segundos para el primer grupo, 4 segundos para el grupo 2 y 5 segundos para el grupo 3), disminuyendo 2-3 segundos en promedio en las determinaciones de 12 hrs. y 24 hr.

El tiempo de trombina presentó también un discreto alargamiento en las determinaciones de 2, 4 y 8 hrs con respecto a las

determinaciones basales. (2.5 segundos en grupo 1, 2.8 en grupo 2 y 3 segundos en grupo 3)

No se presentaron complicaciones en ningún paciente incluidos en el protocolo.

El recuento plaquetario a los 8 días de haber iniciado la terapia anticoagulante, se reporto en rangos normales en todos los pacientes.

# Tabla 2

## Actividad TP

Nandroparina TP									
	pegula	basal	30min	60min	2hrs	4hrs	8hrs	12 hrs	24hrs
Nandroparina 50 U/Kg/12hrs									
1	248450	15.3	15.5	15.8	15.7			15	14.6
2	254620	14.8	15.1	15.3	15.6	15.7	17	17.1	16.1
3	257376	16.6	16.6	16.7	16.4	15.9	16.6	17	16.1
4	259115	14.5	14.4		14.2	14.4	14.5	14.5	14.2
5	261746	15.6	15.5	15.3	16.2	15.7	16	15.3	14.8
6	262165	14.3	14.7	14.9	14.7	14.8	16.5	16.8	16.3
7	262784	16.9	16.6	17.3	16.8	16.7	16.6	14.1	14.6
8	262787	14.5	14.4	14.9	14.6		15.1		15.1
9	262936	17.8	17.8	16.6	17.1			16.9	
10	253731	15.6	15.8	16.4	16	15.8	15.8	16.2	16.2
	Promedio	15.8	15.8	15.85	15.7	15.55	16.00	15.8	15.22
Nandroparina 75 U/kg/12hrs									
11	262742	19.6	19.4	20.7	20.9	20.2	19.5	19.1	19.2
12	263010	15.4	16.2	15.9	15.8	15.8	15.4	16.4	15
13	263112	14.4	14.4	14.2	14	14.3	14.2	14.2	14
14	263230	16.4	16.4	16.2	16.5	15.9	16.2	16.5	16
15	213404	14.6	14.8	14.5	15.2	17	15.2	14.9	15
16	256241	14.8	15.2	15.2	14.9	15.5	15	14.8	15.2
17	263015	15.5	15.5	15.5	16.1	16.1	15.5	15.2	15.5
18	261860	16.2	16	16.4	15.1	16	15.7	15.5	15.3
19	261313	15.8	16.1	16.3	15.8	15.8	15.4	14.9	16
20	257910	14.1	15.1	15.9	15	17	15.4	15.2	15.2
	Promedio	15.63	15.91	16.08	15.92	16.38	15.75	15.67	15.64
Nandroparina 100U/kg/12hrs									
21	201327	18.2	17.5	17.2	17.5	17.5	17	17.1	16.9
22	227512	15.3	15.5	15.3	15.8	15.8	15.6	15.5	15.5
23	263086	15.9	15.7	15.5	15.7	14.9	15.6	15.4	15.3
24	201317	15.3	15.8	15.8	15.3	16	15.3	15.4	14.9
25	256012	15.2	15.3	15.5	15.8	15.1	15.3	15.6	15.2
	Promedio	15.98	15.96	15.85	16.02	15.86	15.76	15.8	15.58
	Testigo	14.55	14.55	14.55	14.54	14.54	14.75	14.75	14.75

**Tabla 3**  
**Actividad anti Xa**

Nandroparina Xa									
cedula	basal	30min	60min	2hrs	4hrs	6hrs	12 hrs	24hrs	
Nandroparina 50U/kg/12hrs									
1	248450	0	0.03	0.11	0.19	0.28	0.16	0.04	0.09
2	254620	0	0	0	0.08	0.21	0.2	0.31	0.24
3	257376	0	0	0.05	0.08	0.21	0.21	0.23	0.28
4	259115	0	0.05		0.13	0.18	0.16	0.14	
5	261746	0	0.05	0.09	0.11	0.2	0.19	0.1	0.13
6	262165	0	0.07	0.13	0.18	0.23	0.17		
7	262782	0	0.19	0.2	0.33	0.35	0.29	0.27	0.24
8	262784	0	0	0	0.04	0.19	0.17		
9	262936	0	0	0	0	0.09	0.09		
10	253731	0	0.04	0.06	0.17	0.12	0.2	0.2	0.19
Promedio:	0	0.04	0.07	0.126	0.285	0.182	0.181	0.198	
Fraxiparine 75U/kg/12hrs									
11	263010	0	0	0	0.02	0.15	0.13	0.12	0.17
12	263112	0	0.09	0.13	0.2	0.26	0.22	0	0
13	262742	0	0.08	0.1	0.28	0.3	0.25	0.18	0.22
14	263230	0	0	0	0.1	0.24	0.21	0.18	0.35
15	213404	0	0	0.06	0.11	0.24	0.21	0.18	0.22
16	256241	0	0	0	0.31	0.32	0.13	0.11	0.03
17	263015	0	0	0	0.13	0.16	0.07	0	0
18	261860	0	0.03	0.03	0.15	0.25	0.2	0.12	0.15
19	261313	0	0.02	0.03	0.18	0.28	0.19	0.13	0.18
20	257910	0	0	0.02	0.12	0.25	0.15	0.1	0.18
Promedio:	0	0.02833	0.04833	0.17	0.25167	0.19167	0.12653	0.168	
Fraxiparine 100U/kg/12hrs									
21	201327	0	0	0.04	0.16	0.42	0.38	0.39	0.28
22	227512	0	0.1	0.02	0.19	0.33	0.31	0.28	0.3
23	263086	0	0.1	0.07	0.18	0.4	0.41	0.25	0.2
24	201317	0	0	0.06	0.17	0.38	0.31	0.28	0.21
25	256012	0	0.12	0.09	0.16	0.45	0.35	0.3	0.15
Promedio:	0	0.064	0.086	0.172	0.396	0.362	0.3	0.285	

# Tabla 4:

## Actividad TT

	cedula	basal	30min	60min	2hrs	4hrs	8hrs	12hrs	24hrs
			Nandroparina 50U/Kg/12hrs						
1	248450	14.7	16.7	20.5	18.2	20.5	18.7	15.3	18.7
2	254620	17.6	17.1	17.2	19.3	18.2	16.9	16.9	16.8
3	257376	18.1	17.5	17.24	18	19.1	19.1	18	18
4	259115	14.6	16		15.3	14.9	15.8	15.3	
5	261746	13.6	13	17.4	17.8	17.6	15	14.5	17.3
6	262165	16.7	16.3	16.7	18	15.2	16.7		16.6
7	262784	17.7	16.8	14.1		20.6	14.7	21.7	18.9
8	262787	14.7	16.7	20.5	18.2	20.5	18.7	15.3	18.7
9	262936	18.9	16.1	17.8	21.4	15.7	18.3	16.6	
10	253731	16.2	15.9	16.3	17	17.3	20	17	19
	Promedio	16.26	16.24	17.68	18.24	18.3	17.2	16.7	17.65
			Nandroparina 75U/Kg/12hrs						
11	263010	23	21.6	22.7	26.2	24.3	28.5	23.1	17.6
12	263112	20.3	18.7	17.2	17.9	21.8	20.6	19.8	18.1
13	262742	19.4	18.2	18.3	18.5	23.2	21.4	18.1	17.8
14	263230	18.1	19.2	16.4	21	20.1	27.1	19.3	15.3
15	213404	17.9	22	19.6	17.9	22.6	20	18.6	19.6
16	256241	22	21.2	22.2	21	24.2	21.3	20.2	21.2
17	263015	21.1	20.2	19.8	26.2	22.8	29	25.3	20.1
18	261860	19.3	18.3	19.6	16	21.3	25.2	23.2	17
19	261313	21	19.2	19.9	16.9	24.2	21.2	21.2	15.3
20	257910	20.1	22	21	20	20.2	20.2	20.5	16.8
	Promedio	20.9	19.5	19.4	20.8667	23.1	23.5	20.3333	17.8333
			Nandroparina 100U/Kg/12hrs						
21	201327	22.1	21.3	22.2	24	24.6	22	19.8	20.1
22	227512	19.3	25.6	20.4	21.2	23.7	22.2	18.7	18.3
23	263086	19.8	20.2	23	20.1	23.8	19.4	22	15.6
24	201317	20.3	17	21.2	19.3	24.9	26	24.5	24
25	256012	20.5	19.1	18	25.1	22.2	20.3	20.3	21
	Promedio	20.4	20.64	20.95	21.94	23.64	21.98	21.05	19.8

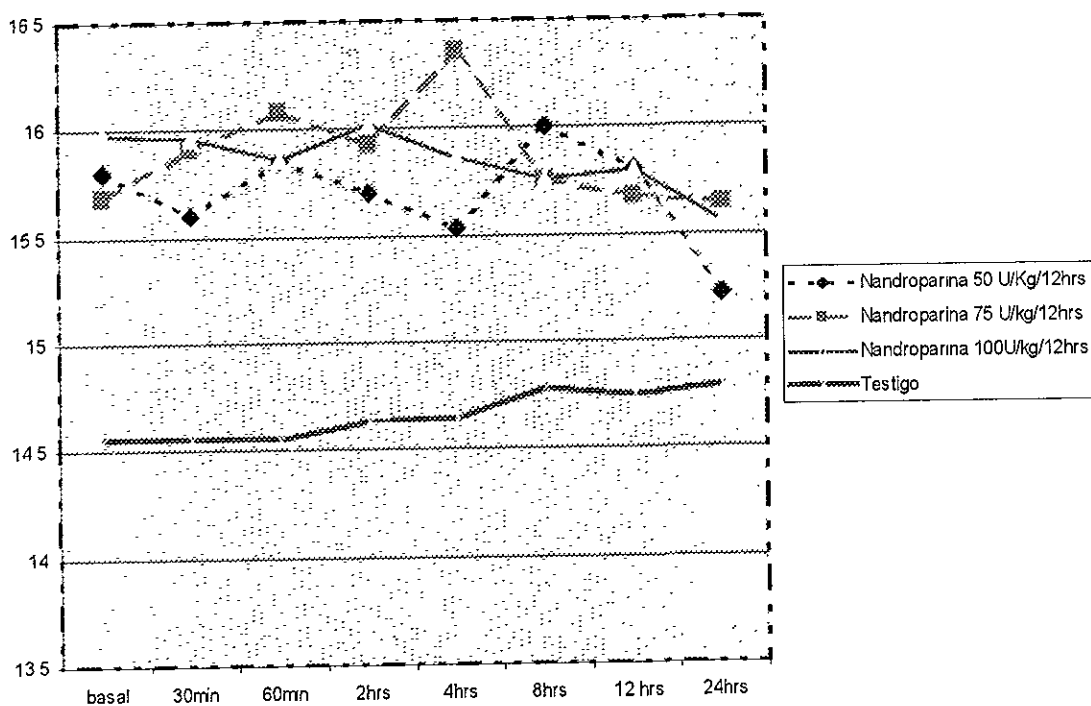
# Tabla 5

## Actividad TTP

Fraxiparina TTP								
Coleta	Dose	30min	60min	2hrs	4hrs	8hrs	12hrs	24hrs
Fraxiparina 50U/kg/12hrs								
1	248445	25.2	26.5	27.2	27.5		24.6	25
2	254620	32	33.2	31.2	34.1	35.8	33.2	34.1
3	257376	32.2	32.4	32.9	29.4	34.4	40.4	35.3
4	259115	31	27.9		29.2	32.1	31.7	32
5	261746	30.5	31.6	29.6	30.6	30.9	32.1	24.1
6	262165	32.1	34.9	31	34.3	37.2	36.1	40.4
7	262784	31.2	29.2	31.7	33.2	36.4	31.3	29.5
8	262787	30	24.4	34.3	35.2		33.6	31.4
9	262936	28.6	27.2	28	30.1		32.7	
10	253731	30.2	29.5	31	30.4	32	33	30.9
Promedio		30.31	29.7	30.73	31.6	34.46	36.05	31.64
Fraxiparina 75U/kg/12hrs								
11	262742	33.3	31.2	34.2	40	39.5	37.7	36.9
12	263010	33.1	33.9	32.9	35.3	35.9	28.3	34.4
13	263112	35.5	34.2	32.3	35.7	37.1	40	31.6
14	263230	35.3	35.3	34.2	35.3	36	33.6	33.3
15	213404	35.5	35.3	33.2	33.2	35	35.5	35.2
16	256241	33.3	33.2	34	36	35.8	35	31.3
17	263015	33.2	34.2	34	33.2	36.2	33	40
18	261860	35.4	36	32	38	33.3	34	33.1
19	261313	30.3	31.3	33	35	33.5	32.2	36
20	257910	32.2	33	31	38.5	39	33.9	35
Promedio		33.947	33.7	33.133	37	37.5	35.333	36.1
Fraxiparina 100U/kg/12hrs								
21	201327	30.2	30.5	33.5	36	38.2	37.6	36.2
22	227512	35.2	34.9	33.2	35	40	39.8	36.9
23	263086	33.3	33.9	34.1	35.8	38.1	38	35.3
24	201317	33.3	35.2	34	34	39.2	36.3	35
25	256012	35.2	36	32.6	35	36.9	36	34.5
Promedio		33.44	34.1	33.48	35.16	38.48	37.54	35.58
Testigo		30.83	30.85	30.85	30.79	30.79	31.25	31.29

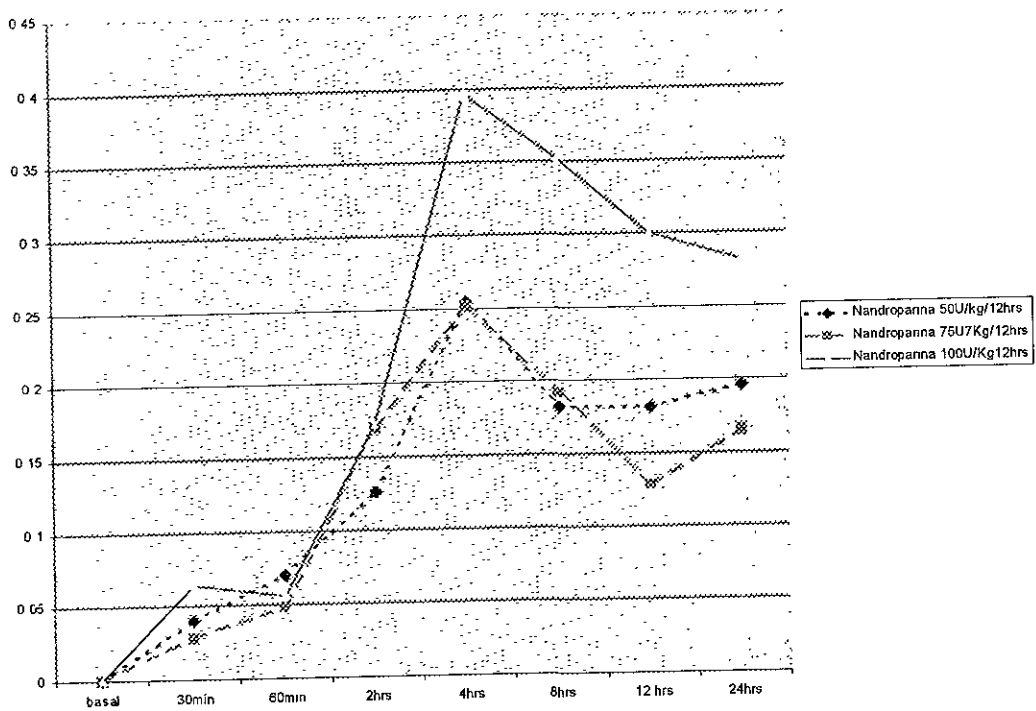
# Gráfica 1:

## Curva de actividad TP



# Gráfica 2:

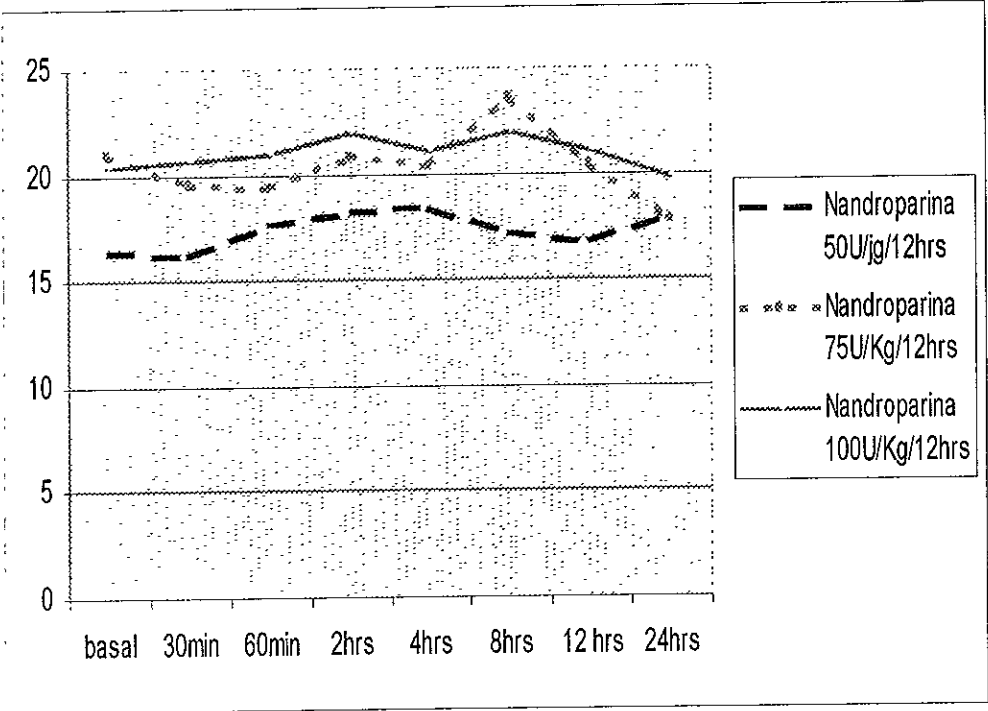
## Actividad anti Xa



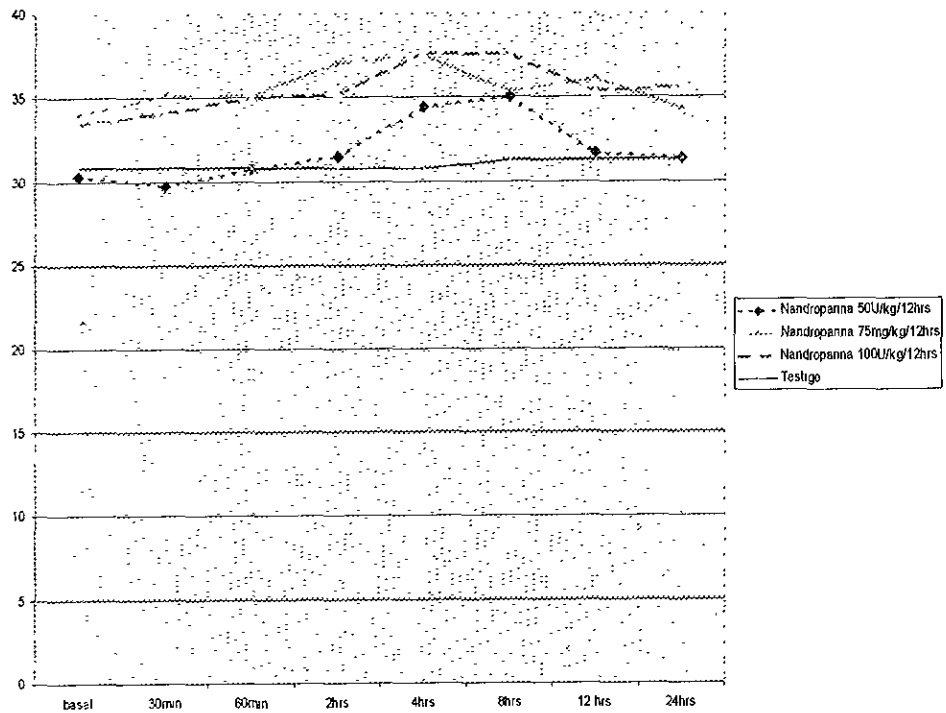


# Gráfica 3:

## Curva de actividad TT



Gráfica 4:  
Curva de actividad TTP



## 10.-CONCLUSIONES

- 1.-La dosis de nandroparina debe individualizarse en cada paciente, calcularse siempre en base a peso corporal.
- 2.-Dosis menores de 80U/kg/c12hrs no alcanza niveles óptimos de anticoagulación para pacientes valvulares.
- 3.-Dosis de 100 U/kg/c12 hrs. obtiene nivel optimo de anticoagulación a las 4 hrs. y se mantiene en rangos terapéuticos durante las 24 hrs..
- 4.-No se observaron complicaciones en relación a el empleo de heparina de bajo peso molecular con las dosis empleadas en el protocolo.
- 5.-No se reportaron alteraciones en recuento plaquetario a los 8 días de haber iniciado el tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

## 11.-BIBLIOGRAFIA

- 1.-Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992;67:639-43.
- 2.-Van Ryn-Mckenna J, Cai L, Ofosu FA, Hirsh J. Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 1990;63:271-274 .
- 3.-Chong BH, Ismail F, Cade J, Gallus AS, Gordon S. Heparin induced thrombocytopenia: Studies With a new low molecular Weight.
- 4.-Walket TE, Levine MN, Hirsh. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated.
- 5.-Melissari E, Parker CJ, Wilson NV. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;68:652-56.
- 6).-Graham F, Pineo, Russell D. Hull: Current concepts of thrombosis: Prevalent trends for diagnosis and management. *Medical clinics of North America*, vol82, No 3, mayo1998, PP 587-599.
- 7.- The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11A trial investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A.J. *Am. Coll Cardiol* 1997;29:1474-82.
- 8.-Kay R, Wong KS, Yu YL, Et al. Low-molecular weight heparin for de treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1583-93.
- 9.-Amiral J, Bridey F, Wolf M, Et al. Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995;73:21-8.
- 10.-Messmore HL, Kundur R, Wehrmacher W. Anticoagulant Therapy of pregnant patient with prosthetic heart valves: rationale for clinical trial of low molecular weight heparin. *Clin App Thromb Hemost* 1999 Apr; 5(2):73-7

11.-Montalescot, Gilles, Polle, Valerie Pharm, Collet, Jean P.; Low molecular weight heparin after mechanical Heart Valve replacement; *Circulation*, Vol 10(10), 14March 2000, pp1083-1086.

12.-Hirsh, Jack, Chair, Warkentin, Theodore E.; Heparin and low molecular weight heparin: Mechanism of action, Pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* Vol 114(5)supplement, Nov 1998, PP4898-5108.

13.-Alexander G. Turppie; The emerging role of low molecular weight heparins in cardiology practice. *American Heart Journal*; Vol 135, N6, June 1998

14.-Weitz, Jeffrey I. Drug therapy: low-molecular-weight heparins; *The New England Journal of Medicine*; vol 337,(10), sep1997, pp688-698.

15.-Low molecular weight heparin for prosthetic heart valves: Treatment failure; Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J. *Ann Thorac Surg* 2000, Jan;69(1):264-5; discussion 265-6.

16.-Elkayam U.; Pregnancy through a prosthetic heart valve; *J. Am Coll Cardiol* 1999 may;33(6)1642-5