



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTU DIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

“IGNACIO CHAVEZ”

Comparación de heparina no fraccionada con heparina de bajo peso molecular en pacientes post quirúrgicos de reemplazo valvular que hicieron derrame pericárdico hemático y requirieron ventana pericárdica

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN

LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA

PRESENTA

DR. ANIBAL ENRIQUE BADEL RODRIGUEZ

Asesor. Dr. Eduardo Rafael Bucio Reta

**Médico adscrito a la terapia intensiva posquirúrgica
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”**

México, DF. Agosto, 2011



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. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

Asesor de Tesis:
Dr. Eduardo Rafael Bucio Reta
Médico adscrito a la Terapia Intensiva Posquirúrgica
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”



Tabla de contenido

INTRODUCCION	4
CAPITULO 1: MARCO TEORICO	5
1.1 ANTECEDENTES	5
1.2 HEPARINA NO FRACCIONADA Y HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.....	8
1.3 ANTICOAGULANTES ORALES (ACO).....	9
1.4 ENFERMEDAD VALVULAR PROTÉSICA	10
1.4.1 VÁLVULAS MECÁNICAS.....	10
1.4.2 VÁLVULAS BIOLÓGICAS.....	11
1.5 DERRAME PERICÁRDICO.....	11
1.6 TAPONAMIENTO CARDIACO	12
1.7 VENTANA PERICÁRDICA.....	13
CAPITULO 2: PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO.....	15
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	15
2.2 OBJETIVOS.....	15
2.3 HIPOTESIS	15
2.3.1 HIPOTESIS NULA	15
2.3.2 HIPOTESIS ALTERNA.....	16
2.4 JUSTIFICACION	16
2.5 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
2.6 MATERIAL Y METODOS.....	17
2.7 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	18
2.7.1 CRITERIOS DE INCLUSION	18
2.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSION	18
3. ANALISIS ESTADISTICO	19
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSION.....	24
6. CONCLUSIONES	26
7. REFERENCIAS.....	27



INTRODUCCION

La heparina no fraccionada (HNF) es utilizada en nuestra institución después de cirugías de reemplazo valvular para la prevención de complicaciones trombóticas, sin embargo existen reportes de casos de derrames pericardíacos asociados al inicio de anticoagulación, que pueden llegar a comprometer la función cardiaca requiriendo terapia quirúrgica de urgencia. Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio en México que compare la seguridad de la Heparina No Fraccionada (HNF) contra la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) en el desarrollo de derrame pericárdico hemorrágico luego del inicio de la terapia anticoagulante. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de derrame pericárdico con indicación de drenaje quirúrgico con estos dos tipos de heparina.



CAPITULO 1: MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES

Las prótesis valvulares cardiacas (mecánicas y/o biológicas) requieren anticoagulación para prevenir trombosis asociada a la válvula y eventos tromboembólicos. Los antagonistas orales de la vitamina K como la *warfarina* o la *acenocumarina* son prescritos universalmente con esta intención, sin embargo, estos agentes orales no actúan inmediatamente y usualmente requieren al menos cinco días para alcanzar su efecto terapéutico.

La medida del tiempo de protrombina la cual se ha estandarizado internacionalmente con el INR, evalúa el efecto anticoagulante de la *warfarina* o *acenocumarina*. Para la mayoría de las válvulas cardiacas mecánicas el objetivo terapéutico del INR se encuentra entre un rango aproximado de 2 a 3,5. En el contexto del posquirúrgico de la cirugía cardiaca, los pacientes usualmente inician con dosis bajas de anticoagulante oral (ACO) debido a que en este momento hay una tendencia a un metabolismo hepático sub-óptimo así como el estado nutricional. Incluso con dosis bajas de ACO los pacientes con reemplazo valvular son susceptibles de presentar sobreanticoagulación.¹ Esta respuesta inicial exagerada a los ACO después de la cirugía de reemplazo valvular, puede llevar a la prescripción habitual de dosis bajas de los mismos como monoterapia, haciendo difícil alcanzar un INR terapéutico antes de una semana posterior a su inicio.

Para minimizar el retardo en alcanzar niveles terapéuticos de anticoagulación se ha utilizado como terapia puente la administración de agentes anticoagulantes parenterales los cuales proveen un efecto anticoagulante inmediato. Tradicionalmente, el agente puente ha sido la *Heparina No Fraccionada (HNF)*. Más recientemente, el personal médico ha venido prescribiendo las *Heparinas de*

Bajo Peso Molecular (HBPM) con este mismo fin aunque existen pocos estudios para validar la eficacia y seguridad de ambos tipos de heparina en este contexto.

Dentro de las razones para no preferir la HNF están los inconvenientes asociados al proceso de infusión intravenosa periférica continua. La HNF rara vez se administra a dosis terapéuticas inmediatas por temor a precipitar complicaciones hemorrágicas. En el posoperatorio inmediato de reemplazo valvular, se ha observado cierta renuencia para seguir los regímenes de infusión publicados en los normogramas estandarizados dado a que esto implica la utilización de dosis altas de infusión o incluso bolos repetidos. Sin embargo, la HNF tradicionalmente se inicia con dosis pequeñas prudentes, a veces sin un bolo inicial o con una dosis en bolo reducida tan baja que se puede requerir muchas horas o incluso días antes que la anticoagulación sea la adecuada. Adicionalmente, la HNF es comúnmente implicada en errores de medicación. En el Brigham and Women's Hospital se encontró 1.67 errores de medicación por cada mil pacientes tratados con anticoagulante.² La HNF causó más errores médicos de anticoagulación que todos los otros anticoagulantes combinados. En general, el 66% de los errores se asociaban a la HNF seguida de un 22% con la HBPM y 9% con warfarina.

En teoría hay una multitud de ventajas para la HBPM comparada con la HNF, especialmente después de que un paciente se ha estabilizado y está listo para egresar del hospital posterior a la cirugía de reemplazo valvular. Entre las ventajas encontradas tenemos:

- ✓ En primer lugar, en el contexto de una función renal normal o moderadamente reducida la HBPM es administrada a dosis fijas de acuerdo al peso y no requiere ajustes continuos al compararla con la HNF la cual se debe titular de acuerdo al Tiempo Parcial de Tromboplastina activado (TTPa).
- ✓ En segundo lugar, en contraste con la HNF, la HBPM se administra subcutáneamente, lo que no dificulta la movilidad de los pacientes y facilita el alta hospitalaria precoz (aunque la HNF se puede administrar en dosis



altas subcutáneas, las dosis terapéuticas son ordinariamente alcanzadas cuando se utiliza la infusión intravenosa periférica continua).

- ✓ Finalmente, la temida y rara complicación de la trombocitopenia inducida por heparina con trombosis se produce con menos frecuencia con HBPM que con HNF.

Las ventajas teóricas de un enfoque contemporáneo a favor de utilizar la HBPM como puente para la anticoagulación oral obligan a considerar sus desventajas potenciales:

- ✓ En caso de presentarse una complicación hemorrágica, la HNF es más rápidamente reversible que la HBPM.
- ✓ En relación a los costos la HNF es más barata al comprar por unidad que la HBPM. Sin embargo, este enfoque de costos no tiene en cuenta otros gastos relacionados con la administración de HNF tales como la monitorización de la coagulación, el médico, tiempo de enfermería necesario para ajustar la dosis, mantenimiento adecuado de la bomba de infusión, etc.

En el 2004 fue reportado un pequeño estudio de casos y controles de 29 pacientes que recibieron HBPM y 34 sujetos controles que recibieron HNF después de un reemplazo valvular mecánico.³ La eficacia y seguridad fue similar en ambos grupos; sin embargo, hubo marcadas ventajas de la HBPM con respecto a una dramática disminución del tiempo de estancia hospitalaria al compararla con la HNF (6.6 días Vs 15.9 días).

La media total de costos de la atención fue menor con HBPM, siendo estos el 60% de los gastos ocasionados en el uso de HNF.

En un estudio de Meurin y col⁴ la estrategia de HBPM como puente fue un éxito notable. Solo 3 de los 250 pacientes experimentaron acontecimientos adversos:



tamponade pericárdico hemorrágico, hematoma intra-abdominal y accidente isquémico transitorio. Ningún paciente presentó trombosis de la prótesis valvular y todos los pacientes sobrevivieron.

La dosis utilizada de enoxaparina (HBPM) en estos estudios fue de 1mg/Kg cada 12 horas no considerándose necesario la determinación de factor anti-Xa, excepto en pacientes muy obesos o en quienes se sospechara omisión de dosis.

Estos datos encontrados proporcionan una valiosa información adicional para tranquilizar al clínico respecto a la eficacia y seguridad de la HBPM como puente de la ACO. Previo a esto solo una serie de casos de más de cien pacientes reporto resultados con HBPM en pacientes posquirúrgicos de cambio valvular. Los investigadores hallaron que la HBPM provee mayor evidencia de anticoagulación por exámenes de laboratorio y no mostró diferencias en cuanto a eventos adversos en comparación con un grupo de pacientes previamente estudiados con HNF⁵.

1.2 HEPARINA NO FRACCIONADA Y HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas de bajo peso molecular y las heparinas no fraccionadas son drogas anticoagulantes que tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas con sus respectivas indicaciones y efectos adversos. La heparina de bajo peso molecular es considerada desde el punto de vista teórico superior a la estándar (HNF), en varios aspectos: es más efectiva porque puede inactivar al factor Xa unido a las plaquetas, puede causar menos complicaciones hemorrágicas, posiblemente por su menor efecto sobre la función plaquetaria y la permeabilidad vascular; su biodisponibilidad y su farmacocinética son más favorables porque se unen con menor facilidad al endotelio vascular, macrófagos y proteínas plasmáticas que la HNF; su vida media es dos a cuatro veces mayor, lo que permite que pueda ser administrada una a dos veces al día, sin monitorización de laboratorio.

En comparación con la HNF, las HBPM, ejercen un mayor efecto inhibitorio sobre la actividad del factor Xa en relación con su capacidad de prolongar el tiempo parcial de tromboplastina (KPTT), además no poseen una longitud suficiente para catalizar la inhibición de la trombina. La HNF inhibe fundamentalmente la trombina, ya que esta al fijarse a la antitrombina III, induce un cambio conformacional a nivel de su estructura y esto hace más accesible, el sitio reactivo a la trombina.⁶

1.3 ANTICOAGULANTES ORALES (ACO)

Los ACO actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo el sistema enzimático encargado de su conversión a la forma activa, que actúa como cofactor en la gamma-carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad de ligar el calcio. El acenocumarol (Sintrom® en comprimidos de 1 y 4 mg). y la warfarina sódica (Coumadin® en comprimidos de 1, 3, 5 y 10 mg) y es con este último medicamento con el que se han realizado la mayor parte de estudios y ensayos clínicos. Ambos medicamentos presentan buena absorción oral, elevada unión a proteínas plasmáticas y metabolismo hepático excretándose vía renal. Las diferencias fundamentales son farmacocinéticas, con una semivida y una duración de acción menor para el acenocumarol que para la warfarina (5-9 horas frente a 36-48 horas y 2-3 días frente a 2-5 días, respectivamente).⁷⁻⁹ Es importante destacar que existe una gran variabilidad individual en cuanto a la respuesta al tratamiento debido a múltiples factores, tanto farmacocinéticos (absorción, aclaramiento metabólico) como farmacodinámicos (diferente relación concentración/efecto), y a otros como incumplimiento terapéutico, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas, procesos intercurrentes, etc. También se han descrito casos de resistencia hereditaria o adquirida.⁷

1.4 ENFERMEDAD VALVULAR PROTÉSICA

La mayoría de los pacientes que poseen una prótesis valvular cardíaca requieren terapia anticoagulante con warfarina o con antiagregantes plaquetarios, en forma temporal o permanente.¹⁰ Aun con el uso de warfarina en forma adecuada los pacientes con prótesis mecánicas tienen riesgo de desarrollar episodios embólicos en 1% al 2%, pero su riesgo es mayor sin anticoagulantes.¹¹ En pacientes en ritmo sinusal con prótesis biológicas, el riesgo clínico de tromboembolismo sistémico es de 0.7% por año.¹² Prácticamente, todos los estudios coinciden en que este riesgo es más alto en pacientes con prótesis en posición mitral que en posición aórtica y que se presenta más frecuentemente en los primeros días y meses posteriores a la cirugía, antes de que se obtenga una endotelización completa del componente no biológico.¹²

1.4.1 VÁLVULAS MECÁNICAS

Todos los pacientes con válvulas mecánicas requieren algún tipo de anticoagulación oral, entre los más comunes están la warfarina y la acenocumarina. Para válvulas insertadas en posición aórtica el INR debe mantenerse entre 2 y 3 para las prótesis bivalvas de última generación (CarbomedicsR, Saint Jude, On X, Sorin, etc.); para válvulas de monodiscos o de bola (Medtronic Hall Björk, Starr-Edwards); el INR debe mantenerse entre 2,5 y 3,5.¹²

Para cualquier prótesis mitral mecánica el rango adecuado de INR es similar: 2,5 a 3,5. Este rango mayor obedece a que los eventos tromboembólicos son más frecuentes en la posición mitral que en la aórtica.¹² Si existen factores de riesgo de tromboembolismo tales como fibrilación auricular, antecedente embólico previo, disfunción ventricular marcada o estados de hipercoagulabilidad, los pacientes con prótesis mecánicas en posición aórtica deben mantener el rango del INR entre 2,5 y 3,5.

Es importante anotar que el uso de la heparina en el postoperatorio inmediato, luego de la implantación de una prótesis mecánica mitral o aórtica, antes de obtener niveles adecuados con la ACO, es motivo de controversia y en la mayoría de los pacientes el INR adecuado puede lograrse paulatinamente sin riesgo mayor de embolismo, disminuyendo así complicaciones hemorrágicas con el empleo de dosis altas de ACO o el uso concomitante de heparina-ACO.

1.4.2 VÁLVULAS BIOLÓGICAS

Dado que existe un riesgo aumentado de tromboembolismo durante los primeros tres meses luego de un implante valvular biológico, se recomienda anticoagular formalmente de manera oral por este periodo de tiempo manteniendo INR de 2 o 3 en posición aórtica mitral.

Como lo descrito en la literatura, existen factores de alto riesgo de embolismo (episodios embólicos previos, fibrilación auricular crónica o intermitente, disfunción ventricular, severa fracción de eyección < de 30% o en estados de hipercoagulabilidad) es imperativo anticoagular formalmente con cumarínicos en los siguientes rangos terapéuticos de INR de 2 a 3.¹³

1.5 DERRAME PERICÁRDICO

El espacio pericárdico contiene normalmente entre 15 y 50 ml de líquido. Se entiende por derrame pericárdico la presencia de una cantidad de líquido mayor. El derrame pericárdico puede ser debido a múltiples causas: Si el derrame pericárdico es escaso usualmente no producirá síntomas (pericarditis aguda, pericarditis posinfarto, síndrome pospericardiotomía); Si el líquido pericárdico se acumula lentamente, el saco pericárdico puede albergar una gran cantidad de derrame antes de producir taponamiento cardiaco (pericarditis purulenta, amebiana, derrame pericárdico poshemodialisis, uso de anticoagulantes, etc.).

Por último, la acumulación rápida de líquido pericárdico puede causar taponamiento cardíaco agudo y muerte casi inmediata, aun cuando la cantidad de derrame pericárdico no sea muy grande (ruptura de la pared libre del corazón en el curso de un infarto del miocardio o de un aneurisma aórtico hacia el pericardio).¹⁴ La presencia de líquido en el pericardio eleva la presión intrapericárdica, pero la magnitud de esta elevación depende, no sólo de la cantidad absoluta del líquido, sino también de la rapidez con la que se ha acumulado y de las características físicas del pericardio. En ocasiones, la acumulación de líquido en el pericardio puede ser completamente silente, sin elevar significativamente la presión intrapericárdica. En estos casos, pueden aparecer síntomas secundarios a la compresión mecánica de estructuras vecinas, como disfagia por compresión del esófago, tos por compresión de un bronquio o de la tráquea, disnea por compresión del parénquima pulmonar, hipo por compresión del nervio frénico o afonía debido a compresión del nervio laríngeo recurrente.

La exploración física de pacientes con derrame pericárdico puede ser normal. Sólo cuando la presión intrapericárdica está significativamente elevada aparecen los hallazgos característicos del taponamiento (triada de Beck). Cuando la duración del derrame es superior a 3 meses con características estables se considera que el derrame pericárdico es crónico¹⁵⁻¹⁸.

La demostración por cualquier medio de exploración (habitualmente ecocardiografía) de líquido pericárdico en cantidad superior a la fisiológica confirma la sospecha clínica.

1.6 TAPONAMIENTO CARDIACO

En sentido amplio, el taponamiento cardíaco es el síndrome debido a la compresión del corazón por el derrame pericárdico. En realidad, el taponamiento es un síndrome clínico hemodinámico con un *continuum* en cuanto al grado de



severidad, que puede ir desde ligeros aumentos de la presión intrapericárdica sin repercusión clínica reconocible hasta un cuadro de severo bajo gasto cardíaco y muerte. El taponamiento cardíaco se puede desarrollar ante un derrame pericárdico de cualquier causa y puede presentarse de una forma aguda o crónica. La principal manifestación clínica es la disnea y en ocasiones puede haber dolor torácico. Al examen físico, el hallazgo más frecuente es la distensión venosa yugular, que además tiene de forma característica la presencia de un colapso «x» sistólico prominente y una ausencia de colapso «y» diastólico. El pulso paradójico es otro dato de exploración física característico y se define como el descenso de 10 mmHg o más en la presión arterial sistólica durante la inspiración. El pulso paradójico no es patognomónico del taponamiento, ya que se puede observar también en la enfermedad pulmonar obstructiva, en la miocardiopatía restrictiva, en la obesidad y en el embolismo pulmonar masivo. Cuando el taponamiento cardíaco es severo, la presión arterial y el gasto cardíaco descienden y existe taquicardia y taquipnea. La presencia de pulso paradójico en esta circunstancia puede ser difícil de apreciar por la hipotensión, pero la presión venosa yugular suele estar marcadamente elevada. Los tonos cardíacos pueden estar apagados.

El paciente puede mostrar, además, signos de bajo gasto cardíaco y oliguria. El diagnóstico de taponamiento se hace sobre la base de la demostración de compromiso hemodinámico en presencia de derrame pericárdico moderado o severo. Los criterios diagnósticos clínicos de taponamiento son: ingurgitación yugular, pulso paradójico e hipotensión arterial.¹⁹

1.7 VENTANA PERICÁRDICA

El propósito de la ventana pericárdica es drenar el líquido pericárdico dentro de la cavidad pleural o peritoneal. Ambas cavidades están tapizadas por una gran área de células mesoteliales con capacidad absortiva. La ventana pericárdica puede ser más efectiva que el drenaje subxifoideo y se puede considerar como una alternativa terapéutica en casos de derrames repetidos en los que no se puede



actuar sobre la causa etiológica (neoplasias, derrames severos idiopáticos). Se practica una incisión sobre la parte antero lateral del quinto espacio intercostal. Tras abrir los músculos intercostales aparece el pericardio y la pleura izquierda. Se practica una incisión amplia en el pericardio drenando la cavidad pericárdica. A continuación se conecta esta incisión con otra en la pleura, por delante del nervio frénico izquierdo. De esta forma el líquido originado en el pericardio va drenando a la cavidad pleural donde puede ser reabsorbido o puede ser evacuado con toracocentesis repetidas. La comunicación entre pericardio y pleura debe ser amplia pues, de lo contrario, el propio corazón y el pulmón tenderían a taponar el defecto y la ventana dejaría de ser funcionante.¹⁹



CAPITULO 2: PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué tipo de heparina, entre HNF y HBPM está más relacionada a la aparición de derrame pericárdico hemático que requiera ventana pericárdica en pacientes postquirúrgicos de cambio valvular?

2.2 OBJETIVOS

- ✓ Determinar qué tipo de heparina, entre HNF y HBPM esta mas asociada a la aparición de derrame pericárdico hemático que requiera ventana pericárdica en pacientes postquirúrgicos de cambio valvular.
- ✓ Calcular la incidencia global de derrame pericárdico con indicación de ventana en los pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular.
- ✓ Establecer cuál es la heparina más utilizada como puente a la anticoagulación oral en pacientes postoperados de cambio valvular en el INCICH.

2.3 HIPOTESIS

2.3.1 HIPOTESIS NULA

La utilización HBPM comparada con la HNF, está más asociada a la aparición de derrame pericárdico hemático que requiera ventana pericárdica en pacientes postquirúrgicos de cambio valvular.



2.3.2 HIPOTESIS ALTERNA

La utilización HBPM comparada con la HNF, está menos asociada a la aparición de derrame pericárdico hemático que requiera ventana pericárdica en pacientes postquirúrgicos de cambio valvular.

2.4 JUSTIFICACION

- ✓ Tradicionalmente en nuestra institución la heparina no fraccionada ha sido el medicamento anticoagulante más frecuentemente utilizado como puente al inicio de la anticoagulación oral en los pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular.
- ✓ El avance tecnológico y científico, así como la globalización del conocimiento de la literatura en las últimas décadas, ha puesto en evidencia las bondades de la heparina de bajo peso molecular en relación a su mayor efectividad en cuanto a prevención de eventos trombóticos y menos aparición de complicaciones hemorrágicas en este mismo grupo de pacientes.
- ✓ No conocemos hasta el momento la seguridad del uso de la heparina de bajo peso molecular y no sabemos si el uso de este fármaco esta o no asociado al incremento del sangrado pericárdico.
- ✓ Conocer si lo descrito en la literatura médica universal está reflejado en nuestra población institucional. De ser así, estimular con más firmeza la utilización de heparina de bajo peso molecular en este grupo de pacientes.



2.5 DISEÑO DEL ESTUDIO

- ✓ Observacional.
- ✓ Retrospectivo
- ✓ Descriptivo.
- ✓ Casos y controles.

2.6 MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión exhaustiva en el archivo de historias clínicas del INCICH, de todos los pacientes sometidos a cirugía de ventana pericárdica en el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2002 y mayo del 2011. De este grupo de pacientes se seleccionaron aquellos a los que se les realizó ventana pericárdica después de una cirugía de reemplazo valvular, independiente del tipo, número y localización de la prótesis.

Se diseñó un instrumento de recolección de datos para los pacientes que cumplían los criterios de inclusión (ver numeral 1.8.1), en el cual se consignó información demográfica, tal como: edad y sexo; antecedentes patológicos como: diabetes, hipertensión, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, etc. Se determinó el valor de INR y TTP al momento del diagnóstico del derrame pericárdico, así mismo el tipo de heparina que se utilizó en cada paciente como puente al inicio de la anticoagulación oral.

Esta información obtenida, fue almacenada en la base de datos del programa estadístico **SPSS**. Realizado el análisis estadístico se obtuvieron los resultados del informe que posteriormente se detallarán en el capítulo de resultados. Los pacientes estudiados fueron 78 casos y un total de 132 controles.



2.7 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

2.7.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- ✓ Pacientes mayores de 18 años y menores de 80 años, sometidos a cirugía de cambio valvular en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2002 hasta mayo de 2011 que presentaron derrame pericárdico hemático con indicación de ventana pericárdica. Para los controles se estableció a los pacientes que fueron operados de enero a junio del 2008

2.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- ✓ Derrame pericárdico con características diferentes a la hemática.
- ✓ Paciente en los cuales se utilizo un tipo de heparina diferente a la HNF y HBPM.
- ✓ Pacientes portadores de cardiopatías congénitas complejas.
- ✓ Pacientes con historias incompletas en los que no se pudo determinar datos de tiempo de coagulación e INR.



3. ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron las medidas de tendencia central y dispersión, según la distribución paramétrica o no paramétrica de los datos.

Como prueba de hipótesis y en base a la estimación de riesgo, se realizó una tabla o matriz de dos por dos, utilizándose la prueba exacta de Fisher, para comparar proporciones.

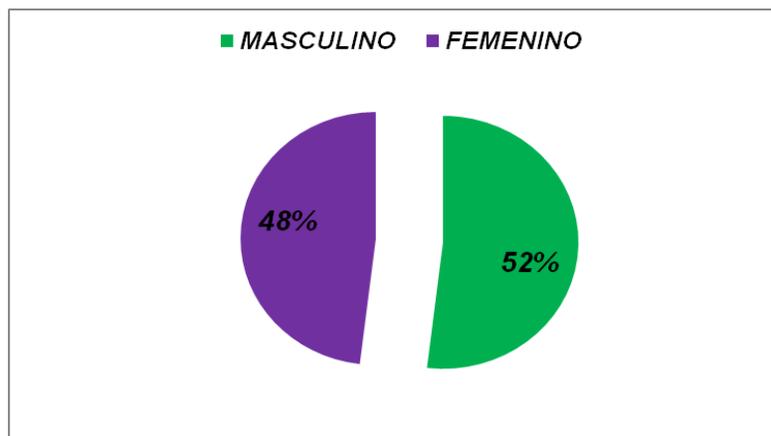
Para la comparación de medias, según la distribución de la variable se utilizó la prueba de T de Student para muestras independientes con distribución paramétrica y la U de Mann-Whitney.

4. RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de setenta y ocho expedientes correspondientes a pacientes que presentaron derrame pericárdico en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2002 a mayo de 2011; y un subgrupo de casos y controles dentro del cual se incluyeron 132 pacientes operados de cambio valvular que no presentaron derrame pericárdico (grupo control) contra 9 casos que si lo presentaron, en el periodo de tiempo comprendido entre enero y junio del 2011.

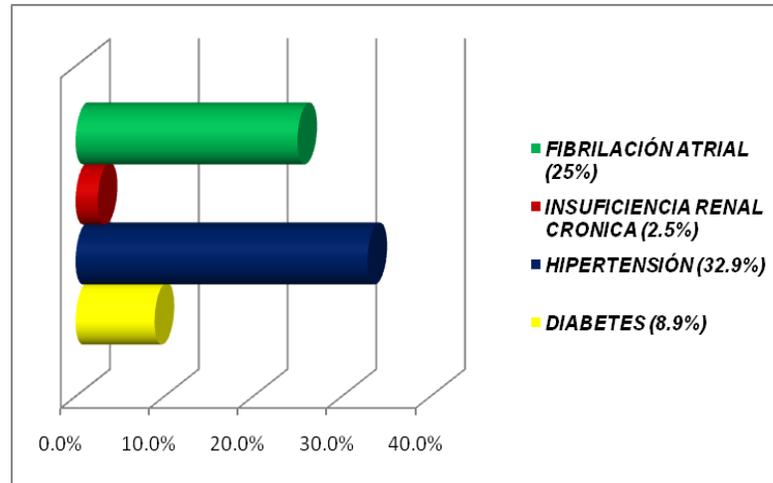
Para la parte del estudio correspondiente al análisis descriptivo, se encontraron los siguientes resultados:

- ✓ De todas las cirugías de cambio valvular realizadas entre enero de 2002 y mayo del 2011, el 2.9% requirieron ventana pericárdica.
- ✓ La media de edad fue de 47 ± 17 años
- ✓ El 48% correspondiente a 38 pacientes fueron mujeres y el 52% (40 pacientes) fueron hombres.



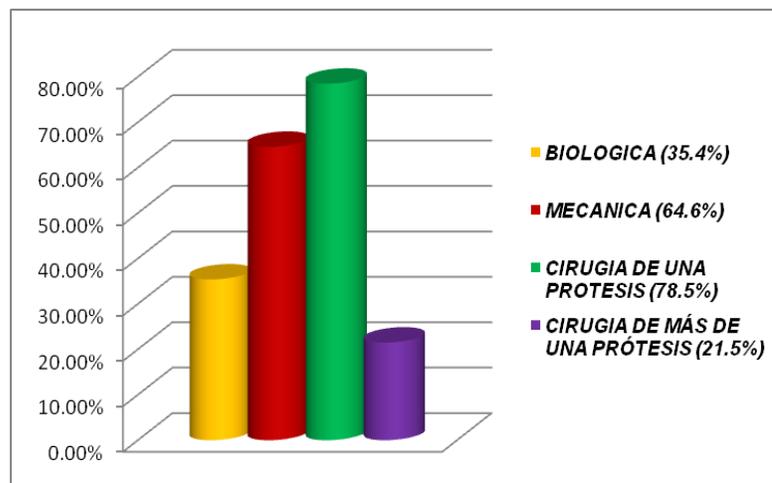
Grafica No 1: Distribución Generacional del Grupo con DP entre 2002-2011

- ✓ El 8,9% (7 pacientes) presentaron diabetes, 32,9% (26 pacientes) hipertensión arterial sistémica, 2,5% (5 pacientes) insuficiencia renal crónica y un 25% (19 pacientes) fibrilación atrial.



Grafica No 2: Datos demográficos de pacientes con DP entre 2002-2011

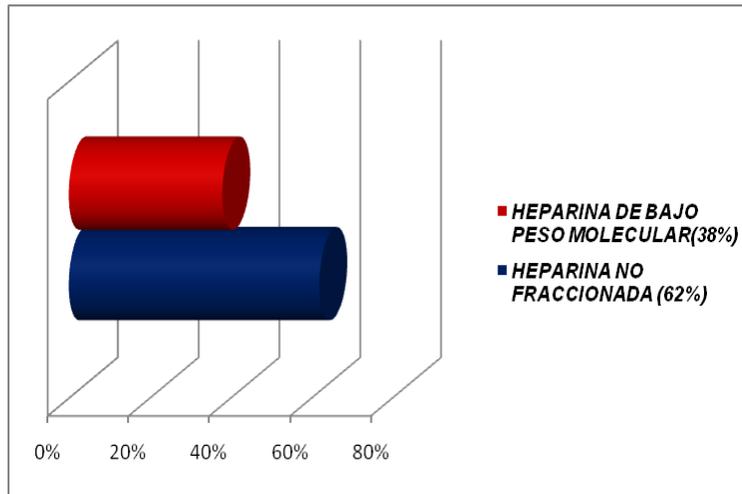
- ✓ El número de prótesis mecánicas fueron de 51 que corresponde al 64,6% y el 21,5% fueron cirugías de más de una prótesis.



Grafica No 3: Datos tipo de válvula y número de cirugía de pacientes con DP entre 2002-2011

- ✓ En relación a la heparina, la proporción de pacientes que más sangró fueron los que tenían heparina no fraccionada con un 62% (48 pacientes) a

diferencia de la heparina de bajo peso molecular con un 38% (30 pacientes) de los casos.



Grafica No 4: Datos tipo de anticoagulante de pacientes con DP entre 2002-2011

- ✓ Se encontró que con la utilización de la HNF hay 1.47 veces más riesgo de presentar taponamiento cardiaco que con la utilización HBPM; esto con una significancia estadística demostrada por una $P < 0.05$.

Para la segunda parte del estudio que hace referencia a los casos y controles se obtuvieron los siguientes resultados:

- ✓ Para los casos la media de la edad fue de 53 ± 25 y para los controles $51 \text{ años} \pm 33$.
- ✓ En los casos el 38% de los pacientes fueron de sexo femenino y el 62% masculino, siendo para los controles el 49% mujeres y el 51% hombres.
- ✓ En cuanto a los datos demográficos; el 15.38% (2 pacientes) presentaron diabetes, 38% (5 pacientes) hipertensión arterial sistémica, 15.38% (2 pacientes) insuficiencia renal crónica y un 15.38% (2 pacientes) fibrilación atrial para el grupo de 13 pacientes (casos); y para el grupo de 132 controles, el 10.5% (14 pacientes) presentaron diabetes, 24.25% (32 pacientes) hipertensión arterial sistémica, 1.52% (2 pacientes) insuficiencia renal crónica y un 16.67% (22 pacientes) fibrilación atrial.

- ✓ El porcentaje de casos con válvulas mecánicas fue del 73.11% y el 74.24% de todos las cirugías de cambio valvular corresponden a una sola prótesis.
- ✓ Respecto al tipo de anticoagulante tenemos que de todos los controles el 51.4% estaban con HBPM y el 48.6% con HNF. Para los casos que presentaron sangrado hemático que requirió ventana pericárdica tenemos que el 54% estaban con HNF y el 46% con HBPM. (Ver tabla No 1)
- ✓ No hubo diferencia estadísticamente significativa en lo que se refiere al aumento del riesgo de derrame pericárdico que requiera ventana pericárdica al comparar los dos tipos de heparina.

DATOS		CASOS		CONTROLES	
NUMERO DE PACIENTES		13		132	
SEXO	%	No	%	No	No
FEMENINO	38	5	49	65	
MASCULINO	62	8	51	67	
TOTAL	100	13	100	132	
DATOS DEMOGRAFICOS	%	No	%	No	No
DIABETES	15.4%	2	10.5	14	
HIPERTENSION	38.0%	5	24.5	32	
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	15.4%	2	1.52	2	
FIBRILACION ATRIAL	15.4%	2	16.67	22	
TIPO DE VALVULA	%	No	%	No	No
BIOLOGICA	31	4	19.7	26	
MECANICA	69	9	65.91	87	
MECANICAY BIOLOGICA	-	-	14.39	19	
TOTAL	100	13	100	132	
NUMERO DE PROTESIS	%	No	%	No	No
CIRUGIA DE UNA PROTESIS	77.00%	10	74.24%	98	
CIRUGIA DE MAS DE UNA PROTESIS	23.00%	3	25.76%	34	
TOTAL	100.00%	13	100.00%	132	
TIPO DE HEPARINA	%	No	%	No	No
HEPARINA NO FRACCIONADA	54.0%	7	48.60%	65	
HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR	46.0%	6	51.40%	67	
TOTAL	100%	13	100.00%	132	

Tabla No 1: Datos del análisis de casos y controles de enero a junio de 2008.



5. DISCUSION

En los últimos años, diversos estudios han demostrado la eficacia, efectividad y seguridad de la heparina de bajo peso molecular cuando se utiliza como puente a la anticoagulación oral en pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular, resaltando las ventajas de la no inferioridad al compararla con HNF, en cuanto a la prevención de trombosis valvular, mayor facilidad de administración en dosis fijas de acuerdo al peso del paciente sin necesidad de ajustes continuos de la dosis según el TTP, menor aparición de trombocitopenia inducida por heparina, menores costos, menor tiempo de estancia hospitalaria, entre otros.²⁰⁻²³

No obstante, es evidente que existe todavía una resistencia médica a seguir utilizando la HNF, sobre todo en este grupo de pacientes postquirúrgicos de cirugía de cambio valvular, probablemente justificada por varios motivos, dentro de ellos el hecho de que en caso presentarse una complicación hemorrágica, la HNF es más rápidamente reversible que la HBPM, otros pudiesen estar explicados por ser una conducta tradicionalmente aprendida a través de los años que ha llegado a constituirse en la rutina terapéutica actual.

En el presente estudio se demostró que el instituto nacional de cardiología no está exento de esta conducta. Como pudimos notar, en el grupo de pacientes que presentaron taponamiento cardíaco en el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2002 y mayo del 2011, la HNF era utilizada en el 62% de los casos contra un 38% en los cuales se utilizó heparina de bajo peso molecular; sin embargo, cabe resaltar que en el grupo de pacientes estudiados en los primeros 6 meses del año 2008, este porcentaje comienza a ser similar para ambos tipos de heparina: 48.6% HNF contra 51.4% para HBPM, lo que demuestra una inclinación



con el pasar de los años por parte del personal médico a darle más participación a la utilización de la heparina de bajo peso molecular. De algún modo, esta tendencia se puede explicar en parte por cierta resistencia inicial protectora a modificar las conductas médicas, hasta no tener un mayor volumen de estudios que soporten el cambio y/o hasta no tener la suficiente experiencia personal o institucional.

El análisis descriptivo demostró un aumento del riesgo de derrame pericárdico con requerimiento de ventana pericárdica de 1.47 veces más con la utilización de HNF, en el seguimiento de todas las ventanas pericárdicas posterior a cirugía de cambio valvular en los últimos 10 años, con clara significancia estadística $p < 0.05$; sin embargo cuando se hizo el análisis del subgrupo de casos y controles en los primeros 6 meses del año 2008, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Lo anterior demuestra que los datos publicados en la literatura médica universal²⁵⁻²⁷ están en consonancia con los encontrados en nuestra institución, apoyando esto la utilización de la HBPM, basado en datos de población mexicana, la cual podría ser extrapolada a población latinoamericana en caso de estudios propios más amplios y realizados a mayor escala.

De todas las cirugías de cambio valvular realizadas en el INCICH en esta última década (5379 en total), 78 casos (2.9%) presentaron derrame pericárdico con compromiso hemodinámico ó taponamiento cardíaco que obligo a la realización de ventana pericárdica. Este porcentaje bajo de esta temida complicación cuando lo comparamos con lo descrito en la literatura médica (3%),²⁴ resalta en primer lugar la notable excelencia de nuestro grupo quirúrgico, lo cual es producto de años de experiencia en formación, en una institución centro de referencia a nivel nacional y con reconocimiento internacional.

En segundo lugar no podemos pasar por alto la importancia radical en el seguimiento del paciente en los pisos por el cardiólogo clínico, que en conjunto con la labor del cirujano cardiovascular, hacen posible estos admirables resultados.



6. CONCLUSIONES

La heparina de bajo peso molecular es igual de efectiva que la heparina no fraccionada en relación a la prevención de trombosis asociada a la prótesis después de una cirugía de cambio valvular.

Hay una tendencia a presentar menos derrame pericárdico con requerimiento de ventana en los pacientes que se utiliza heparina de bajo peso en la población estudiada en el INCICH.

En los últimos años se ha presentado un incremento en la utilización de la heparina de bajo peso molecular por parte del grupo médico del INCICH.

El porcentaje de pacientes operados en nuestra institución de cirugía de cambio valvular que se complican con derrame pericárdico que requiere intervención es bajo en relación a lo reportado por la literatura.

Se necesita realizar un estudio de mayor peso estadístico en nuestra población mexicana, en donde se compare estos dos tipos de heparina, además se tengan en cuenta factores adicionales como dosis de heparina utilizada, niveles de creatinina, tiempo de estancia hospitalaria, costos hospitalarios, aparición de síndrome HIT, con lo cual se pueda tener un mayor soporte científico, que ayude a recomendar o no la utilización de la HBPM.



7. REFERENCIAS

1. Weitz JL. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med.* 1997;337:688–698.
2. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van de Werf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low molecular weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)3- plus randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108:135– 42.
3. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med.* 2004;164:1319 –1326.
4. Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, Rosen AB, Hieblinger MD, Goldhaber SZ. Comparison of efficacy, safety, and cost of low molecular weight heparin with continuous infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2004;93:247–250.
5. Ionescu A, Payne N, Fraser AG, Giddings J, Grunkemeier GL, Butchart EG. Incidence of embolism and paravalvular leak after St Jude Silzone valve implantation: experience from the Cardiff Embolic Risk Factor Study. *Heart.* 2003;89:1055–1061.
6. Goodman and Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 1ra ed. Buenos Aires: Edit Méd Pan. 1986;1:1273-1327.
7. Verstraete M, Verhaeghe K, Peerlinck K, et al. Haematological Disorders. En Avery's Drug Treatment. 4ª ed. Nueva Zelada 1997;1113-1163.
8. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action:significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978;17:1371-1377.
9. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *CHEST* 2001;119:8S-21S



10. Vongpatanasin W, Hills LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407-416.
11. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. In: Schlant R, Alexander RW, eds. *Hurst The Heart, Arteries, and Veins*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co; 1998;1867-1874.
12. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboembolism early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1111-1119.
13. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108: 305S-311S.
14. Guadalajara JF. *Cardiología*. 6^a ed. Mexico D.F. 2006;19:647-676.
15. Lorell BH. Pericardial Diseases. En: Braunwald E, editor *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Filadelfia: WB Saunders Company, 1997; 1478-1534.
16. Spodick DH. *The Pericardium. A Comprehensive Textbook*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1997.
17. Shabetai R, Fowler NO, Guntheroth WG. The hemodynamics of cardiac tamponade and constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 1970; 26: 480-489.
18. Reddy PS, Curtiss EI, Uretsky BF. Spectrum of hemodynamic changes in cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1487-1491.
19. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:394-412. - Vol.53 Núm 3.
20. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710 –2715.
21. Canadian Pharmacists Association. Product monograph heparins: low molecular weight. In: e-CPS: Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Available at:



http://www.pharmacists.ca/content/products/ecps_english.cfm. Accessed February 4, 2010.

22. Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clin Cardiol* 2002;25:323–327.
23. Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101:1083–1086.
24. The role of anticoagulation in the development of pericardial effusion and late tamponade after cardiac surgery. *Eur Heart J* (1993) 14 (11):1451-1457.
25. Anticoagulation and enoxaparin use in patients with prosthetic heart valves and/or pregnancy. *Clin Cardiol Consensus Rep* 2002;3:1–20.
26. Meurin P, Tabet JY, Weber H, Renaud N, Ben Driss A. Low-molecularweight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2006;113:564 –569.
27. Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, Rosen AB, Hieblinger MD, Goldhaber SZ. Comparison of efficacy, safety and cost of low-molecular weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation.