

11205
11

**PROYECTO DE TESIS PARA LA TITULACIÓN EN
CARDIOLOGÍA**



TÍTULO:

**COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE HEPARINA DE
BAJO PESO MOLECULAR EN EL PACIENTE CON
CARDIOPATÍA REUMÁTICA SOMETIDO A SUSTITUCIÓN
VALVULAR PROTÉSICA ANTES DE ALCANZAR NIVELES
ÓPTIMOS DE ANTICOAGULANTE ORAL.**

Alumno:

Guillermo Chiw Ferrándiz

Tutor:

Dr. Jorge Eduardo Cossío Aranda

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Sede:

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

2003

A



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.



Dr. Fause Attie Cury.
Director General.

Dr. Fernando Guadalajara Boo.
Director de Enseñanza Médica.



Dr. Jorge Eduardo Cossío Aranda.
Médico Adscrito al 7° piso.

Dr. Guillermo Chiv Ferrándiz.
Médico Residente de 3er año.

Guillermo Chiv Ferrándiz
MÉDICO RESIDENTE DE 3er AÑO
MEDICINA
IGNACIO CHAVEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo "reacción"
NOMBRE: Guillermo Chiv Ferrándiz

FECHA: 19/10/03
FIRMA: *Guillermo Chiv Ferrándiz*

B

Agradecimientos:

A Dios por su grandeza infinita....

A Lilia, mi esposa, por su infinita entrega....

A Oscar Guillermo mi adorable hijo.....

*A mis Padres y hermanos, aunque lejos, muy
cerca...*

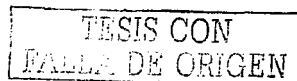
*Al Dr. Jorge Eduardo Cossío Aranda, por su leal
apoyo....*

Al Dr. Fernando Guadalajara por su confianza....

A todos los pacientes, que de ellos aprendí

A mis compañeros, por su comprensión....

Guillermo Chiw Ferrándiz



Índice

1. Definiciones operacionales	1
2. Marco teórico	2
3. Planteamiento del problema	4
4. Justificación	5
5. Hipótesis	6
6. Objetivo	7
7. Material y métodos	8
8. Análisis estadístico	10
9. Resultados	11
10. Conclusiones	14
11. Discusión	15
12. Tabla 1	17
13. Tabla 2	18
14. Curva de complicaciones	19
15. Bibliografía	20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEFINICIONES OPERACIONALES.

- o **Sangrado:** Se define como cualquier evento único o combinado de tipo vascular cerebral hemorrágico, hemotórax, hemopericardio con alteración del estado hemodinámico y/o reintervención quirúrgica por sangrado durante la administración de heparina convencional o de heparinas de bajo peso molecular.
- o **Trombosis:** Se define como cualquier evento único o combinado de embolia periférica, embolia coronaria, trombosis valvular durante la administración de heparina convencional o de heparinas de bajo peso molecular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEÓRICO

La fiebre reumática se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica por una infección faríngea estreptocócica¹. El corazón puede verse afectado desde el endocardio hasta el pericardio, dañando las válvulas por su continuidad con el endocardio y esto puede generar un gran compromiso hemodinámico que requieran de su sustitución por prótesis que pueden ser biológicas o mecánicas. Estas últimas tienen mayor riesgo de producir eventos embólicos y los pacientes que las portan siempre deben recibir fármacos anticoagulantes como una medida preventiva.

El riesgo de eventos embólicos se incrementa particularmente en el periodo postoperatorio cuando aún no se tiene efecto del anticoagulante oral y mas aún si el enfermo es portador de arritmias como la fibrilación atrial. Es en este periodo cuando se ha utilizado la heparina convencional con diversos esquemas por vía intravenosa o subcutánea como medida preventiva de embolias antes de que los anticoagulantes orales como es el caso de los cumarínicos, produzcan un efecto anticoagulante con niveles óptimos del tiempo de protrombina.

En las últimas dos décadas, se ha comprobado que las heparinas de bajo peso molecular tienen mayor eficacia y efectividad en la prevención y tratamiento de trombosis y embolia venosa²⁻⁴, angina inestable⁵⁻⁷ y evento vascular cerebral trombótico⁸, así como menor incidencia de osteoporosis o trombocitopenia. La acción de estas se establece en los cambios en la conformación de la antitrombina, acelerando su interacción con la trombina y el factor X activado y liberando un inhibidor de la vía del factor tisular del endotelio^{2,9}. La neutralización con sulfato de protamina es parcial¹⁰, sin embargo, debido a su mayor biodisponibilidad (unión reducida a las proteínas plasmáticas y al endotelio), vida media y depuración

independiente de la dosis, hacen que estas heparinas tengan una respuesta anticoagulante más predecible, con menor inhibición de la función plaquetaria, y sin incrementar la permeabilidad microvascular¹¹. La experiencia con heparina de bajo peso molecular en cambios valvulares ha sido escasa¹²⁻¹⁵. Montalescot et al, estudiaron pacientes con cambio valvular mecánico, observando una anticoagulación más rápida con la heparina de bajo peso molecular que con la convencional (87% al 2º día del tratamiento vs 9% que obtuvieron un TTPa adecuado). con eficacia y seguridad similar¹². Aún no se ha estudiado su uso en el paciente reumático; y en el periodo postoperatorio debido a la farmacocinética y ventajas biológicas, debido a la asociación con inflamación severa y alteraciones plaquetarias y de la coagulación relacionadas a la bomba extracorpórea, obtiene mejor anticoagulación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Tienen menos complicaciones las heparinas de bajo peso molecular que la heparina no fraccionada, en el paciente reumático sometido a sustitución valvular durante el postoperatorio inmediato?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

No existen datos al momento sobre la utilización de heparinas de bajo peso molecular en el postoperatorio inmediato del paciente reumático que es llevado a sustitución valvular, y debido a que éstas han mostrado adecuada seguridad y eficacia en otras patologías como la angina inestable, trombosis venosa profunda, en prótesis mecánicas durante el embarazo, además de que se ha utilizado de manera empírica, consideramos revisar la experiencia del uso de éstas heparinas en nuestro Instituto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS:

Las heparinas de bajo peso molecular tienen menor frecuencia de complicaciones asociadas al uso de este fármaco que las heparinas no fraccionadas o convencionales en el postoperatorio inmediato del paciente con cardiopatía reumática sometido a sustitución valvular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO:

Identificar las complicaciones asociadas al uso de la heparina de bajo peso molecular en comparación con la heparina no fraccionada o convencional en pacientes con cardiopatía reumática sometidos a sustitución valvular, durante el postoperatorio inmediato.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrolectivo, comparativo, observacional y transversal.

Del 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2002 se revisaron los expedientes de 305 pacientes que fueron llevados a sustitución valvular única o múltiple en el Instituto Nacional de Cardiología.

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con cardiopatía reumática y que fueron sometidos a sustitución valvular única o múltiple.

Se excluyeron los que no recibieron heparina, o que recibieron heparina convencional en infusión, y todos aquellos que presentaron sangrados o embolias antes del uso de las heparinas.

Sólo 148 de los expedientes revisados tenían diagnóstico de cardiopatía reumática, y en éstos se revisó el seguimiento clínico desde el momento quirúrgico hasta su alta hospitalaria.

En todos los pacientes se realizó esternotomía media, se utilizó bomba de circulación extracorpórea, pinzamiento aórtico, y heparina no fraccionada en el circuito de circulación extracorpórea, hasta que se obtenía un tiempo de coagulación activada de 450 segundos. Posterior a la cirugía, se revirtió la anticoagulación con sulfato de protamina.

Se formaron dos grupos. En un primer grupo se utilizó heparina convencional a dosis de 70u/kg/dosis 3 veces al día, previo a la iniciación del sintrom. En el segundo grupo se les administró heparina de bajo peso molecular tanto nandoparina (a dosis de 0.1mu/kg/dosis 2 veces al día) como enoxaparina (a dosis de 1mg/kg/dosis 2 veces al día). A los pacientes de ambos grupos se les inició acenocumarina vía oral

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

el mismo día que se inició la heparina, hasta lograr obtener un INR óptimo para cada paciente.

En el seguimiento hospitalario se registraron los siguientes eventos: Muerte asociada o no al uso de heparinas, embolias periféricas, eventos cerebrovasculares hemorrágicos o embólicos, trombosis protésica o eventos hemorrágicos que requirieran transfusión sanguínea o reintervención quirúrgica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos continuos se expresaron como media \pm DE. Las variables continuas se analizaron con t de student. Las comparaciones de las variables categóricas se realizaron con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher si el número de una casilla era menor a 5. Para el análisis de los eventos o complicaciones asociadas a ambos fármacos se utilizó tabla de sobrevivida de Kaplan Meier con intervalos de confianza al 95%. Todos los eventos fueron calculados utilizando la aproximación normal de la distribución binomial y la $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa en todas las comparaciones. Todos los datos fueron comparados con un sistema de paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS 10.0).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

Se excluyeron 20 pacientes, seis fallecieron en el quirófano, 7 fallecieron al momento de llegar a la terapia posquirúrgica, 4 pacientes recibieron heparina en infusión y 3 pacientes con válvulas biológicas no recibieron heparina. De éstos últimos, uno presentó un evento de embolia coronaria y otro falleció por sepsis antes del inicio de la heparina, el último no presentó ningún evento adverso.

De los 128 pacientes que se incluyeron en el estudio, la edad promedio fue de 47.3 ± 12.4 años. Cincuenta y siete (44.5%) fueron hombres. Los factores de riesgo para eventos finales previos a la cirugía se muestran en la tabla 1. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo, presencia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, secuelas de evento vascular cerebral, cardiopatía isquémica, cirrosis cardíaca, neumopatía obstructiva crónica, arritmia completa por fibrilación auricular, disfunción sistólica, dilatación auricular y de ventrículo izquierdo y presencia de trombos intracavitarios.

Se sustituyeron 177 válvulas, sin encontrar diferencia significativa en cuanto al tipo de éstas en ambos grupos ($p=NS$), las cuales se muestran en la tabla 2. En general, los días de administración de la heparina fueron en promedio de 5.69 ± 4.3 y de la cirugía al alta 12.53 ± 7.02 días. Los pacientes que recibieron de manera prolongada ambos tipos de heparinas, se debieron a diversas causas, entre ellas algunas no fueron bien determinadas en 4 pacientes (3.12%), retardo en la anticoagulación oral óptima en 13 pacientes (10.15%), uno en espera de colocación de marcapaso definitivo (0.78%), a 3 se les comprobó infección (2.34%), a 4 se les encontró retardo en el inicio de la acenocumarina (3.12%), uno de ellos por referirse infección de vías respiratorias bajas y otro en espera de colocación de marcapaso

definitivo y en 2 no se refiere la causa. No hubo muertes relacionadas a la aplicación de ambos medicamentos.

En el grupo de heparina convencional ($n= 57, 44.5\%$), 26 de ellos (45.61%) eran hombres, un paciente (1.41%) fue sometido a revascularización coronaria y 2 (2.82%) a revisión y empaquetamiento por sangrado. Los días de administración de heparina fueron en promedio 4.75 ± 3.18 , y de la cirugía al alta del hospital 12.15 ± 6.29 días.

En el grupo con heparina de bajo peso molecular ($n= 71, 55.5\%$), 31 (43.66%) eran hombres, a 44 (61.97%) se les administró nandroparina cálcica y al resto enoxaparina, a ninguno de ellos se le realizó revascularización coronaria, y a 3 (5.26%) se les realizó revisión por sangrado que requirió empaquetamiento. Los días de administración de la heparina fueron en promedio de 6.45 ± 4.92 , y de la cirugía al alta de 12.81 ± 7.58 días.

Seguimiento y eventos finales

Durante la hospitalización, dos pacientes requirieron de marcapaso definitivo, uno de ellos por ritmo nodal persistente en el grupo de heparina convencional y otro por síndrome de taquicardia bradicardia en el grupo de heparinas de bajo peso molecular, lo que incrementó los días de estancia hospitalaria a 28 y 27 días respectivamente.

En el grupo de heparina convencional, tres pacientes presentaron sepsis, uno por *S aureus* en hemocultivos que falleció al día 21 posterior a la cirugía; a otro se le aisló *Enterobacter cloacae* en secreción bronquial, resolviéndose satisfactoriamente. Otro paciente murió a causa de sepsis y falla orgánica múltiple en el día 15 posterior a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la cirugía, la heparina se inició el día 6, y para entonces ya se encontraba en estado séptico.

En el grupo de heparinas de bajo peso molecular a 3 pacientes se les encontró con sepsis, un paciente con triple cambio valvular presentó endocarditis temprana, que requirió nuevamente recambio valvular triple. A otro se aisló *Morganella morganii* en la secreción bronquial previo al inicio de la heparina, y falleció por sepsis. Un paciente con endocarditis previa a la cirugía, falleció por sepsis, sin mostrar mejoría en la terapia posquirúrgica, iniciando la heparina el día 22, falleció al día 28 posterior a la cirugía.

Los eventos finales, fueron en el grupo de heparina convencional 1 caso (1.41%) de embolia a miembro pélvico izquierdo y 1 (1.41%) de hemopericardio que requirió reintervención quirúrgica. En el 2º grupo no se registraron eventos hemorrágicos, trombóticos o embólicos.

En la figura 1, observamos mediante curva de Kaplan Meier que todos los pacientes que fueron tratados con heparinas de bajo peso molecular, estuvieron libres de complicaciones a los 25 días, los del grupo de heparina convencional se encontraron libres de eventos en el 93% de los casos a los 16 días. La diferencia no fue significativa entre ambos grupos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES:

Las complicaciones por el uso de heparinas son bajas y la heparina de bajo peso molecular parece ser tan segura como la heparina convencional en el paciente reumático que es llevado a cirugía de reemplazo valvular cuando aún no se inicia la anticoagulación oral ni se han obtenido niveles adecuados de INR.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN:

La enfermedad co mórbida más frecuente en ésta serie de pacientes fueron las secuelas de eventos vasculares cerebrales y se debe a la alta prevalencia de fibrilación auricular principalmente por la dilatación atrial. Esto corrobora la necesidad de la anticoagulación oral profiláctica en estos pacientes. Otras enfermedades como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia o coronariopatía, son poco frecuentes, debido a que la mayoría de los pacientes se encuentran en edades jóvenes, en donde la presencia de éstas enfermedades son poco frecuentes. Éstos enfermos portadores de válvulas mecánicas generalmente necesitan tomar anticoagulante a largo plazo; y en algún momento, pueden requerir de suspensión de éstos fármacos por requerir de procedimientos como cirugías, extracciones dentales o embarazos que incrementarían el riesgo de sangrado. Debido al riesgo de trombosis en ellos, el uso de heparina que tiene menos vida media ha probado que es útil, eficaz y segura. La experiencia del uso de heparina de bajo peso molecular durante éste lapso ha sido escasa, y se ha estudiado principalmente en la mujer durante el embarazo^{16, 17}, por el riesgo elevado de mutagénesis en el feto con los cumarínicos, principalmente en el primer trimestre.

Se debe de valorar la relación costo beneficio de ambas heparinas, ya que la heparina de bajo peso molecular, es por mucho, superior en precio en comparación con la heparina convencional.

En esta experiencia publicada, se puede observar que las heparinas de bajo peso molecular son tan seguras como la heparina convencional. Sin embargo el estudio tiene diversas limitaciones al no constituir un ensayo clínico, sin embargo, aporta una observación que consideramos debe ser tomada en cuenta, ambas

heparinas tienen baja prevalencia de complicaciones asociadas en enfermos con alto riesgo de trombosis, ya que muchos de ellos, no solamente portan una prótesis mecánica, sino también arritmias como fibrilación auricular, trombos intracavitarios, disfunción sistólica, y dilatación de cavidades cardíacas. Sin duda es necesario un ensayo clínico controlado, bien diseñado, que avale mejor nuestros resultados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Comparación de factores de riesgo para desarrollar complicaciones hemorrágicas o trombóticas en ambos grupos.

	HBPM n=71	HC N=57	p
Género masculino	31 (43.66%)	26 (45.61%)	NS
Diabetes mellitus tipo 2	3 (4.23%)	2 (3.51%)	NS
Hipertensión arterial sistémica	2 (2.82%)	3 (5.26%)	NS
Dislipidemia	1 (1.41%)	1 (1.75%)	NS
Secuelas de evento vascular cerebral	8 (11.27%)	2 (3.51%)	NS
Lesiones coronarias	1 (1.41%)	1 (1.75%)	NS
Cirrosis cardiaca	1 (1.41%)	1 (1.75%)	NS
Neumopatía obstructiva crónica	1 (1.41%)	1 (1.75%)	NS
Fibrilación auricular	40 (56.33%)	37 (64.91%)	NS
Disfunción sistólica (FEVI <50%)	5 (7.04%)	7 (12.28%)	NS
Dilatación auricular izquierda (≥ 40 mm)	65 (91.55%)	53 (92.98%)	NS
Dilatación ventricular izquierda (≥ 50 mm)	29 (40.84%)	29 (50.88%)	NS
Trombos intracavitarios	7 (9.86%)	3 (5.26%)	NS

Abreviaturas: HBPM: heparinas de bajo peso molecular, HC: Heparina convencional, FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, mm: milímetros, p<0.05.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

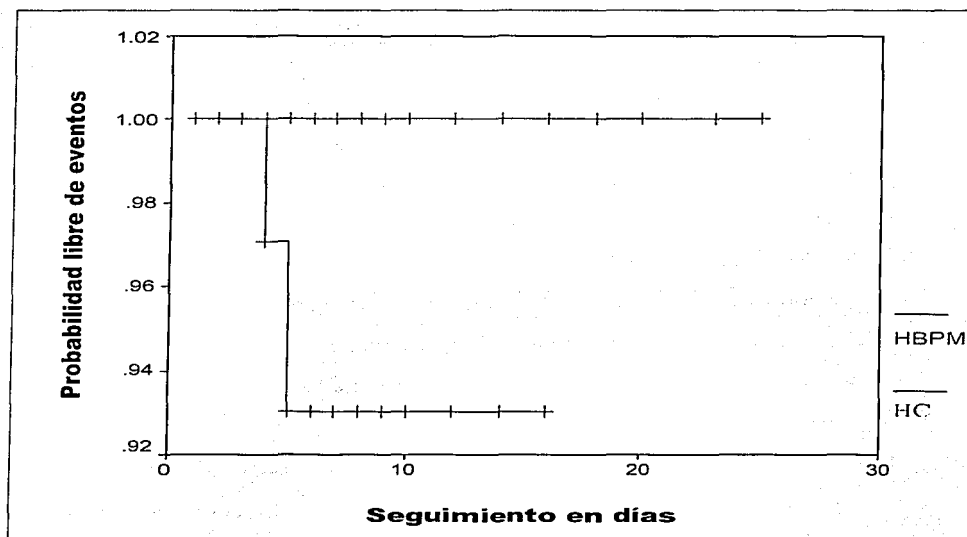
Tabla 2. Localización y tipo de válvula sustituida en ambos grupos.

	HBPM n=71	HC n=57	<i>p</i>
Sustitución de válvula aórtica	27 (38.03%)	18 (31.58%)	NS
Sustitución de válvula mitral	53 (74.65%)	46 (80.70%)	NS
Sustitución de válvula tricuspídea	20 (28.17%)	13 (22.81%)	NS
Válvula aórtica mecánica	21 (29.58%)	16 (28.07%)	NS
Válvula mitral mecánica	50 (70.42%)	41 (71.93%)	NS
Válvula tricuspídea mecánica	5 (7.04%)	5 (8.77%)	NS
Válvula de 1 disco aórtica	0 (0%)	1 (1.75%)	NS
Válvula de 2 discos aórtica	21 (29.58%)	15 (26.32%)	NS
Válvula de 1 disco mitral	1 (1.41%)	1 (1.75%)	NS
Válvula de 2 discos mitral	49 (69.01%)	40 (70.18%)	NS
Válvula de 2 discos tricuspídea	5 (7.04%)	5 (8.77%)	NS

Abreviaturas: HBPM: heparinas de bajo peso molecular, HC: Heparina convencional, $p < 0.05$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1. Curva de probabilidad libre de complicaciones asociadas a cada heparina (Kaplan Meier)



Abreviaturas: HBPM: heparinas de bajo peso molecular, HC: Heparina convencional.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria. 1992 update. Special Writing Group Of The Comité on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 1992;268: 2069-2073.
2. Jeffrey I. Weitz. Low Molecular Weight heparins. N Eng J Med 97: 337:688-98
3. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. Lancet 1992;340:152-6.
4. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. BMJ 1994;309:299-304.
5. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. Lancet 1996;347:5161-8
6. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:447-52
7. The TIMI 11A Trial Investigators. Dose ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMA 11A. J Am Coll Cardiol. 1997;29:1474-1482.
8. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1588-93

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. Sandset PM, Abildgaard U, Larsen ML. Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res* 1988;50:803-13
10. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin): an experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994; 5:795-803
11. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995;74:90-3
12. Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, Thomas D. Low Molecular Weight heparin after mechanical Heart Valve replacement. *Circ* 2000;101:1083-1086
13. Lee LH, Liauw PCY, Ng ASH. Low Molecular Weight heparin for thromboprophylaxis during pregnancy in 2 patients with mechanical mitral valve replacement. *Thromb Haemost*. 1996;76:628-630.
14. Harenberg J, Hule G, Piazzolo L, Giese C, Heene. **DISLIPIDEMIA**. Long term anticoagulation of outpatients with adverse events to oral anticoagulants using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23:167-172.
15. O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J*. 1994;150:1083-90
16. Born D, Martínez EE, Almeida PAM, et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: the effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J* 1992; 124:413-7.
17. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, et al. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996;
27:1698-703.