



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



## FALLA DE ORIGEN

"PREVENCION DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA  
POSTOPERATORIA CON CY-216 COMPARADA CON  
HEPARINA"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**LUCILA CRUZ RODRIGUEZ**

ASESORES: DR. JOSE GONZALEZ LLAVEN  
Q.F.B. RAMON CENDEJAS RAMIREZ

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1995



## **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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E . .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:  
"Prevención de trombosis venosa profunda postoperatoria con CY-216 comparada con heparina".

que presenta la pasante: Lucila Cruz Rodríguez  
con número de cuenta: 8505003-7 para obtener el TÍTULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 21 de Abril de 1995

|                  |   |  |
|------------------|---|--|
| PRESIDENTE       | <u>Q.F.B. Ramón Cedejas Ramírez</u>         |  |
| VOCAL            | <u>Q.F.B. Maricela Noé Martínez</u>         |  |
| SECRETARIO       | <u>Q.F.B. Idalia Avila Miyazawa</u>         |  |
| PRIMER SUPLENTE  | <u>Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u> |  |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>M. en C. Víctor M. Zendejas Bultrón</u>  |  |

Te doy gracias, señor  
por la luz y por el día  
por mis ratos de dolor  
y por toda mi alegría,  
por los padres que me diste,  
y también por mis hermanos,  
por lo que de mi ser hiciste  
y por mis sueños logrados.  
Por los que mucho me aman,  
por los que nada me quieren.  
Por los que feliz me aclaman,  
por los que a veces me hieren.  
Por la dicha, por la paz,  
por la unidad y el amor,  
por todo cuanto me das.  
Te doy gracias, Señor.

DEDICO ESTA TESIS:

A DIOS:

Por todo lo que me ha dado

A MIS PADRES

MARCELINO Y SABINA

Quienes me han heredado el tesoro más  
valioso que puede darsele a un hijo: Amor

A quienes la ilusión de su existencia ha  
sido convertirme en persona de provecho

A quienes debo de agradecer no solo su  
esfuerzo y enseñanza, si no también su

apoyo y cariño

GRACIAS PADRES

**A MIS HERMANOS:**

De no haber sido por su apoyo  
moral y economico, jamas habria  
llegado a la terminación de mi  
carrera profesional. GRACIAS

ROMAN

JERONIMO

ANTONIA

MERCEDES

NICOLAS

REYNA

PEDRO

BENITO

**A MIS SOBRINOS:**

DIEGO

DIANA

ALAN

LESLI

ALEJANDRO

## AGRADECIMIENTOS

A la facultad de estudios superiores cuautitlan

Al Dr. José González llaven, Jefe del departamento de hematología del hospital de especialidades C.M.R. Por permitirme llevar a cabo la realización de esta investigación clinica

A la Q.F.B. Aurora Garcia manzano, Jefe del laboratorio de hematología especial del hospital de especialidades C.M.R. por su apoyo, enseñanza, asesoría de este trabajo, pero sobre todo por su amistad

Al Dr. Jaime García chavez, Médico adscrito al servicio de hemalologia del hospital de especialidades C.M.R. Por permitirme colaborar con él en el desarrollo de está investigación

Al Q.F.B. Ramón Cendejas Ramirez, Por haber aceptado ser mi asesor, y ademas por su amistad

A mis Sinodales: Por las aportaciones y comentarios hechos al trabajo

A Tere, Roslain, edith, Maricela, Rodolfo, Angel, Arturo, Por su amistad y consejos

## **INDICE**

|   |           |
|---|-----------|
| <i>LISTA DE ABREVIATURAS</i> -----                        | <i>1</i>  |
| <i>RELACION DE TABLAS Y FIGURAS</i> -----                 | <i>2</i>  |
| <i>I.- PROLOGO</i> -----                                  | <i>3</i>  |
| <i>II.- INTRODUCCION</i> -----                            | <i>5</i>  |
| <br>  |           |
| <i>III.- GENERALIDADES</i>                                |           |
| <i>3.1 COAGULACION SANGUINEA</i> -----                    | <i>8</i>  |
| <i>3.2 VIA EXTRINSECA</i> -----                           | <i>10</i> |
| <i>3.3 VIA INTRINSECA</i> -----                           | <i>11</i> |
| <i>3.4 REGULADORES DEL MECANISMO</i> -----                | <i>12</i> |
| <i>DE LA COAGULACION</i>                                  |           |
| <i>3.4.1 INHIBIDORES ENDOGENOS (NATURALES)</i> -----      | <i>12</i> |
| <i>3.4.2 INHIBIDORES EXOGENOS (ANTICOAGULANTES)</i> ----- | <i>13</i> |
| <br>  |           |
| <i>IV.- TROMBOSIS VENOSA</i>                              |           |
| <i>4.1 TROMBOEMBOLISMO VENOSO</i> -----                   | <i>15</i> |
| <i>4.2 TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA</i> -----                | <i>16</i> |
| <i>4.3 PROFILAXIS DE TROMBOSIS</i> -----                  | <i>16</i> |
| <i>VENOSA PROFUNDA</i>                                    |           |
| <i>4.4 ESTUDIOS EN LA TROMBOSIS</i> -----                 | <i>18</i> |
| <i>VENOSA PROFUNDA</i>                                    |           |

|   |    |
|---|----|
| <b>V.- HEPARINA EN LA CLINICA</b>                       |    |
| 5.1 IMPORTANCIA CLINICA DE HEPARINA                     | 19 |
| 5.2 POSOLOGIA RECOMENDADA EN LA PROFILAXIS              | 20 |
| <br>  |    |
| <b>VI.- HEPARINA Y DERIVADOS DE BAJO-PESO MOLECULAR</b> |    |
| 6.1 DEFINICION DE HEPARINA                              | 21 |
| 6.2 HISTORIA DE LA HEPARINA                             | 21 |
| 6.3 ESTRUCTURA DE LA HEPARINA                           | 22 |
| 6.4 HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR                    | 23 |
| 6.5 PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA HEPARINA               | 24 |
| 6.6 ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE DE                         | 26 |
| <b>LA HEPARINA ESTANDAR (HE)</b>                        |    |
| 6.7 ACTIVIDAD ANTITROMBOTICA                            | 26 |
| <b>DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)</b>     |    |
| <br>  |    |
| <b>VII.- PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</b>               |    |
| 7.1 ABSORCION   | 29 |
| 7.2 DISTRIBUCION  | 29 |
| 7.3 ELIMINACION   | 30 |
| 7.4 EFECTOS ADVERSOS                                    | 30 |
| 7.5 CONTRAINDICACIONES                                  | 31 |
| <br>  |    |
| <b>VIII.- JUSTIFICACION</b>                             |    |
| 32  |    |
| <b>IX.- OBJETIVOS</b>                                   |    |
| 33  |    |
| <b>X.- HIPOTESIS</b>                                    |    |
| 34  |    |

|  |           |
|--|-----------|
| <i>XI.- DESARROLLO EXPERIMENTAL</i>              |           |
| <i>11.1 CRITERIOS DE INCLUSION</i> -----         | <i>35</i> |
| <i>11.2 CRITERIOS DE EXCLUSION</i> -----         | <i>35</i> |
| <i>11.3 ALEATORIZACION</i> -----                 | <i>36</i> |
| <i>11.4 ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO</i> ----- | <i>36</i> |
| <i>PROFILACTICO</i>                              |           |
| <i>11.5 DOSIFICACION</i> -----                   | <i>36</i> |
| <i>11.6 TRATAMIENTOS ASOCIADOS</i> -----         | <i>37</i> |
| <i>11.7 EXAMEN CLINICO</i> -----                 | <i>37</i> |
| <i>11.8 MONITOREO DEL TRATAMIENTO</i> -----      | <i>38</i> |
| <i>11.9 MATERIAL PARA LA OBTENCION</i> -----     | <i>38</i> |
| <i>DE MUESTRAS</i>                               |           |
| <i>11.10 MATERIAL DE TRABAJO</i> -----           | <i>38</i> |
| <i>11.11 REACTIVOS</i> -----                     | <i>39</i> |
| <i>11.12 METODOS (PERFIL HEMOSTATICO)</i> -----  | <i>40</i> |
| <i>11.12.1 TTPa</i> -----                        | <i>40</i> |
| <i>11.12.2 TT</i> -----                          | <i>41</i> |
| <i>11.12.3 CUENTA MANUAL DE PLAQUETAS</i> -----  | <i>42</i> |
| <i>11.12.4 AT - III</i> -----                    | <i>43</i> |
| <i>11.12.5 ANTI - Xa</i> -----                   | <i>45</i> |
| <i>11.12.6 FLEBOGRAFIA POR IMPEDANCIA</i> -----  | <i>45</i> |
| <i>11.12.7 VALORACION DE SANGRADO</i> -----      | <i>46</i> |
| <br>   |           |
| <i>XII.- RESULTADOS</i> -----                    | <i>47</i> |
| <i>XIII.- DISCUSION</i> -----                    | <i>58</i> |
| <i>XIV.- CONCLUSIONES</i> -----                  | <i>60</i> |
| <i>XV.- BIBLIOGRAFIA</i> -----                   | <i>61</i> |

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

|               |   |
|---------------|---|
| <i>AT-III</i> | <i>Antitrombina III</i>                   |
| <i>Ca</i>     | <i>Calcio</i>                             |
| <i>Cal</i>    | <i>Calicreinas</i>                        |
| <i>D</i>      | <i>Dalton</i>                             |
| <i>HE</i>     | <i>Heparina Estandar</i>                  |
| <i>HBPM</i>   | <i>Heparina de Bajo Peso Molecular</i>    |
| <i>FXa</i>    | <i>Factor X activado</i>                  |
| <i>FIIa</i>   | <i>Factor II activado (trombina)</i>      |
| <i>FL</i>     | <i>Fosfolipidos</i>                       |
| <i>Pba</i>    | <i>Prueba</i>                             |
| <i>PM</i>     | <i>Peso Molecular</i>                     |
| <i>TT</i>     | <i>Tiempo de trombina</i>                 |
| <i>TTP</i>    | <i>Tiempo de tromboplastina parcial</i>   |
| <i>TVP</i>    | <i>Trombosis Venosa Profunda</i>          |
| <i>CAPM</i>   | <i>Cinínógenos de Alto Peso Molecular</i> |

## RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

|          |   |    |
|----------|---|----|
| FIGURA 1 | Activación de la coagulación                      | 10 |
| FIGURA 2 | Inhibidores de la coagulación                     | 13 |
| FIGURA 3 | Formación del trombo venoso                       | 15 |
| FIGURA 4 | Estructura de la molécula de heparina             | 22 |
| FIGURA 5 | Efecto de la heparina sobre la AT-III             | 25 |
| FIGURA 6 | Modelos de unión de heparina- AT III              | 27 |
| TABLA 1  | Clasificación de TVP                              | 17 |
| TABLA 2  | HBPM comerciales                                  | 23 |
| TABLA 3  | Distribución de toma de muestra                   | 47 |
| TABLA 4  | Clasificación de pacientes en sexo y edad         | 48 |
| TABLA 5  | Tipo de Cirugías practicadas                      | 49 |
| TABLA 6  | Resultados del grupo de fraxiparina               | 50 |
| TABLA 7  | Resultados del grupo de heparina Std.             | 51 |
| TABLA 8  | Comparación de los 3 días de estudio en TTP       | 53 |
| TABLA 9  | Comparación de los 3 días de estudio en TT        | 53 |
| TABLA 10 | Comparación de los 3 días de estudio en AT-III    | 53 |
| TABLA 11 | Comparación de los 3 días de estudio en Plaquetas | 54 |
| TABLA 12 | Comparación entre los 2 grupos de prueba.         | 56 |

## I.- PROLOGO

*En esta investigación clínica, se realizó una comparación entre heparina estándar ( HE ) y una heparina de bajo peso molecular ( HBPM ) llamada comercialmente Fraxiparine ( CY-216 ). Con el objeto de determinar, cual de las dos es más efectiva y presenta menos efectos secundarios en la prevención de trombosis venosa profunda ( TVP ) post-operatoria, en pacientes mayores de 40 años.*

*En este estudio participaron un total de 72 pacientes , los cuales fueron admitidos para cirugía electiva abdominal , se aleatorizaron en dos grupos, se les administro el anticoagulante por via subcutánea durante 7 días. A un grupo se le administro doble dosis diaria de HE 5000 UI. ( n = 28 ), para obtener el mismo efecto que el otro grupo, al cual se le administro una dosis diaria de HBPM 7500 U anti - Xa ( n=30 ).*

*A ambos grupos se les practicaron pruebas preoperatorias y postoperatorias , por lo que se pudo realizar la comparación.*

*se observo que con la aplicación de la HE el TTP sufre un ligero aumento( esté aumento es minimo ), con la HBPM esto no se observa.*

*Realizando un análisis estadístico mediante la prueba de "t" de Student, entre los dos grupos y en cada grupo por separado, se pudo determinar que:*

*En ambos grupos, la antitrombina III se encuentra disminuida significativamente al día +3, debido a que con la cirugía se activa el sistema de la de la coagulación, incrementandose así el consumo de AT - III, ya que esta neutraliza al factor Xa y IIa.*

*Al día +7 la concentración de AT - III alcanza los valores normales en los 2 grupos.*

*Las demas pruebas como son: TTP, TT, Plaquetas y sangrado no hubo diferencia significativa. Haciendo una comparación entre los dos grupos, vemos que en ninguna prueba hubo diferencia significativa.*

*En base a esto podemos concluir que no hay diferencias en la eficacia y seguridad de los 2 anticoagulantes. Si ambos son utilizados en dosis profilácticas.*

*En un futuro se podría utilizar a la HBPM como una medida profiláctica efectiva, y con una gran ventaja, que es una sola administración diaria.*

## II.- INTRODUCCION

*La hemostasia es un conjunto de mecanismos físicos y biológicos que mantienen la fluidez de la sangre y la integridad vascular. Los mecanismos hemostáticos que previenen la excesiva pérdida de sangre son activados normalmente por las lesiones tisulares. La hemostasia implica una cascada cuidadosamente regulada de reacciones bioquímicas que promueven la agregación de las plaquetas dentro de los vasos dañados, la coagulación de la sangre y finalmente la disolución del coágulo por fibrinólisis. Puede suceder que al estímulo inadecuado de la coagulación como complicación de una lesión vascular o de alguna enfermedad que altere el equilibrio normal de la coagulación, se provoque una trombosis, la cual causa una elevada mortalidad, principalmente en pacientes que deben permanecer inmóviles por períodos prolongados, ya que la inmovilización aumenta la posibilidad de que un coágulo se aloje en el cerebro o en pulmones. (1,5,20,43,44)*

*La estasis venosa se considera el principal factor de predisposición a TVP, la sangre se coagula cuando circula muy lentamente por los vasos sanguíneos, pues continuamente se forman pequeñas cantidades de trombina hasta alcanzar una concentración suficiente para iniciar la coagulación. (20,35,46)*

*La formación de trombos en las venas profundas de la pierna puede llevar a una embolia pulmonar, a veces con consecuencias fatales ya que un embolo grande puede ocluir hasta un 50 % del lecho vascular pulmonar.*

*Los agentes anticoagulantes se emplean para prevenir o reducir las secuelas tromboembólicas del daño vascular atribuible a enfermedades cardíacas, cirugías o traumas.*

*En los pacientes que deben de permanecer inmobilizados durante un periodo prolongado, en particular si ha existido daño tisular, como en los pacientes pos quirúrgicos. (4,20).*

*Los anticoagulantes utilizados en la actualidad obran inhibiendo la acción o formación de uno o varios factores de la coagulación, o de sus proteínas reguladoras. Por ejemplo la fijación de la heparina a la AT-III (una proteína plasmática) incrementa la afinidad de este inhibidor por la trombina ( F-II ) y por el F-Xa. la AT-III es una proteína crucial en la cascada de la coagulación. (20,31). La heparina en clínica tiene dos finalidades: una antitrombótica ó terapéutica y una profiláctica ó antifactor Xa, en caso de que no se haya formado trombina intravascular. la heparinización profiláctica, se aplica con el fin de evitar la aparición de la trombosis venosa post-operatoria. Actualmente se están introduciendo en el mercado diferentes derivados de la heparina ( heparinas de bajo peso molecular ), son fracciones livianas aisladas de la heparina estandar. capaces de inhibir adecuadamente el factor Xa, sin tener efecto antitrombótico. Por lo que serían eficaces antitrombóticos ya que no se presenta un efecto anticoagulante, en consecuencia el riesgo hemorrágico es menor. En la década de los años 80, se descubren las heparinas de bajo peso molecular , y comienzan a realizarse estudios en Europa. (29,30,35). Estos estudios son representativos por el número de pacientes que utilizaron, y encontraron una frecuencia de TVP de 2.9 y 7.5 % con heparina y heparina fraccionada respectivamente con una P-0.5. La tromboembolia pulmonar se presentó en 2 pacientes del grupo de HBPM (910 pacientes), y un caso del grupo de heparina no fraccionada (295 pacientes) el sangrado y/o hematomas como complicación no presentan diferencias significativas (17,19,28).*

*Por otra parte en la universidad de Frankfurt, publicaron en 1988 su experiencia en un estudio comparativo y multicentrico que incluyo a 1986 pacientes, divididos en 2 grupos uno de 960 para HBPM y otro de 936 para HE. Estos autores encontraron una incidencia de TVP de 2.8 y 4.5 % respectivamente para HBPM y HE. (5,24,28)*

*La TVP se encontró en 2 y 5 pacientes respectivamente, las complicaciones hemorrágicas se encontraron en la misma proporción y no tuvieron significancia estadística. Estos dos estudios concluyen que la heparina fraccionada (HBPM) efectivamente es mejor que la no fraccionada para la prevención de fenómenos tromboémolicos en pacientes post-operados, además de algunas otras ventajas como frecuencia de aplicación. (29,30,35,44).*

### III.- GENERALIDADES

#### 3.1 COAGULACION SANGUINEA

*El sistema de la coagulación está constituido fundamentalmente por una serie de proteínas plasmáticas con actividad de serina proteasas, las cuales circulan en el plasma en forma inactiva ( proenzimas ó zimogenos ). En determinadas circunstancias estas pueden ser activadas, originándose una serie de interacciones complejas y organizadas entre ellas, dando como resultado la formación de fibrina e impidiendo de esta manera una hemorragia. (8,26)*

*El concepto clásico de coagulación de la sangre se refiere a una cascada de reacciones enzimáticas. Algunos factores de la coagulación no son enzimas, sino cofactores enzimáticos ( factores V y VIII ) y su función es facilitar la acción del factor activado ( enzima ) sobre el factor a activar ( sustrato ), aumentando y acelerando la reacción enzimática. Todos los factores de la coagulación son sintetizados en el hígado. Las propiedades generales de los factores de la coagulación son mostradas en el cuadro 1.*

*el mecanismo de la coagulación, es un mecanismo de amplificación en el cual se interaccionan 2 vías comúnmente llamadas, vía extrínseca y vía intrínseca de la coagulación . las cuales tienen por objetivo activar al factor X, el cual actúa sobre el factor II ( protrombina ) para formar la trombina ( FIIa ), y con esto generar la fibrina ( F1a ), constituyente básico del coágulo. fig 1*

*Todo esto es através de una serie de pasos enzimaticos y de la formación de complejos. (14,23,26,44)*

| <i>FACTORES DE COAGULACION</i>              | <i>PESO MOLECULAR (KD)</i> | <i>CONCENTRACION PLASMATICA/ML</i> | <i>VIDA MEDIA (HORAS)</i> |
|---|----------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| <i>I Fibrinógeno</i>                        | <i>340</i>                 | <i>2 - 4 mg</i>                    | <i>96 - 120</i>           |
| <i>II Protrombina</i>                       | <i>72</i>                  | <i>200 mg</i>                      | <i>41 - 72</i>            |
| <i>III Tromboplastina tisular</i>           | <i>45</i>                  | <i>-</i>                           | <i>-</i>                  |
| <i>IV Calcio</i>                            | <i>-</i>                   | <i>-</i>                           | <i>-</i>                  |
| <i>V Proacelerina</i>                       | <i>300</i>                 | <i>50 mg</i>                       | <i>12 - 24</i>            |
| <i>VII Preconvertina</i>                    | <i>48</i>                  | <i>1 - 2 mg</i>                    | <i>4 - 6</i>              |
| <i>VIII Factor antihemofílico A</i>         | <i>89 - 200</i>            | <i>0 - 2 mg</i>                    | <i>8 - 12</i>             |
| <i>IX Factor antihemofílico B</i>           | <i>55</i>                  | <i>3 - 4 mg</i>                    | <i>18 - 30</i>            |
| <i>X Factor de Stuart-Prower</i>            | <i>55</i>                  | <i>6 - 8 mg</i>                    | <i>20 - 42</i>            |
| <i>XI Factor antihemofílico C</i>           | <i>160</i>                 | <i>4 - 7 mg</i>                    | <i>48 - 72</i>            |
| <i>XII Factor de Hageman</i>                | <i>90</i>                  | <i>10 mg</i>                       | <i>50 - 70</i>            |
| <i>XIII Factor estabilizante de fibrina</i> | <i>320</i>                 | <i>10 - 20 mg</i>                  | <i>100 - 200</i>          |

*cuadro 1.- propiedades generales de los factores humanos de la coagulación.*

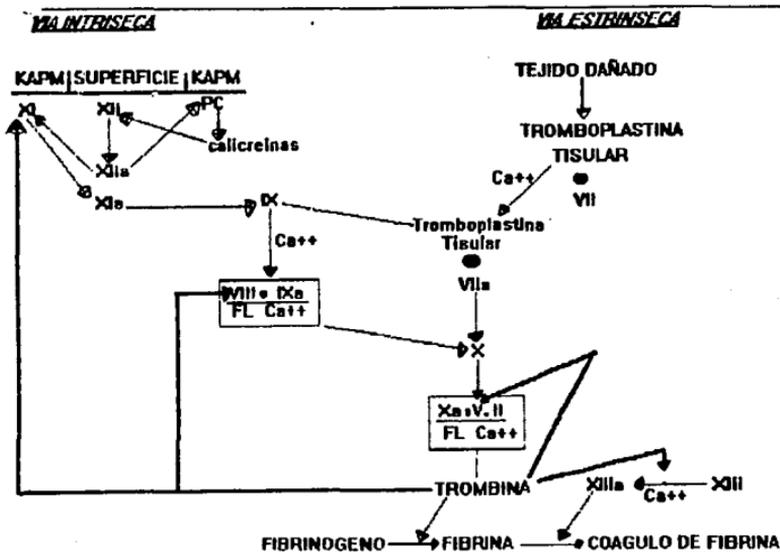


FIG 1" Al activarse la vía intrínseca o extrínseca, estas liberan factores, que después convergen las 2 vías a activar el factor X. el factor Xa actúa sobre la protrombina para formar trombina, y la trombina se combina con fibrinógeno para formar la red de fibrina y consolidar el trombo.

### 3.2 VIA EXTRÍNSECA DE LA COAGULACION

El mecanismo extrínseco de la coagulación de la sangre, se inicia cuando un vaso sanguíneo sufre una lesión. El tejido traumatizado libera un complejo lipoproteico, al que suele denominarse "Tromboplastina tisular ó Factor tisular".

El mecanismo fisiológico más importante para la iniciación de la coagulación es la formación de un complejo mediante la interacción del factor VII con el factor tisular y con calcio sobre una superficie que contiene fosfolípidos. El complejo formado presenta una actividad enzimática capaz de activar al FX, y continuar el proceso hasta la formación de trombina (fig 1).

### **3.3 VIA INTRINSECA DE LA COAGULACION**

*El mecanismo intrínseco de la coagulación in vivo, también comienza con una lesión en el vaso sanguíneo. En condiciones normales, tanto la membrana celular de las plaquetas, como el recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos poseen carga negativa, por lo que se repelen entre sí. Sin embargo la rotura de un vaso sanguíneo origina un cambio en la polaridad del recubrimiento endotelial, y las plaquetas se adhieren al área de rotura.*

*La vía intrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con superficies de carga negativa (colágeno, algunos ácidos grasos, plaquetas activadas, etc.) denominados factores de contacto, esto provoca la fijación a la superficie de una proteína plásmatica, llamada factor XII el cual sufre cambios conformacionales que lo hacen susceptible a efectos proteolíticos posteriores, en donde intervienen la precalicreína, calicreína y el cininógeno de alto peso molecular, activando parte de él (XIIa) y conduciendo a la activación del factor XI, el factor XI activado, activa al factor IX y lo transforma en IXa, este forma un complejo con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias, con el ión calcio y el factor VIII para activar al factor X y transformarlo en Xa. Con la activación del factor X se inicia la vía común para las vías intrínseca y extrínseca (ver fig 1). El factor Xa formado por una u otra vía y en presencia de fosfolípidos plaquetarios, de calcio y del factor V, transforma a la protrombina en trombina, esta actúa sobre el fibrinógeno para formar fibrina, y así obtener el coágulo. El proceso de la coagulación está limitado por inhibidores e inactivadores específicos. (10,13,14,15,19,20,26.)*

### **3.4 REGULADORES DEL MECANISMO DE COAGULACION**

*El peligro de una coagulación masiva o extensa del árbol vascular es evitada y controlada por la presencia de una serie de factores anticoagulantes. Tan peligroso y nocivo puede ser un trastorno hemorrágico por fallar el mecanismo de la coagulación y hemostasia, como una inoportuna propensión a establecerse coágulos intravasculares con las consabidas trombosis y embolias.*

*Normalmente en la sangre existen reguladores ( inhibidores ) de los factores de la coagulación activados, que desempeñan un papel importante en la limitación de la formación de fibrina en el lugar de la lesión vascular y en el mantenimiento de la fluidez de la sangre. Según la naturaleza y modo de acción los reguladores de la coagulación se clasifican , como inhibidores endogenos ( naturales ) e inhibidores exogenos ( anticoagulantes ),( 10,13,20,33)*

#### **3.4.1 INHIBIDORES ENDOGENOS (NATURALES)**

*Los inhibidores naturales, son formados por el mismo organismo, y circulan por la sangre, pueden ser normales o patológicos. Existen dos tipos de inhibidores naturales de la coagulación sanguínea: 1.- inhibidores de las serin proteasas (AT-III, Cofactor II de la heparina, inhibidor del C1, etc.) e inhibidores de los factores V y VIIIa ( proteína S, proteína C, trombomodulina). (ver fig 2)*

*Dentro del mecanismo de acción de acción de los inhibidores de las serina - proteasas, presentan en su molécula uno o varios sitios reactivos específicos para la enzima y al unirsele en una área determinada, provoca un cambio estructural de la molécula del inhibidor, quedando la enzima atrapada, la mayoría de las veces en forma irreversible.*

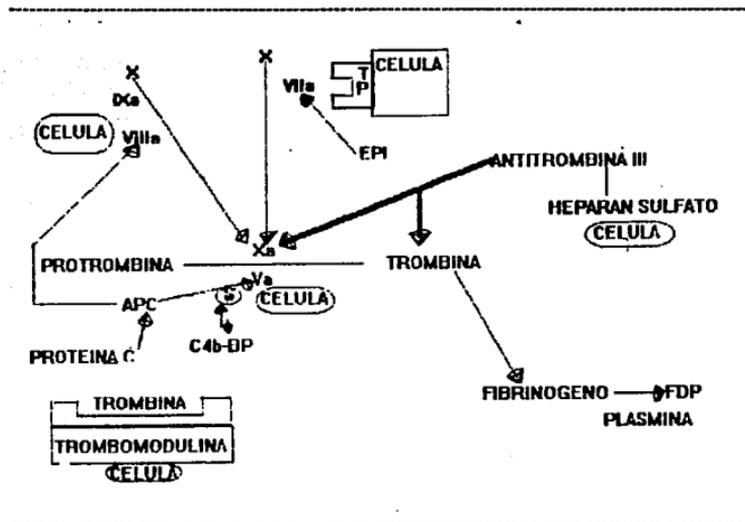


Fig 2.- Inhibidores naturales de la coagulación

### 3.4.2 INHIBIDORES EXOGENOS (ANTICOAGULANTES)

En términos generales, se denomina Anticoagulante a cualquier sustancia que evita la coagulación. por su modo de acción se clasifican en 2 grupos:

1.- Anticoagulantes de acción in vivo, se trata de productos medicamentosos. Estos agentes anticoagulantes se emplean para prevenir o reducir las secuelas tromboembólicas del daño vascular, atribuible a enfermedad cardiaca, cirugías, o traumas, en los pacientes que deben de permanecer inmovilizados durante un periodo

*prolongado, en particular si ha existido daño tisular, como en los pacientes post-quirúrgicos, en pacientes con válvulas cardíacas artificiales y en aquellos con embolia pulmonar comprobada, es deseable una extensa inhibición de la coagulación.*

*Los anticoagulantes no disuelven los coágulos, pero se les usa, para reducir la formación de coágulos nuevos, así como la extensión de los ya existentes. para de este modo disminuir la posibilidad de embolia pulmonar ó de otros órganos. (10,11,14,15)*

*Los anticoagulantes más importantes son: a) La heparina, la cual se une a la AT-III (proteína plasmática), incrementando la afinidad de este inhibidor natural por la trombina y por el factor Xa, una proteína crucial en la cascada de la coagulación. b) La warfarina, disminuye la síntesis hepática de varios factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y en consecuencia retarda la coagulación.*

*La heparina es un anticoagulante de acción rápida, que bloquea el mecanismo de coagulación al inhibir la transformación de protrombina en trombina, y evitar en su mayor parte la formación de trombos. (10,11,14,15,26)*

*Este tipo de medicamentos (anticoagulantes farmacológicos) deben de utilizarse, prestandose la debida atención al control de laboratorio para evitar hemorragias inadvertidas. (10,11,14)*

*2.- Anticoagulantes de acción in vitro. estos anticoagulantes son extensamente usados en el laboratorio de hematología. La acción de estos anticoagulantes, es no solo la de evitar la coagulación de la sangre, sino la de mantener la sangre en un estado fisicoquímico lo más próximo al que tenía en el cuerpo humano, pero no existe un anticoagulante teóricamente perfecto, y por esto en cada caso hay que usar el que sea más indicado para el fin que se destine la sangre extraída. (7,26,48)*

## IV.- TROMBOSIS VENOSA

### 4.1 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Una coagulación indeseable suele originarse por la formación de placas ( masas que contienen colesterol ), en las paredes de los vasos sanguíneos, esto permite la aparición de una superficie rugosa adecuada para la adherencia de plaquetas que con frecuencia es el sitio de coagulación (ver Fig 3). Recibe el nombre de trombosis la coagulación en vasos sanguíneos no dañados, en tanto que al coágulo se le denomina TROMBO, este suele disolverse, pero si no lo hace puede originar una lesión tisular al producir una disminución en el aporte de oxígeno por parte de la sangre. Igualmente grave resulta la posibilidad de que el trombo se desprenda y sea transportado por la sangre a un vaso de menor diámetro, ya que bloqueara en este último la circulación a órganos diversos, en ocasiones vitales. (11,14,31,44,45)

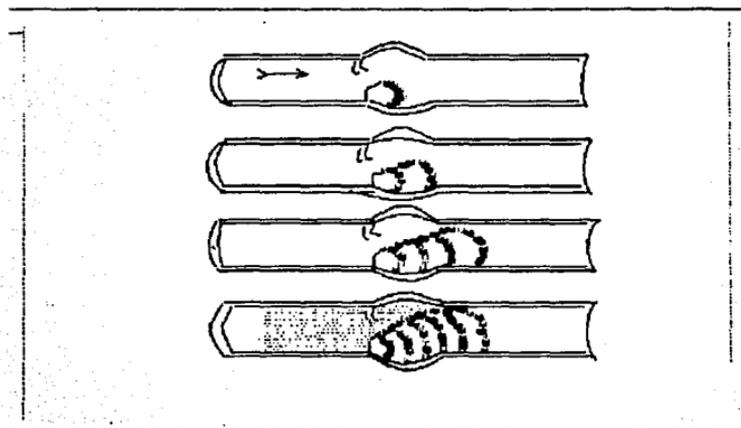


Fig 3. "Formación del trombo venoso. Las líneas diagonales indican, agregados plaquetarios, los puntos indican, fibrina.

## **4.2 TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

*El fenómeno de la trombosis podría definirse como una coagulación sanguínea en un momento y un lugar no deseables, puede ser desencadenada por daño vascular o por estasis prolongada. La estasis vascular altera la coagulación sanguínea, sin haber un daño de manifiesto, cuando se combina la estasis con la activación de la sangre, esta es coagulada rápidamente dentro del vaso sanguíneo. La trombosis venosa puede comprometer cualquier vena del cuerpo, pero afecta con mayor frecuencia las venas profundas de las extremidades inferiores ( la pantorrilla ). La TVP y su principal complicación que es la embolia pulmonar, son causa de muerte en paciente hospitalizados (18,24,31)*

## **4.3 PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

*En la actualidad los mejores agentes para el tratamiento profiláctico de la trombosis son los anticoagulantes como la heparina. Las medidas profilácticas pueden disminuir la frecuencia de TVP en pacientes hospitalizados. La TVP se ha clasificado en base al riesgo que la origina. TABLA 1.*

*Los factores que predisponen a TVP son : edad avanzada ( más de 40 años ), historia de tromboembolismo previo, obesidad, uso de anticonceptivos orales, venas varicosas, deficiencia cardíaca y cirugías que involucran estasis por tiempo prolongado.*

**TABLA 1. "Clasificación de TVP en base al riesgo que la origina"**

| <b>RIESGO</b>  | <b>TROMBOSIS VENOSA (%)</b>                     |                                     |                         |
|--|---|-------------------------------------|-------------------------|
|  | <b>Trombosis en las venas de la pantorrilla</b> | <b>Trombosis en la vena próxima</b> | <b>Embolia pulmonar</b> |
| <b>ALTO</b><br><i>Intervención quirúrgica de cadera y área pélvica</i>       | 40 - 80   | 10 - 20                             | 1 - 5                   |
| <b>MODERADO</b><br><i>Insuficiencia cardíaca, Enfermedades respiratorias</i> | 10 - 40   | 2 - 10                              | 0,1 - 0,7               |
| <b>BAJO</b><br><i>Prolongada inmovilidad, venas varicosas</i>                |   |                                     |                         |

*En el caso de bajo riesgo se utiliza a la heparina en dos modalidades: 1) Dosis bajas, es segura y no presenta problemas de sangrado. 2) HBPM, usadas extensamente en Europa y al norte de América, son consideradas más seguras y eficaces que la HE.*

*La heparina en dosis bajas tiene un beneficio comprobado, para reducir el riesgo de TVP y embolia pulmonar mortal en pacientes sometidos a cirugía general. (15,18,25,45,48)*

*Se administran 5,000 unidades subcutáneas cada 8 a 12 hrs, comenzando 2 hrs antes de la cirugía y continuando por 7 días, o hasta que haya disminuido el peligro de TVP. Estudios recientes sugieren que la heparina de bajo peso molecular, reduce la frecuencia de trombosis venosa en pacientes que han sido sometidos a cirugía general, por lo que la consideran superior a la HE, en la prevención de la trombosis venosa profunda. Más aun la HBPM es menos hemorrágica que la HE.*

*Sin embargo se requieren de más estudios con este agente, antes de recomendar su uso rutinario para la prevención de TVP. (14,15,24,27,29,45,46).*

#### **4.4 ESTUDIOS EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

*Ya que la historia y el examen físico no son sensibles, ni específicos para descubrir trombos en las venas profundas de las extremidades inferiores; Se requieren pruebas específicas como venografía de contraste, pletismografía de impedancia y ultrasonografía duplex. Ninguna de estas pruebas es ideal y no hay acuerdo general sobre cual deba de utilizarse. (9,10,19,45)*

*Por su elevada sensibilidad y especificidad, La venografía de contraste es aun el "estándar de oro" en estudios para TVP. Pero presenta desventajas como: es doloroso, costo, dificultades técnicas y complicaciones como flebitis, en 3 a 4 % de los pacientes y además no es muy precisa. (10,14,19,45)*

*La pletismografía de Impedancia tiene una sensibilidad y especificidad de casi 95 % en la detección de trombos, en venas poplíteas, femorales e ilíacas.*

*La pletismografía de impedancia en serie es un método seguro, eficaz, no invasivo y no es caro, para detectar trombos proximales en individuos con posible TVP. La ultrasonografía duplex, es un método alternativo con sensibilidad y especificidad similar. (10,14,24,25,31,44)*

## **V.- LA HEPARINA EN LA CLINICA**

### **5.1 IMPORTANCIA CLINICA DE LA HEPARINA**

*La heparinización en clínica tiene 2 finalidades:*

*1.- Antitrombínica o terapéutica, usada cuando ya se sospecha que existe trombosis venosa profunda, o alguna enfermedad trombotica. En este caso el médico debe de iniciar la heparina por vía intravenosa.(10,14)*

*2.- Profiláctica o anti-factor Xa. Esta es aplicada con el fin de evitar la aparición de la trombosis venosa post- operatoria, por lo que se administran pequeñas cantidades de HE, suficientes para neutralizar el factor Xa, sin causar efectos hemorrágicos significativos. Actualmente se están introduciendo en el mercado las llamadas heparinas de bajo peso molecular, las cuales tienen una finalidad profiláctica.*

*En los dos casos la administración debe de iniciarse antes de la intervención quirúrgica para obtener una profilaxis eficaz.(9,10,30,33,46)*

*La acción de la HE como de la HBPM es preventiva, por lo que no disuelve los trombos ya establecidos, pero sí detienen su propagación distal.(9,10,30,46)*

*La administración de heparina en dosis completas va acompañada generalmente de sangrados en pacientes post- operados por lo que es mejor usar heparina en dosis bajas o en su defecto heparina de bajo peso molecular para la profilaxis. Es muy importante la vigilancia mediante pruebas de laboratorio, ya que la respuesta a la heparina varía de un paciente a otro, y a veces en un mismo paciente, en distintos momentos. Además el control estricto de la acción de la heparina permite alcanzar un mayor efecto antitrombotico, previniendo también episodios hemorrágicos.(4,9,10,14,30,31,33)*

## **5.2 POSOLOGIA RECOMENDADA EN LA PROFILAXIS**

*En situaciones de bajo riesgo como cirugía general se lleva a cabo la siguiente posología:*

*Con HBPM, CY-216 ( fraxiparine ) administrar por vía subcutánea 7,500 U Anti-Xa (3ml ) 2 hrs antes de la intervención quirúrgica y mantener el tratamiento durante el periodo de riesgo y al menos hasta la deambulación.*

*Con HE, administrar por vía subcutánea 5000 USP (dosis bajas de heparina), 2 hrs antes de la cirugía y mantener el tratamiento durante el periodo de riesgo. (19,36,40,42,46)*

## **VI.- HEPARINA Y DERIVADOS DE BAJO PESO MOLECULAR**

### **6.1 DEFINICIÓN DE HEPARINA**

*La heparina es una mezcla heterogénea de polisacáridos, es una cadena de chos aniónica, la cual es sintetizada como parte de un proteoglicano. Tiene un peso molecular variable, entre 15,000 y 30,000 D. Es extraída de mucosa intestinal y pulmón de bovinos y porcinos. La heparina se encuentra formando macromoléculas que poseen un núcleo proteico y durante el proceso extractivo estas se desprenden y separan de su porción proteica quedando la mezcla a la cual llamamos heparina. (5,8,15,30,43,46)*

### **6.2 HISTORIA DE LA HEPARINA**

*La heparina fue descubierta por J. Mclean, estudiante de medicina, en extracto de hígado en 1916. Howell y Holt en 1918 describen sus propiedades anticoagulantes e introducen el nombre de heparina, más tarde descubren concentraciones elevadas de heparina en pulmón y otros tejidos. En 1937 Craford señala los resultados de estudios clínicos iniciales con heparina en la profilaxis de trombosis. En 1970 se demuestra que la función anticoagulante de la heparina es por su unión a la AT-III, con lo cual se potencia la inhibición de varias serina-proteasas de la coagulación, además de usarse a dosis bajas como medida profiláctica. A fines de 1970 y principios de 1980 se descubren las heparinas de bajo peso molecular. Estas son obtenidas a partir de la heparina estandar. (5,15,21,22,30,46)*

### 6.3 ESTRUCTURA DE LA HEPARINA

La heparina como otros glicosaminoglicanos es una cadena de carbohidratos anionica, es sintetizada como parte de un proteoglicano. Esta formada por unidades alternas de ácido urónico y N-acetilglucosamina, con la unidad disacarido predominante repetida de ácido L-idurónico y 2-amino-2 deoxi-D-glucosa. (ver fig 4). Este polímero experimenta una serie de modificaciones como: una, N-acetilación y una N-sulfatación de las unidades de glucosamina, y la epimerización del ácido D-glucurónico ácido L-idurónico, A demás de una O-sulfatación en la unidad glucosamina. La conversión incompleta de ácido glucurónico a ácido idurónico es esencial para la función anticoagulante de la heparina. (1,2,17)

En el pentasacárido hay una glucosamina céntrica ( N-3,6 disulfatada, y tiene un O-sulfato en el carbono 3 ) (ver fig 4); la cual presenta una alta afinidad a la AT-III, potenciando así su acción inhibitoria. El 70 % de la masa de la heparina, es de cadenas regulares y presentan poca afinidad a la AT-III, el resto, 30% es de cadenas irregulares, estas se encuentran intercaladas entre las cadenas regulares. y presentan alta afinidad a la AT-III. (1,2,17,23,44,46)

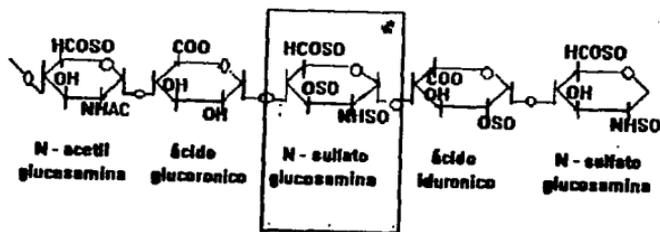


FIG 4 "Molécula de heparina"

\* indica unión de heparina a AT-III

## 6.4 HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR ( HBPM )

Debido a que la heparina estandar ( HE ) es heterogénea, en términos de la distribución de su masa molecular, pueden obtenerse diferentes derivados de ella, a los cuales se les conoce como HBPM. Estos se han obtenido por depolimerización de la HE en fragmentos de cadenas de varias longitudes y con peso molecular variable de 3,000 a 7,000 Daltons. Estos fragmentos contienen la cadena del pentasacárido específica para unirse a la AT-III. Son obtenidas por varios métodos: filtración en gel, precipitación con etanol, depolimerización con ácido nítrico, esterificación con ácido benzoico, o métodos enzimáticos. (ver tabla 2)

Estas fracciones livianas son capaces de inhibir al factor Xa, basándose en esto su actividad antitrombótica, debido a esto no prolongan al TTP. Este tipo de heparinas son consideradas como fármacos preventivos, sin tener un efecto anticoagulante y en consecuencia el riesgo de hemorragia es menor que la heparina estandar.

TABLA 2 "HBPM comerciales y métodos de preparación (obtención)

| <i>HBPM</i>                  | <i>Método de preparación</i>              |
|------------------------------|---|
| <i>Fraziparine (CY-216)</i>  | <i>Depolimerización con ácido nítrico</i> |
| <i>Enoxaparin (PK-10169)</i> | <i>Benzilación y polimerización ácida</i> |
| <i>Lovenox (KABI-2165)</i>   | <i>Depolimerización con ácido nítrico</i> |
| <i>Fragmin (RD-11885)</i>    | <i>Depolimerización peroxidativa</i>      |
| <i>Logoparin (Novo-HBPM)</i> | <i>Depolimerización enzimática</i>        |

*Las preparaciones de HBPM que presentan PM. menores a 5000 D. inhiben solamente el factor Xa. Con el incremento del PM. adquieren la habilidad de inhibir también la trombina o FIIa.(11,25)*

*El ejemplo de HBPM mejor definido es un pentasacárido sintetizado por Choay, representa el fragmento de heparina más pequeño y con una alta afinidad a AT-III, presenta una actividad antifactor Xa. En el mercado es conocida como fraxiparine (CY-216 ) (2,3,6,17,23)*

## **6.5 PROPIEDADES BIOLÓGICAS**

*Estudios realizados han demostrado que la actividad anticoagulante de la heparina, esta relacionada con su estructura particular. Esto debido a que las moléculas de distinto tamaño difieren en su actividad anticoagulante, posiblemente debido a diferencias en su afinidad por las proteínas de la coagulación.(19,21,24)*

*El efecto anticoagulante se ejerce a través de una proteína plasmática llamada Antitrombina III. Esta es considerada como un inhibidor natural de gran parte de enzimas con actividad serina- proteasas ( IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa ) que intervienen en la coagulación. Presenta una gran afinidad por la trombina y en grado ligeramente menor por el FXa, la afinidad para las restantes serin proteasa es mucho menor.(2,10,14,15,30,37,46)*

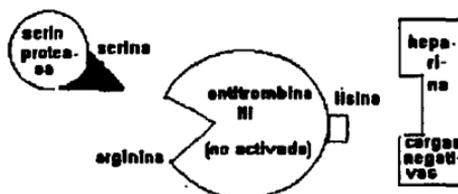
*La acción inhibitoria de la AT-III es potenciada en presencia de heparina, formando un complejo Heparina-AT III. Mediante interacciones electrostáticas entre las cargas negativas de la heparina y las cargas positivas ( alfa-amino, lisina ) de la AT-III.*

Produciendo un cambio conformacional de la proteína plasmática, y acelerando su actividad inhibitoria, la cual es iniciada cuando el grupo hidroxil de las serina, que es el centro activo de las proteasas se une al grupo carbonil de la arginina, que es el sitio activo de la AT-III. (ver fig 5).

La unión de AT-III y trombina a la heparina es simultánea. (1,3,5,8,22,24,26,28,37,41)

---

### 1) Serín proteasa - AT-III - Heparina



### 2) Inactivación de la serín proteasa

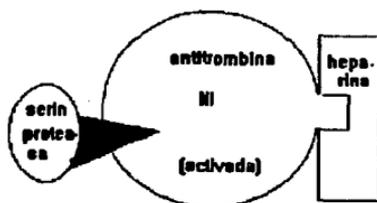


FIG 5 "Efecto de la heparina sobre la AT-III"

## **6.6 ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE DE LA HEPARINA ESTANDAR ( HE )**

*La actividad biológica de la HE esta contenida en un único pentasacárido, el cual presenta una alta afinidad por la AT-III. Aproximadamente el 30 % de la molécula contiene esta estructura, el 70 % restante no presenta actividad alguna. (17,19)*

*El mejor efecto anticoagulante de HE es a través de su interacción con AT-III, esta unión produce un cambio conformacional en la molécula de AT-III, acelerando así su capacidad inhibitoria sobre enzimas de la coagulación. (9,14,15,17,26)*

*El fIIa y fXa son los más sensibles a la inhibición por el complejo heparina -AT-III, la trombina es inhibida más rápidamente que el fXa, este último ( Xa ) es, protegido de la inactivación por el fVa, Ca y FI, por lo que el fXa no es completamente inactivado. (2,3,4,9,10,14,15,19,22,23,24,26,28,44)*

## **6.7 ACTIVIDAD ANTITROMBOTICA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR ( HBPM )**

*La actividad biológica de las HBPM dependen de la cantidad de unidades de sacaridos. Si la HBPM presenta una cadena con más de 18 unidades ( pm. mayor a 5400 D ) su mecanismo de acción es igual a la HE. Cuando la HBPM presenta una cadena con menos de 18 unidades ( pm menor a 500 D ) son incapaces de unirse a FIIa y AT-III simultáneamente por lo tanto son incapaces de acelerar la inhibición de la trombina, por la AT-III, pero retienen la habilidad de catalizar la inhibición del FXa.*

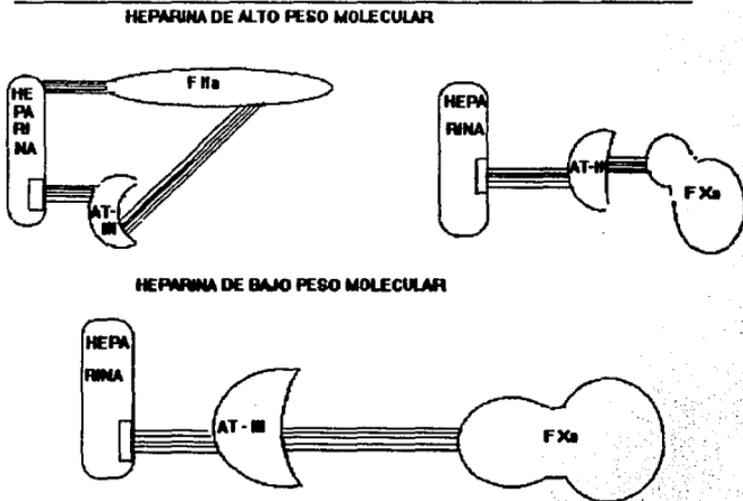
*En esto se basa la elevada actividad antitrombotica de las HBPM.*

*La capacidad de inhibición del complejo heparina-AT III sobre los factores de la coagulación ( trombina y FXa ) varia en función al PM. Esta diferencia puede ser debida a un distinto modelo de unión de la heparina de alto o bajo peso molecular, a la AT-III y a los factores de la coagulación. Existen dos posibles modelos de unión (ver Fig 6)*

*1) Las heparinas de alto peso molecular se unen primero a la AT-III y después se establece una unión distinta entre la heparina y la trombina, siendo esto esencial para la inhibición del factor II activado.*

*por el contrario, la unión al factor X activado se hace a través solo de la AT-III.*  
(4,5,15,33,35,40,41,46)

*2) Las heparinas de bajo peso molecular se unen a la AT-III, la cual se une al Factor Xa, produciendo su inhibición, no existiendo ninguna relación entre la HBPM y FXa.*



**FIG 5 Modelos de unión de la heparina con AT-III, trombina y factor Xa, según su peso molecular.**

*La HE y otras heparinas de alto peso molecular, inhiben el FXa, pero inhiben en mayor proporción a la trombina, mientras que las HBPM son muy buenos inhibidores del factor Xa, pero presentan poco efecto sobre la trombina. Independientemente del PM, las moléculas de heparina de alta afinidad se unen perfectamente a la AT-III.*  
(5,10,14,20,23,44)

## VII.- PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

### 7.1 ABSORCION

*La heparina no es eficaz por vía bucal, ya que no es absorbida por el tracto gastrointestinal. En cambio es bien absorbida, cuando es administrada por vía intravenosa o subcutánea, presentando una acción inmediata. (9,10,13,26,46)*

*La administración subcutánea es recomendada cuando la heparina es usada como profiláctico en pacientes post-operados. (9,14,26,44,46)*

*Varía ampliamente la respuesta al anticoagulante de un paciente a otro, la cantidad necesaria para lograr un resultado terapéutico depende de factores como: peso corporal, estado de choque, fiebre, insuficiencia hepática. (15,44,46)*

### 7.2 DISTRIBUCION

*El glicosaminoglicano es distribuido primeramente en todo el sistema vascular, ya en la sangre se une a la AT-III, además de otros constituyentes como histidina, la cual es rica en glicoproteínas, factor 4 plaquetario (Pf4), vitronectina, fibronectina, y factor Von Willebrand (FVW). las fracciones de heparina tienen una menor interacción con el Pf4, disminución en la inducción de anticuerpos anti plaquetas ( las cuales presentan una reacción cruzada con la HE ), también una menor inhibición del crecimiento de la célula del músculo liso del endotelio., contribuyendo con esto a un tiempo de vida más prolongado, aumenta la proteína lipasa y triglicérido lipasa hepáticas, favoreciendo su efecto antitrombotico y aquí párese ser que el grado de sulfatación de la heparina es importante. ( 13,18,19,46)*

*El tiempo de vida media es de 90 a 150 minutos por vía intravenosa y de 200 a 300 minutos ( 3- 3 1/2 hrs) por vía subcutánea. La biodisponibilidad es de 90 % en función del factor Xa comparada con 20 % de la heparina estándar. (14,20,22,23,33)*

### **7.3 ELIMINACIÓN**

*La heparina es eliminada y degradada primeramente por el sistema fagocítico mononuclear (anteriormente llamado sistema retículo endotelial), y una mínima cantidad es eliminada por orina. Las HBPM son metabolizadas y depuradas en menor proporción. (8,21,23,26,30,33)*

### **7.4 EFECTOS ADVERSOS**

*El principal efecto adverso de la heparina estándar es la hemorragia, en pacientes mayores de 40 años. En ocasiones se produce trombocitopenia leve, una vez iniciada la coagulación pero este efecto es leve. Y las plaquetas retornan en pocos días a sus valores normales, o se mantienen bajas, pero nunca por debajo del límite hemostático.*

*Dado que la heparina comercial contiene algunas impurezas, pueden producirse reacciones alérgicas principalmente en el sitio de inyección subcutánea, en el sitio de administración puede aparecer algunos hematomas. (12,15,17,25,34,46)*

*Las HBPM son más efectivas al catalizar la inhibición del F Xa, que a la trombina, por lo que se reduce el efecto hemorrágico de la HE. (5,12,19,21,30,36,46,47)*

## **7.5 CONTRAINDICACIONES**

*La heparina esta contraindicada en pacientes hipersensibles al fármaco, que presenten hemorragia, trombocitopenia, hipertensión. Cuando no pueda llevarse acabo las pruebas de coagulación idóneas para monitorear en los intervalos apropiados, por ejemplo, TTPa, TT ( esta contraindicación es para dosis completas de heparina; En general no se necesita monitorear los parámetros de los pacientes que reciben dosis bajas de heparina ), la heparina también esta contraindicada en estado incontrolable de sangrado.(3,10,15,19,24,27,36,46)*

## VIII.- JUSTIFICACION

*La enfermedad tromboembolica constituye el primer factor de mortalidad a nivel mundial. Se estima que el numero de personas con riesgo de presentar esta patologia , a nivel mundial asciende a 10 millones y que 2 millones de personas mueren cada año por su causa . Aproximadamente el 50 % de los pacientes mayores de 40 años que son sometidos a cirugía general desarrollan después de la operación trombosis venosa profunda (TVP) . La profilaxis con heparina estandar o una variedad de heparinas de bajo peso molecular pueden reducir la frecuencia de enfermedades tromboticas después de una cirugía electiva .*

*Por lo que, la finalidad de este estudio es establecer que una aplicación subcutánea diaria de 7500 u anti-Xa (fraxiparine ), brinda una prevención más eficaz de la TVP post-operatoria , que la HE profiláctica a bajas dosis (5000 usp cada 12 hrs), sin tener un incremento significativo en las complicaciones hemorrágicas.*

## **IX.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GENERALES**

1.-  *Demostrar que la heparina fraccionada CY-216 (Fraxiparine) disminuye significativamente la incidencia de enfermedad tromboembolica en pacientes post-operados en relación a la heparina no fraccionada (estandar), Utilizadas ambas a dosis profilácticas.*

2.-  *Demostrar que la heparina fraccionada CY-216 (Fraxiparine) Utilizadas a dosis profilácticas en pacientes post-operados se asocia a un menor indice de complicaciones hemorrágicas que la heparina no fraccionada (estandar).*

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

1.-  *Mediante pruebas hemostáticas ( TTP, TT, y Cuenta de plaquetas ), Determinar si existe o no una alteración en la hemostasia fisiológica en pacientes mayores de 40 años.*

2.-  *Cuantificar la cantidad (en porciento) de AT-III presente en el plasma de pacientes, en estudio*

3.-  *Comprobar la posible presencia de trombosis venosa profunda, mediante la pletismografía*

## **X.- HIPOTESIS**

*La heparina fraccionada CY-216 (Fraxiparine) disminuye significativamente la incidencia de Trombosis venosa profunda y produce mas efectos secundarios, en pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva, Utilizada a dosis profilácticas y en relación a la heparina convencional (estandar), utilizada también a dosis profilácticas.*

## **XI.- DESARROLLO EXPERIMENTAL**

*Se realizó un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y comparativo que incluyó a 72 pacientes, que cumplieron con algunos criterios.*

### **11.1 CRITERIOS DE INCLUSION**

*Pacientes de ambos sexos, mayores de 40 años, candidatos a cirugía abdominal electiva, con anestesia general que duró más de 30 minutos, permaneciendo hospitalizados por 7 días después de la cirugía. La cirugía practicada fue una de las siguientes: gastrectomía, resección intestinal ó colónica, cirugía de los conductos biliares y tumores retroperitoneales, los abdómenes no habían sido sometidos a cirugías anteriores..*

### **11.2 CRITERIOS DE EXCLUSION**

*Embarazo, antecedentes alérgicos a la heparina, trombocitopenia inferior a 100,000/mm<sup>3</sup>, hemofilias, disfunción renal grave ( urea sérica de 120 mg y/o creatinina mayor de 2 mg% ), úlcera péptica activa, uso de medicamentos que alteren la hemostasia en los últimos 8 días anteriores a la cirugía, cirugías ginecológicas, urológicas, septicemia, hematuria, trombosis o tromboembolia en los últimos tres meses, disfunción tiroidea, TP alargado más de 5 segundos en relación al testigo, TTPa alargado más de 10 segundos con relación al testigo, y TT alargado a más de 5 segundos en relación al testigo*

### **11.3 ALEATORIZACION**

*Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos, uno recibió heparina fraccionada CY-216, y el otro heparina no fraccionada. La dosis y ritmo de administración de los dos medicamentos fue diferente. Con este trabajo solo se valoro el perfil hemostático.*

### **11.4 ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO**

*- Heparina fraccionada CY-216 (fraxiparine), solución concentrada de 25,000 U aXa / ml, en jeringas prellenadas conteniendo 0.3 ml ( 7500 U aXa)*

*- Heparina no fraccionada (estandar), solución concentrada 5000 USP-U*

*Tanto la CY-216 (HBPM) como la heparina no fraccionada (estandar) se administraron por vía subcutánea*

### **11.5 DOSIFICACION**

*GRUPO 1 CY - 216 (HBPM).*

*- 4 hrs. antes de la cirugía 0.3 ml ( 7500 U- anti Xa )*

*- 8 hrs después de la cirugía 0.3 ml ( 7500 U- anti Xa )*

*-24 hrs después de la cirugía 0.3 ml ( 7500 U- anti Xa )*

*Las subsiguientes dosis fueron administradas cada 24 hrs. a las mismas dosis ( 0.3 ml ) hasta el 7º día post-operatorio.*

## **GRUPO II Heparina no fraccionada ( HE )**

*-4 hrs antes de la cirugía 1.0 ml 5000 USP - u*

*-8 hrs después de la cirugía 1.0 ml 5000 USP -u*

*- 16 hrs después de la cirugía 1.0 ml 5000 USP -u*

*Se administro la misma dosis de HE cada 8 hrs, hasta el 7º día post-operatorio.*

## **11.6 TRATAMIENTO ASOCIADO**

*Los pacientes incluidos en este estudio pudieron recibir cualquier otro tratamiento, excepto medicamentos antirombóticos, antiplaquetas, dextranos, medicamentos depresores de la trombina, analgésicos del tipo del ácido acetilsalicílico y cefalosporinas ( katamoxef, cefoperazón, cefamandol, etc.)*

## **11.7 EXAMEN CLINICO**

*Todos los días el médico realizo un examen clínico, buscando en especial signos de embolia pulmonar o sangrado.*

*Examino con cuidado piel, membranas y mucosas, buscando signos de sangrado o equimosis.*

## **11.8 MONITOREO DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO**

*Los estudios de laboratorio, tienen por objetivo controlar el efecto anticoagulante y antitrombotico de la HS y HBPM, respectivamente, para asegurar un efecto clínico. La primera finalidad de las pruebas hemostáticas, es determinar si existe o no una alteración de la hemostasia fisiológica. Esto es de gran importancia por que en general la terapéutica hemostática es ineficaz cuando el mecanismo de la hemostasia es normal. Si se confirma la existencia de anormalidad, se debe entonces precisar el tipo de alteración. Es recomendable efectuar el estudio biológico en dos etapas: En una primera fase, las pruebas de orientación permiten afirmar la integridad de la hemostasia y orientar hacia un tipo de afecciones hemorrágicas. En una segunda etapa se utilizan pruebas más específicas, que precisan el diagnóstico.*

## **11.9 MATERIAL PARA LA OBTENCION DE MUESTRAS**

- Jeringas desechables de 20 ml (plastipak)
- Tubos de plástico de 5 ml con citrato de sodio (anticoagulante)
- Trombonchos con citrato de sodio (anticoagulante)
- Tubos de plástico con EDTA (anticoagulante)

## **11.10 MATERIAL DE TRABAJO**

- Baño Maria a 37°C

- Baño de hielo/agua

- Tubos de ensayo de 12 x 75
- Tubos de plástico con tapón
- Cronómetro
- Pipeta serológica de 10, 100 y 200 micro litros respectivamente
- Pipeta de thoma para glóbulos rojos
- Microscopio de contraste
- Papel filtro
- Espectrofotómetro a 405 nm
- Tubos de ensayo de 12 x 15
- Lámpara de iluminación
- Fibrómetro
- Pipeta graduada de 0.1, 0.2, 5.0, 10.0 ml
- Cámara de newbauer
- Caja petri
- Agitador de pipetas
- Centrifuga

### 11.11 REACTIVOS

- Plasma citratado pobre en plaquetas (Muestra del paciente)
- Mezcla de plasmas normales citratados de donadores sanos
- Agua destilada
- Citrato de sodio al 3.8 % (Merck)
- Tromboplastina parcial, Automated APTT (Organon teknika)
- Cloruro de calcio 0.025 M (Merck)
- Trombina humana Fibrindex de 50 U / ml (ortho diagnostic)
- Solución salina 0.85 %
- EDTA (Baker analyzed)
- Oxalato de amonio al 1% (Baker analyzed)
- Chromostrate heparin anti-Xa assay (organon teknika)
- Chromostrate Antithrombin III assay (organon teknika)
- Acido acético glacial al 50 % (Merck)

## **11.12 METODOS ( PERFIL HEMOSTATICO )**

*La toma de muestras sanguíneas se realizaron los días, -1, +3, +7. Considerando como día cero, el día de la operación. La recolección de las muestras se realizó 3 hrs después de la aplicación subcutánea de HBPM y HE , ya que la concentración plásmatica máxima se presenta a las 3 hrs. de administrada:*

*Para la realización de TTPa, TT, AT-III, y Anti-Xa ( solo en caso de sangrado ) se utilizo plasma, por lo que se obtuvo sangre venosa en 2 trombotubos, los cuales contenian citrato de sodio como anticoagulante.*

### **11.12.1 TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO ( TTPa )**

*Se define como el tiempo que tarda en coagular una muestra de plasma, cuando se le añade tromboplastina parcial ( sustituto fosfolipídico de las plaquetas ), caolin (activador de contacto), y calcio. Esta prueba valora alteraciones en la via intrínseca de la coagulación, a excepción del factor VII. Se expresa en segundos y se reporta en comparación con un testigo normal o pool. Las pruebas para cada plasma se efectúan por duplicado, no deben de existir diferencias entre los tiempos , mayores a 5 segundos, cuando esto sucede se repite la prueba.*

*El TTPa se prolonga siempre que existe una importante reducción en la actividad de los factores de la via intrínseca. Esta prueba es la más utilizada para el monitoreo de la terapia con heparina o derivados de ella.*

#### **TÉCNICA**

- 1.- Incubar calcio 7 min. a 37 °C
- 2.- En un tubo de vidrio poner 0.1 ml de reactivo (automated TTP) e Incubar por 2 min a 37 °C
- 3.- Agregar 0.1 ml de calcio (preincubado)
- 4.- Observar el coágulo

*Nota: hacerlo por duplicado.*

*Valor Normal: + - 5 seg. en relación al testigo*

#### **11.12.2 TIEMPO DE TROMBINA (TT)**

*El tiempo de trombina evalúa la integridad de la vía común, en la coagulación.*

*Es el tiempo durante el cual, el fibrinógeno presente en el plasma se transforma en fibrina, se expresa en segundos y se reporta en comparación con un testigo normal. al igual que la prueba anterior, se efectúa por duplicado y no debe de existir diferencias entre los tiempos mayores a 5 segundos, cuando esto sucede se repite la pba.*

*Esta pba es más sensible a la presencia de inhibidores, se encuentra alargada cuando se administra HE y se mantiene normal con HBPM.*

#### **TÉCNICA**

*Trombina humana de 50 U/ml (Fibrindex 50 U/ml)*

- 1.- Preparar solución Stock de trombina, ajustando el TT con un pool entre 26 y 28 seg.
  - a) Adicionar 1 ml de sol. salina a la ampolleta de trombina

- b) En un tubo de vidrio colocar, 2 ml de sol. salina
- c) Agregar 0.120 microlitros de trombina ( de la ampolleta )
- d) Mezclar y estandarizar de 26 a 28 seg.
- e) Conservar en baño de hielo

2.- En otro tubo de vidrio

- a) Colocar 0.2 ml de muestra o pool e incubar 2 min. a 37 °C
- b) Agregar 0.2 ml de trombina estandarizada ( sol. de Stock )
- c) Cronometrar, observando el coágulo

Valor Normal : + - 5 segundos en relación al testigo

### **11.12.3 CUENTA MANUAL DE PLAQUETAS**

La administración de heparina puede provocar una leve trombocitopenia, una vez que se ha iniciado la anticoagulación. Esto es en los primeros 2 a 3 días de iniciado el tratamiento.

La sangre total se diluye con oxalato de amonio al 1 % con el objeto de hemolizar completamente los hematies. Se cuentan las plaquetas en la cámara de newbauer mediante el microscopio de contraste de fases.

#### **TÉCNICA**

- 1.- Obtener sangre venosa, en un tubo de plástico, que contenga EDTA
- 2.- Mezclar la sangre con suavidad durante 5 minutos
- 3.- Con la pipeta de thoma para cuenta de glóbulos rojos, se aspira sangre hasta la marca de 1.0 y se diluye hasta la marca de 101 con Oxalato de amonio al 1.0 % ( dil. 1: 100 ). Se hace por duplicado

4.- Se colocan las pipetas en un agitador de 10 a 15 min.

5.- Se llena la cámara de newbaver, con el contenido de las pipetas, debidamente mezcladas y desechando las 4 a 6 primeras gotas

6 - Dejar reposar por 15 minutos, en una cámara húmeda

7.- Contar las plaquetas. Con ayuda del microscopio de contraste de fases

*Nota: Se cuenta la cuadrícula central destinada a cuenta de glóbulos rojos*

$$\text{Plaquetas / mm}^3 = \text{No. de plaquetas} \times \text{factor de dilución} \times \text{factor de volumen} \\ \text{contadas} \qquad (100) \qquad (10)$$

*Valor Normal: 150,000 a 450,000 / mm<sup>3</sup>*

### **11.12.4 ANTITROMBINA III**

*La determinación de AT-III merece una especial atención, ya que es el principal inhibidor del proceso de la coagulación, en particular de la trombina y del factor Xa. Pero sobre todo por el papel que desempeña en la acción farmacológica de la heparina. (14,22,26,30,33)*

*Con el método amidolítico y mediante sustratos cromogénicos se puede determinar la actividad antitrombina o bien la actividad anti-factor Xa. Utilizando sustratos específicos. (14,22,26,30,33)*

*Se valorará por el método cromogénico.*

*La AT-III contenida en el plasma es incubada con un exceso de Trombina en presencia de heparina formándose el complejo AT-III-heparina-trombina, la cantidad residual de trombina es determinada por su actividad amidolítica sobre un sustrato cromogénico liberando el cromógeno, dicha liberación es evaluada por un método de punto final o por un cinético a 405 nm. (14,22,26,30,33)*

la cantidad de trombina residual ( medida por la liberación de la paranitroanilina ) es inversamente proporcional a los niveles de AT-III de la muestra examinada.

### TÉCNICA

Se utilizo la técnica de Chromostrate ( antitrombin III assay )

Preparar una curva de calibración, a partir del plasma ó pool de referencia, haciendo diluciones con tampón, 1/40, 1/80, 1/160. Estas corresponden a una actividad teórica de 100 %, 50 %, 25 %.

Antes de proceder con la técnica, se preparan diluciones de plasma del paciente, control, y plasma de referencia ( pool ) con tampón, de acuerdo al siguiente esquema.

|                            |           |                                      |
|----------------------------|-----------|--------------------------------------|
| Plasma del paciente        | ( 1/40 )  | 0.05 ml plasma + 1.95 ml tampón      |
| Control                    | ( 1/40 )  | 0.05 ml plasma + 1.95 ml tampón      |
| Plasma de referencia 100 % | ( 1/40 )  | 0.05 ml plasma + 1.95 ml tampón      |
| 50 %                       | ( 1/80 )  | 1.0 ml dilución 1/40 + 1.0 ml tampón |
| 25 %                       | ( 1/160 ) | 1.0 ml dilución 1/80 + 1.0 ml tampón |

Pipetear en el tubo prueba:

|  |            |
|--|------------|
| - Plasma diluido ( paciente ó estándar )                           | 0.2 ml     |
| - Incubar a 37 °C  | 3 a 5 min. |
| - Reactivo de trombina   | 0.2 ml     |
| - Mezclar e incubar a 37 °C  | 60 seg.    |
| - Reactivo "sustrato cromogenico"                                  | 0.2 ml     |
| - Mezclar e incubar a 37 °C  | 30 seg     |
| - Acido acético al 50 %  | 0.2 ml     |
| - Mezclar y transferir a una cubeta, realizar la lectura a 405 nm. |            |

*El color permanece estable por varias horas.*

*Determinar el % de AT-III por interpolación directa en la curva de calibración*

*Valor Normal es de 80 - 120 %*

### **11.11.5 ANTI - Xa**

*Determinación de heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular mediante su actividad anti - Xa. Utilizando métodos amidolíticos, con sustratos cromogénicos.*

*El principio de la prueba consiste en adicionar al plasma heparinizado un exceso de AT-III, con lo que se forma el complejo, AT-III - heparina, posteriormente se le adiciona factor Xa en exceso, el cual es inhibido de acuerdo a la concentración de heparina. El factor Xa restante se hace reaccionar con un sustrato cromogénico, liberando un péptido ( paranitroanilina ) de color amarillo, el cual es inversamente proporcional a la cantidad de heparina ( HE ó HBPM ) presente en el plasma. Esta determinación solo se realiza si el paciente presenta sangrado abundante.*

### **11.12.6 FLEBOGRAFIA POR IMPEDANCIA ( PLETISMOGRAFIA )**

*Ley de ohms: Voltaje = Corriente X Resistencia ( impedancia ). forma la base teórica para medir los cambios en el volumen sanguíneo, si la fuente de la corriente es constante, cambios en el voltaje reflejaran cambios en la impedancia eléctrica. Está probado que cambios en el volumen son proporcionales al negativo de los cambios*

*medidos por cuatro electrodos y registraran la impedancia, así que grabando los cambios negativos en el voltaje de la pantorrilla, la impedancia graba una señal que esta relacionada linealmente a los cambios en el volumen venoso, debido a la baja corriente ( menos de 1 amper ) y alta frecuencia ( 22 Khtz ). La impedancia es un método seguro y eficaz para monitorear los cambios regionales en el volumen venoso.*

### **11.12.7 VALORACION DEL SANGRADO**

*a) Trans-operatorio. Perdida anormal de sangre, para el tipo de cirugía practica. Esto es estimado por el cirujano, por lo que se le pregunto directamente a él.*

*b) Post-operatorio. Valoración diaria, cuantificación de perdida de sangre a través de sondas, hematomas, etc.*

## XII.- RESULTADOS

De 72 pacientes captados para el estudio, 14 no concluyeron el tratamiento profiláctico, a 28 se les administro heparina estandar y a 30 heparina de bajo peso molecular, CY-216 (fraxiparine), siendo un total de 58 pacientes estudiados.

Las muestras fueron tomadas los días -1, +3, +7 (considerando como día cero el día de la operación) (tabla 3).

TABLA 3 "DISTRIBUCION DE TOMA DE MUESTRAS

| LUNES | MARTES | MIÉRCOLES | JUEVES | VIERNES | SABADÓ | DOMINGO |
|-------|--------|-----------|--------|---------|--------|---------|
| -1    |        |           |        | +3      |        |         |
|       | -1, +7 |           |        |         | +3     |         |
|       |        | -1, +7    |        |         |        | +3      |
|       |        |           | -1, +7 |         |        |         |
| +3    |        |           |        | -1, +7  |        |         |
|       | +3     |           |        |         | -1, +7 |         |

día -1 = día anterior a la cirugía

día +3 = día posterior a la cirugía

día +7 = día posterior a la cirugía

Los dos grupos fueron comparables en número de pacientes, en sexo, y en edad, habiendo más de la década de los 50 a 60 años. (tabla 4).

TABLA 4 "CLASIFICACION DE PACIENTES EN SEXO Y EDAD"

| TOTAL = 58  | HBPM (n = 30) | HE (n = 28) |
|-------------|---------------|-------------|
| <b>SEXO</b> |               |             |
| MASCULINO   | 12 (40 %)     | 9 (32.1 %)  |
| FEMENINO    | 18 (60 %)     | 19 (67.8 %) |
| <b>EDAD</b> |               |             |
|             | X = 55        | X = 56      |
| 40 - 50     | 9 (30 %)      | 7 (25 %)    |
| 51 - 60     | 16 (53.3 %)   | 12 (42.8 %) |
| 61 - 70     | 2 (6.6 %)     | 8 (28.5 %)  |
| 71 - 80     | 3 (10 %)      | 1 (3.5 %)   |

A los 2 grupos se les practico una intervención quirúrgica, abdominal electiva, considerada de bajo riesgo. (tabla 5)

TABLA 5 "CIRUGIAS PRACTICADAS"

| CIRUGIA                      | HBPM (n = 30) | HE (n = 28) |
|------------------------------|---------------|-------------|
| Colecistectomia              | 20 (66.7 %)   | 13 (46.4 %) |
| Gastrectomia                 | 4 (13.3 %)    | 2 (7.2 %)   |
| Cancer                       | 2 (6.7 %)     | 3 (10.7 %)  |
| Tumor retrope-<br>ritoneal   | 1 (3.3 %)     | -----       |
| Pancreatitis<br>aguda        | 1 (3.3 %)     | -----       |
| Adenocarcinoma               | 2 (6.7 %)     | -----       |
| Funduplicatura               | -----         | 5 (17.9 %)  |
| Histerectomia<br>abdominal   | -----         | 1 (3.6 %)   |
| Revisión de vias<br>biliares | -----         | 1 (3.6 %)   |
| Cardiotomia de<br>heller     | -----         | 1 (3.6 %)   |

Las tablas 6 y 7 muestran los datos obtenidos en cada grupo. Fraxiparina y Heparina estandar respectivamente.

| PACIENTE | CIRUGIA           | EDAD | SEXO  | TIP (SEG) |      |      | TT (SEG) |      |      | AT-III (%) |       |       | PLAC    |
|----------|-------------------|------|-------|-----------|------|------|----------|------|------|------------|-------|-------|---------|
|          |                   | AÑOS | M O F | 1         | 2    | 7    | 1        | 3    | 7    | 1          | 3     | 7     |         |
| DMN      | Colectectomia     | 58   | F     | 37.5      | 29.9 | 29.9 | 39.8     | 28.9 | 29.3 | 133.0      | 95.0  | 99.0  | 304.000 |
| ASS      | Colectectomia     | 75   | M     | 47.5      | 45.3 | 42.6 | 28.8     | 27.0 | 26.1 | 76.9       | 73.2  | 80.1  | 214.000 |
| JBS      | Colectectomia     | 52   | F     | 33.6      | 30.9 | 28.1 | 36.3     |      |      | 28.6       | 78.3  | 98.9  | 328.500 |
| ASP      | Colectectomia     | 73   | M     | 31.3      | 35.5 | 35.3 | 29.0     | 29.5 | 28.7 | 72.6       | 73.8  | 74.9  | 177.000 |
| LEF      | Adenocarcinoma    | 53   | M     | 37.8      | 38.5 | 35.0 | 41.5     | 40   | 33.6 | 54.2       | 46.5  | 82.8  | 329.000 |
| JMC      | Gastreotomia      | 48   | M     | 43.5      | 37.4 | 36   | 23.1     | 20.7 | 19.2 |            | 96.0  | 99.0  |         |
| TFG      | Gastreotomia      | 56   | F     | 28.8      | 39.3 | 30.3 | 15.5     | 21.3 | 23.6 | 106.0      | 67.0  | 100.0 | 240.000 |
| JGM      | Colectectomia     | 58   | F     | 35.0      | 40.7 |      | 31.7     | 22.4 |      | 50.0       | 47.0  | 63.0  | 137.000 |
| GNE      | Colectectomia     | 58   | F     | 32.4      | 35.3 | 33.9 | 24.2     | 23.5 | 24.8 | 115.0      | 96.0  | 113.0 | 205.000 |
| ILD      | Colectectomia     | 78   | M     | 32.5      | 33.3 | 35.0 |          |      |      | 138.0      | 108.0 | 96.0  | 287.000 |
| IMC      | Colectectomia     | 53   | F     | 31.8      | 34.3 | 37.2 | 23.8     | 24.5 | 25.0 | 110.0      | 102.0 | 105.0 | 235.000 |
| FFS      | Gastreotomia      | 50   | M     | 35.5      | 36.7 | 36.4 | 23.5     | 29.2 | 28.7 | 132.0      | 101.2 | 108.1 | 265.000 |
| GRS      | Carca de estol    | 54   | F     | 41.0      | 32.4 | 36.0 | 29.0     | 31.1 | 28.0 | 137.0      | 86.0  | 90.5  | 317.000 |
| GFP      | Colectectomia     | 49   | F     | 40.5      | 37.9 | 29.7 | 29       | 29.3 | 29.2 | 130.5      | 133.0 | 145.0 | 343.000 |
| MEFI     | Colectectomia     | 54   | M     | 37.1      | 34.5 | 37.7 | 22.7     | 23.7 | 23.7 | 131.5      | 123.4 | 127.3 | 388.000 |
| LGF      | Colectectomia     | 53   | F     | 42.1      | 38.7 | 36.3 | 28.7     | 28.5 | 28.0 | 110.3      | 101.3 | 105.6 | 204.000 |
| ATC      | Colectectomia     | 54   | F     | 34.7      | 32.7 | 32.7 | 29.7     | 24.7 | 26.0 | 84.5       | 91.6  | 94.2  | 270.000 |
| CIS      | Colectectomia     | 62   | F     | 39.0      | 38.0 | 36.7 | 31.3     | 32.0 | 36.0 | 112.5      | 120.0 | 132.0 | 202.000 |
| RSL      | Adenocarcinoma    | 56   | F     | 37.5      | 41.7 | 38.1 | 29.2     | 28.9 | 30.0 | 138.0      | 103.0 | 108.6 | 270.000 |
| HIG      | Colectectomia     | 41   | M     | 36.7      | 36.0 | 36.0 | 28.0     | 26.0 | 35.0 | 118.0      | 93.7  | 140.3 | 325.000 |
| UIS      | Hemiparitis aguda | 47   | M     | 42.8      | 42.0 | 41.3 | 30.0     | 29.0 | 28.0 |            |       |       | 720.000 |
| HOC      | Gastreotomia      | 46   | F     | 40.5      | 37.5 | 36.0 | 25.8     | 29.9 | 27.0 | 90.0       | 72.0  | 116.0 | 182.000 |
| DEZ      | Colectectomia     | 52   | F     | 38.7      | 40.1 | 40.2 | 25.0     | 25.3 | 25.5 | 102.0      | 94.0  | 100.0 | 185.000 |
| GBC      | Colectectomia     | 45   | F     | 44.0      | 42.0 | 42.0 | 27.0     | 23.0 | 26.0 |            |       |       | 152.000 |
| REG      | Colectectomia     | 53   | M     | 42.0      | 42.0 | 42.0 | 29.0     | 27.0 | 26.0 |            |       |       | 215.000 |
| EGC      | Carca de estol    | 55   | M     | 41.0      | 39.0 | 43.0 | 28.0     | 29.0 | 30.0 |            |       |       | 241.000 |
| LCA      | Colectectomia     | 50   | F     | 42.0      | 44.0 | 40.0 | 29       | 28.0 | 26.5 |            |       |       | 247.000 |
| LVE      | Colectectomia     | 55   | F     | 42        | 35.0 | 36.3 | 38       | 29.3 | 27.0 |            |       |       | 146.000 |
| MJM      | Colectectomia     | 49   | M     | 37.7      | 35.9 | 37.2 | 25.9     | 25.0 | 26.7 |            |       |       | 390.000 |
| GMC      | Colectectomia     | 55   | F     | 38.3      | 40.0 | 39.0 | 24.0     | 25.0 | 24.6 |            |       |       | 265.000 |

TABLA 6

CY-216

FRAXIPARINA

| TT (SEG) |      |      | AT-III (%) |       |       | PLAQUETAS /mm <sup>3</sup> |         |         | SANGRADO | TROMBOSIS  | PLETISMO | GRAFIA  |        |
|----------|------|------|------------|-------|-------|----------------------------|---------|---------|----------|------------|----------|---------|--------|
| 7        | -1   | 3    | 7          | -1    | 3     | 7                          | -1      | 3       | 7        | Milímetros | ANTES    | DESPUES |        |
| 29.9     | 29.8 | 28.9 | 29.2       | 139.0 | 95.0  | 99.0                       | 304.000 | 184.000 | 249.000  | 300        | Negativo | Normal  | Normal |
| 43.5     | 28.8 | 27.0 | 26.1       | 75.9  | 73.2  | 80.1                       | 214.000 | 532.000 | 365.000  | 250        | Negativo | Normal  | Normal |
| 25.1     | 30.3 |      | 29.8       | 78.3  |       | 98.9                       | 328.500 |         | 350.000  | 250        | Negativo | Normal  | Normal |
| 33.3     | 29.0 | 23.5 | 26.7       | 72.5  | 79.8  | 74.9                       | 177.000 | 200.000 | 205.000  | 220        | Negativo | Normal  | Normal |
| 35.3     | 41.5 | 40   | 33.6       | 51.2  | 40.5  | 82.8                       | 319.000 | 250.300 |          | 450        | Negativo | Normal  | Normal |
| 36       | 23.1 | 20.7 | 19.2       | 96.0  | 96.0  | 93.0                       |         |         | 219.000  | 800        | Negativo | Normal  | Normal |
| 30.3     | 15.5 | 21.3 | 23.6       | 106.0 | 67.0  | 100.0                      | 240.000 | 139.000 | 233.000  | 350        | Negativo | Normal  | Normal |
|          | 21.7 | 22.4 |            | 50.0  | 47.0  | 63.0                       | 157.000 | 185.300 | 160.000  | 100        | Negativo | Normal  | Normal |
| 33.8     | 24.2 | 22.5 | 24.5       | 115.0 | 96.0  | 113.0                      | 209.000 | 193.000 | 232.000  | 100        | Negativo | Normal  | Normal |
| 35.0     |      |      |            | 136.0 | 106.0 | 96.0                       | 257.000 | 242.500 | 407.000  | 130        | Negativo | Normal  | Normal |
| 35.1     | 23.3 | 24.5 | 25.0       | 130.0 | 103.0 | 105.0                      | 238.000 | 236.000 | 241.000  | 100        | Negativo | Normal  | Normal |
| 36.4     | 29.5 | 29.2 | 28.7       | 135.0 | 101.2 | 109.1                      | 265.000 | 264.000 | 308.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 38.0     | 29.0 | 31.1 | 28.0       | 137.0 | 86.0  | 80.5                       | 317.000 | 179.000 | 250.000  | 350        | Negativo | Normal  | Normal |
| 39.7     | 29   | 29.3 | 29.2       | 120.5 | 133.0 | 145.0                      | 343.000 | 246.000 | 332.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 37.7     | 23.7 | 22.7 | 23.7       | 131.5 | 123.4 | 127.2                      | 369.000 | 395.300 | 423.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 36.3     | 29.7 | 28.5 | 28.0       | 110.3 | 101.3 | 105.5                      | 204.000 | 140.300 | 220.300  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 32.7     | 23.7 | 24.7 | 26.0       | 84.5  | 91.6  | 94.2                       | 270.000 | 314.000 | 522.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 36.7     | 21.3 | 32.0 | 26.0       | 112.5 | 120.0 | 132.0                      | 202.000 | 190.000 | 214.000  | 100        | Negativo | Normal  | Normal |
| 36.1     | 29.2 | 28.8 | 30.0       | 136.0 | 103.0 | 109.8                      | 270.000 | 249.000 | 326.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 36.0     | 28.0 | 26.0 | 28.0       | 116.0 | 95.7  | 104.5                      | 205.000 | 271.000 | 281.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 41.3     | 30.0 | 29.0 | 28.0       |       |       |                            | 75.000  | 515.000 | 431.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 38.0     | 26.8 | 29.3 | 27.0       | 80.0  | 72.0  | 110.0                      | 152.000 | 295.000 | 350.000  | 130        | Negativo | Normal  | Normal |
| 40.2     | 26.0 | 25.0 | 25.6       | 102.0 | 94.0  | 100.0                      | 165.000 | 215.000 | 203.000  | 100        | Negativo | Normal  | Normal |
| 42.0     | 27.0 | 29.0 | 26.0       |       |       |                            | 155.000 | 175.300 | 230.000  | 350        | Negativo | Normal  | Normal |
| 43.0     | 29.0 | 27.0 | 26.0       |       |       |                            | 215.000 | 159.300 | 277.000  | 50         | Negativo | Normal  | Normal |
| 41.0     | 29.0 | 29.0 | 30.0       |       |       |                            | 241.000 | 246.000 | 375.000  | 200        | Negativo | Normal  | Normal |
| 40.0     | 39   | 28.0 | 26.5       |       |       |                            | 247.000 | 237.000 | 265.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 36.3     | 38   | 29.3 | 27.0       |       |       |                            | 148.000 | 120.000 | 180.000  | 150        | Negativo | Normal  | Normal |
| 37.2     | 25.9 | 26.0 | 26.2       |       |       |                            | 390.000 | 406.000 | 360.000  | 100        | Negativo | Normal  | Normal |
| 38.0     | 24.0 | 25.0 | 24.5       |       |       |                            | 365.000 | 240.000 | 270.000  | 130        | Negativo | Normal  | Normal |

H  
E  
P  
A  
R  
I  
N  
A  
  
D  
E  
  
B  
A  
J  
O  
  
P  
E  
S  
O  
  
M  
O  
L  
E  
C  
U  
L  
A  
R

PTIA

| PACIENTE | DIAGNÓSTICO      | EDAD | SEXO  | TTP (SEG) |      |      | TT (SEG) |      |      | AT III (G) |       |       | PLAQUE  |
|----------|------------------|------|-------|-----------|------|------|----------|------|------|------------|-------|-------|---------|
|          |                  | AÑOS | M O F | 1         | 3    | 7    | 1        | 3    | 7    | 1          | 3     | 7     |         |
| MSH      | Colectectomia    | 43   | F     | 46.8      | 40.4 | 38.4 | 29.2     | 36.3 | 26.5 | 98.0       | 95.0  | 99.0  | 304.000 |
| AG       | Colectectomia    | 53   | M     | 37        | 35.7 | 35.6 | 27.5     | 23.7 | 29.0 | 79.8       | 80.6  | 82.4  | 305.000 |
| GFMI     | Gastrectomia     | 65   | F     | 34.9      | 38   | 53.1 | 26.7     | 55.3 | 62.4 | 89.5       | 86.7  | 85.8  | 275.000 |
| UCG      | Colectectomia    | 41   | F     | 35.5      | 48.1 | 48.2 | 20.4     | 23.7 | 17.4 | 135.0      | 94.0  | 114.0 | 314.000 |
| INA      | Carcinomatosis   | 53   | F     | 30.5      | 30.2 | 30.3 | 17.7     | 18.4 | 22.0 | 105.0      | 76.0  | 96.0  | 392.000 |
| SGR      | Colectectomia    | 52   | F     | 28.5      | 31.0 | 36.0 | 24.4     | 23.2 | 24.5 | 97.0       | 95.0  | 100.0 | 376.000 |
| EPD      | Colectectomia    | 51   | F     |           |      |      |          |      |      | 108.0      | 92.0  | 101.0 |         |
| EVR      | Cancer gastr.    | 75   | M     | 46.5      | 39.4 | 35.2 | 16.6     | 13.6 | 18.6 | 111.0      | 78.0  | 63.0  | 236.000 |
| JFG      | Carcinoma nefr.  | 68   | M     | 36.4      | 37.4 | 29.9 | 15.4     | 23.5 | 20.1 | 81.0       | 65.0  | 79.0  | 416.000 |
| MAG      | Colectectomia    | 54   | F     | 31.9      | 33.2 | 35.5 | 26.5     | 22.4 | 20.5 | 89.0       | 81.0  | 95.0  | 357.000 |
| GRM      | Colectectomia    | 50   | F     | 35.8      | 32.9 | 39.0 | 26.6     | 26   | 22.5 | 103.0      | 76.0  | 95.0  | 427.000 |
| EGC      | Colectectomía    | 53   | M     | 36.4      | 34.9 | 30.7 | 29.8     | 28.3 | 27.7 | 124.0      | 103.4 | 114.0 | 426.000 |
| PFZ      | Colectectomia    | 52   | F     | 37.7      | 39.0 | 33.2 | 25.2     | 29.3 | 36.2 | 115.0      | 128.0 | 140.0 | 282.000 |
| MCG      | Colectectomia    | 70   | F     | 33.5      | 36.3 | 39.0 | 24.0     | 24.3 | 24.5 | 153.0      | 107.2 | 125.0 | 164.000 |
| HGF      | Gastrectomia     | 45   | F     | 32.0      | 34.0 | 35.4 | 27.0     | 27.3 | 28.0 | 102.0      | 106.0 | 109.9 | 124.000 |
| CHC      | Histocitosis abd | 46   | F     | 40.0      | 39.0 | 39.5 | 28.0     | 28.3 | 28.6 | 116.0      | 95.0  | 115.0 | 366.000 |
| JCR      |                  | 62   | M     | 36.7      | 35.7 | 38.5 | 25.2     | 28.3 | 27.7 | 94.4       | 118.4 | 116.9 | 255.000 |
| OSE      |                  | 59   | F     | 33.3      | 31.9 | 34.3 | 26.0     | 29.3 | 25.0 | 140.0      | 125.5 | 145.0 | 304.000 |
| ACV      | Colectectomia    | 45   | F     | 39.0      | 36.0 | 35.0 | 25       | 27.5 | 27.0 | 116.0      | 33.9  | 140.0 | 311.000 |
| CHN      | Cancer en colon  | 65   | M     | 38.0      | 36.0 | 36.3 | 30.0     | 24.9 | 24.0 |            |       |       | 178.000 |
| EFH      | Funcionales      | 55   | M     | 35        | 35.0 | 36.0 | 27.0     | 22   | 23.5 |            |       |       | 276.000 |
| ROE      | Funcionales      | 22   | F     | 36.5      | 35.6 | 37.3 | 27.0     | 26.3 | 29.0 |            |       |       | 567.000 |
| OSE      | Colectectomia    | 60   | F     | 36.0      | 40.0 | 35.0 | 28.0     | 26.0 | 26.0 |            |       |       | 200.000 |
| PHC      | Colectectomias   | 58   | F     | 43.0      | 43.0 | 39.0 | 28.0     | 30.0 | 30.0 |            |       |       | 195.000 |
| PEF      | Funcionales      | 45   | F     | 43.0      | 44.5 | 47.0 | 25.0     | 27.0 | 25.0 |            |       |       | 246.000 |
| ALV      | Funcionales      | 50   | F     | 39.0      | 35.0 | 40.0 | 30.0     | 28.3 | 28.9 |            |       |       | 287.000 |
| ALV      | Funcionales      | 67   | M     | 37.4      | 36.2 | 37.0 | 26.0     | 27.0 | 27.0 |            |       |       | 340.000 |
| JFC      | Funcionales      | 51   | M     | 35.2      | 36.0 | 37.5 | 29       | 29.0 | 28.0 |            |       |       | 224.000 |

HEPARINA

ESTANCIAR

TABLA 7

| TT (SEG) |      |      |      | AT40 (S) |       |         | PLAQUETAS/mm3 |         |         | SANGRADO   | TROMBOSIS | PLETISMO | GRAFIA  |
|----------|------|------|------|----------|-------|---------|---------------|---------|---------|------------|-----------|----------|---------|
| 7        | 1    | 3    | 7    | 1        | 3     | 7       | 1             | 3       | 7       | MILIMETROS |           | ALTEZ    | DESPIES |
| 38.4     | 29.2 | 36.3 | 28.5 | 99.0     | 95.0  | 93.0    | 304.000       | 194.000 | 248.000 | 550        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 35.6     | 27.5 | 29.0 | 75.8 | 80.6     | 82.4  | 305.000 | 308.000       | 310.000 | 200     | Negativo   | Normal    | Normal   |         |
| 53.1     | 25.7 | 55.3 | 62.4 | 88.7     | 85.8  | 275.000 | 208.000       | 385.000 | 200     | Negativo   | Normal    | Normal   |         |
| 48.2     | 20.4 | 23.7 | 17.4 | 135.0    | 94.0  | 114.0   | 314.000       | 305.000 | 320.000 | 50         | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 30.3     | 17.7 | 18.4 | 22.0 | 105.0    | 78.0  | 95.0    | 382.000       | 389.000 | 395.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 36.0     | 24.4 | 23.2 | 24.5 | 97.0     | 95.0  | 100.0   | 378.000       | 439.000 | 390.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
|          |      |      |      | 108.0    | 92.0  | 101.0   |               | 242.000 | 387.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 35.2     | 16.6 | 13.6 | 18.6 | 111.0    | 76.0  | 63.0    | 236.000       | 271.000 | 235.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 29.9     | 18.4 | 21.5 | 20.1 | 81.0     | 85.0  | 79.0    | 418.000       | 351.000 | 404.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 35.5     | 20.5 | 22.4 | 20.5 | 88.0     | 81.0  | 95.0    | 357.000       | 318.000 | 370.000 | 145        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 38.0     | 25.6 | 26   | 22.5 | 103.0    | 75.0  | 95.0    | 427.000       | 362.000 | 350.000 | 200        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 30.7     | 25.8 | 28.3 | 27.7 | 124.0    | 103.4 | 114.0   | 458.000       | 278.000 | 291.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 39.2     | 25.2 | 29.2 | 35.2 | 115.0    | 128.0 | 140.0   | 282.000       | 398.000 | 288.000 | 175        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 38.0     | 24.0 | 24.3 | 24.5 | 153.0    | 107.2 | 125.0   | 164.000       | 200.000 | 220.000 | 200        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 35.1     | 27.0 | 27.3 | 28.0 | 102.5    | 106.0 | 109.0   | 154.000       | 180.000 | 200.000 | 150        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 38.5     | 28.0 | 28.3 | 28.6 | 110.0    | 95.0  | 115.0   | 266.000       | 260.000 | 270.000 | 150        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 38.7     | 25.0 | 28.3 | 27.7 | 94.4     | 118.4 | 118.0   | 265.000       | 317.000 | 271.000 | 150        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 34.3     | 28.0 | 29.3 | 25.0 | 140.0    | 129.3 | 145.0   | 204.000       | 241.000 | 195.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 35.3     | 28   | 27.5 | 27.0 | 118.0    | 3.8   | 140.0   | 311.000       | 291.000 | 305.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 38.3     | 30.0 | 24.8 | 24.0 |          |       |         | 178.000       | 98.000  | 160.000 | 550        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 36.0     | 27.0 | 25   | 23.5 |          |       |         | 276.000       | 304.000 | 370.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 37.0     | 27.0 | 25   | 29.0 |          |       |         | 367.000       | 310.000 | 390.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 35.1     | 28.0 | 28.3 | 26.0 |          |       |         | 200.000       | 320.000 | 368.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 35.1     | 28.0 | 30.3 | 30.0 |          |       |         | 195.000       | 230.000 | 314.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 40.0     | 30.0 | 29.0 | 28.0 |          |       |         | 246.000       | 154.000 | 240.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 37.0     | 28.0 | 27.0 | 28.5 |          |       |         | 287.000       | 278.000 | 300.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 37.5     | 29   | 28.0 | 28.0 |          |       |         | 340.000       | 320.000 | 332.000 | 100        | Negativo  | Normal   | Normal  |
| 37.5     | 29   | 28.0 | 28.0 |          |       |         | 224.000       | 240.000 | 100     | Negativo   | Normal    | Normal   | Normal  |

HEPARINA

ESTANCIAR

HEPARINA

H.C.

FRACCIONADA

*La pleisimografía de Impedancia (cambios en el volúmen venoso, medidos mediante una fuente de corriente) fue utilizada, para detectar posibles trombos en las venas profundas. Esta prueba fue normal en todos los pacientes ( los 2 grupos ), antes y después de la cirugía, por lo tanto con una trombosis negativa.(tablas 6 y 7)*

#### **NO SE DESARROLLO NINGUN CASO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

*Para determinar la efectividad del tratamiento profiláctico, así como el efecto y seguridad de la HBPM y la HE se realizo, un análisis estadístico ( a los datos de las tablas 6 y 7 ) mediante la prueba de "t" de Student, utilizando un 95 % de aceptación.*

$$t = \bar{x} - \mu / s \quad \text{donde} \quad s = s / \sqrt{n}$$

*Para la realización del análisis se hizo una comparación entre los días de prueba, en todas las variables, y en cada grupo (tablas 8,9,10,11).*

*Día -1 VS Día +3*

*Día +3 VS Día +7*

*Día +3 VS Día +7*

*También se realizo una comparación entre los 2 grupos de estudio, por día de prueba (-1, 3, 7). (tabla 12)*

Las tablas 8, 9, 10, 11 y 12 muestran los resultados del análisis estadístico. Utilizando una  $P = 0.05$ . ( $P =$  probabilidad de error), con la prueba  $t$  de Student.

Nota: Los resultados mostrados son probabilidades

TABLA 8

|          |  | TTP    |        |        |
|----------|--|--------|--------|--------|
|          |  | 1 VS 3 | 3 VS 7 | 1 VS 7 |
| CY - 216 |  | 0.6011 | 0.2846 | 0.4367 |
| HEPARINA |  | 0.5851 | 0.6744 | 0.4027 |

TABLA 9

|          |  | TT     |        |        |
|----------|--|--------|--------|--------|
|          |  | 1 VS 3 | 3 VS 7 | 1 VS 7 |
| CY - 216 |  | 0.2734 | 0.5434 | 0.3561 |
| HEPARINA |  | 0.3243 | 0.4612 | 0.7599 |

En las tablas 8 y 9 se observa que las pruebas de TTP y TT no presentan diferencias significativas entre los tres días de prueba.

TABLA 10

|          |  | AT - III |        |        |
|----------|--|----------|--------|--------|
|          |  | 1 VS 3   | 3 VS 7 | 1 VS 7 |
| CY - 216 |  | 0.0564   | 0.0097 | 0.6312 |
| HEPARINA |  | 0.0058   | 0.0012 | 0.7009 |

En la tabla 10, observamos que si hay diferencia significativa, en la comparación entre el día -1 con el día + 3, y el mismo día +3 con el día + 7.

La AT-III se encontró disminuida, en el tercer día post-quirúrgico, tanto en el grupo de fraxiparina como en el de heparina. esta reducción de AT-III, probablemente se deba a la pérdida de sangre por el proceso quirúrgico, así como a la activación del mecanismo de coagulación, que resulta del trauma ocasionado al tejido (cirugía), incrementándose el consumo de Antitrombina III necesaria para neutralizar el aumento de los factores Xa y IIa

**TABLA 11**

**PLAQUETAS**

|          | 1 VS 3 | 3 VS 7 | 1 VS 7 |
|----------|--------|--------|--------|
| CY-216   | 0.2342 | 0.004  | 0.0834 |
| HEPARINA | 0.6234 | 0.094  | 0.3698 |

En la tabla 11 vemos que en la comparación del día +3 VS +7 existe diferencia significativa, en el caso de CY-216 (fraxiparina), esto es debido a que en el día +3 hubo menor cantidad de plaquetas que el día +7, pero sin caer fuera del valor normal. Por lo que se considera que esta disminución de plaquetas no fue debido a la fraxiparina si no a otros factores

**TABLA 12**

| CY-216 VS HEPARINA | DIA -1 | DIA +3 | DIA +7 |
|--------------------|--------|--------|--------|
| TTP                | 0.0623 | 0.197  | 0.729  |
| TT                 | 0.278  | 0.9624 | 0.8791 |
| AT-III             | 0.9486 | 0.9904 | 0.8218 |
| PLAQUETAS          | 0.3376 | 0.0995 | 0.4684 |

La tabla 12 muestra la comparación entre los 2 grupos de estudio. Demostrando que en ninguna de las pruebas realizadas existe diferencia significativa

Las figuras 7, 8, 9 y 10 muestran la tendencia que presentaron las variables manejadas en el estudio

### TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA EN PACIENTES CON HEPARINA Y FRAXIPARINA

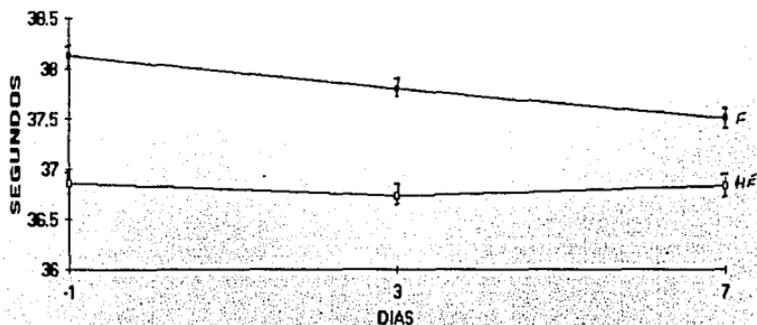


FIG 7

### TIEMPO DE TROMBINA EN PACIENTES CON HEPARINA Y FRAXIPARINA

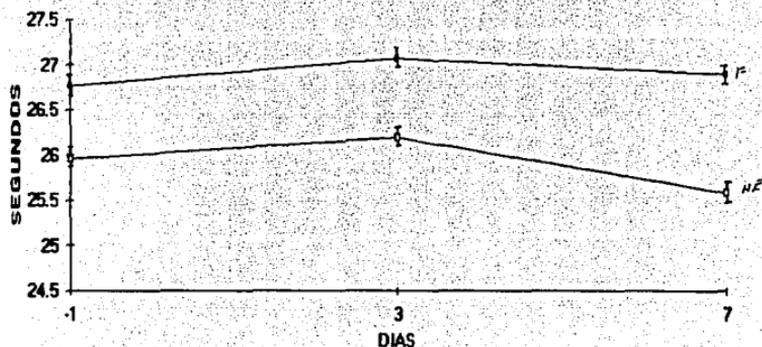


FIG 8

DETERMINACION DE AT-III CON HEPARINA ESTANDAR Y FRAXIPARINA

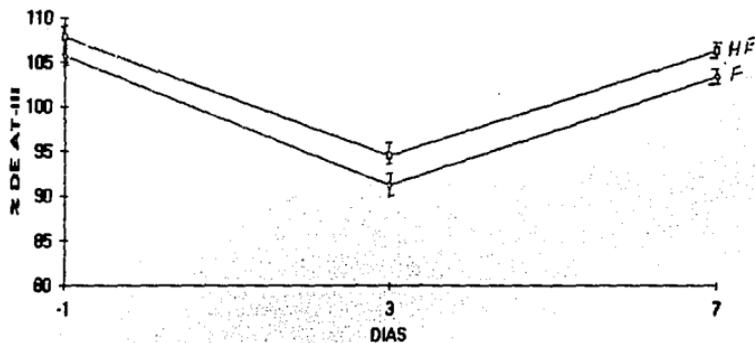


FIG. 9

CUENTA DE PLAQUETAS EN PACIENTES CON HEPARINA ESTANDAR Y FRAXIPARINA

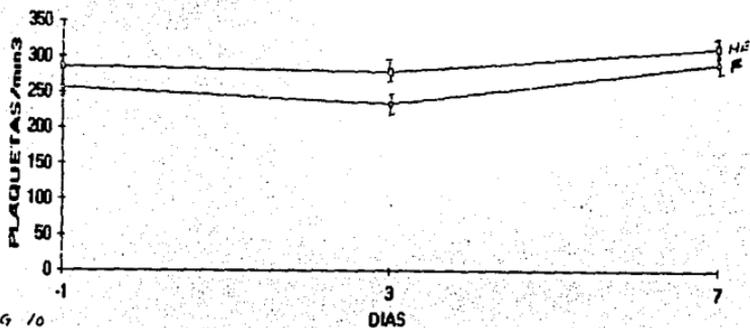
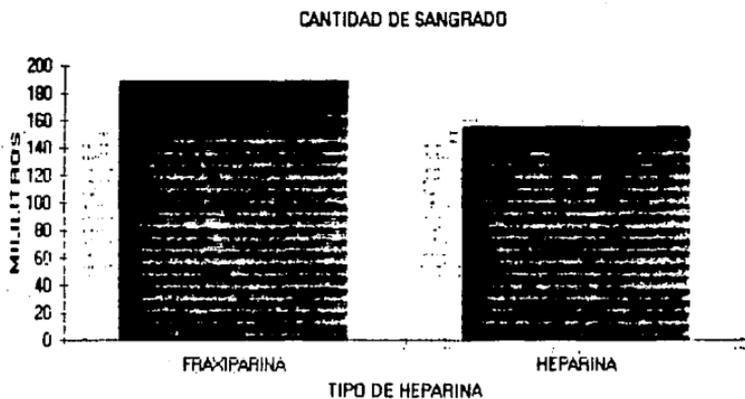


FIG 10

*En la cantidad de sangrado no hubo diferencia significativa entre los 2 grupos. se obtuvo una  $P = 0.337$  la siguiente figura muestra como fue el sangrado en cada grupo.*



### **XIII.- DISCUSION**

*Se llevo acabo un estudio comparativo entre la heparina estandar y una heparina de bajo peso molecular ( fraxiparina ), en la prevencion de trombosis venosa profunda post-operatoria en un grupo de pacientes mayores de 40 años y sometidos a cirugía abdominal electiva. Con objeto de determinar cual de las dos es mas efectiva y con menos efectos secundarios.*

*El total de pacientes fue de 72 aleatorizados en 2 grupos, las dosis administradas fueron., Doble dosis diaria de HE ( 5000 UI ) VS una sola dosis de fraxiparina ( 7500 U aXa ). Los grupos fueron evaluados un día previo a la cirugía, además de 3 y 7 días después de ella. Mediante los siguientes parámetros; Plaquetas, TTPa, TT, AT - III, y en aquellos pacientes que llegaron a presentar sangrado anormal serian evaluados por el Anti - Xa.*

*Los resultados obtenidos denotan que en ninguno de los pacientes se reporto sangrado anormal. En cuanto a las pruebas de laboratorio, el TTPa y TT no mostraron diferencia significativa, en ambos grupos, ni en la comparación entre ellos. En plaquetas aunque no hubo diferencia significativa, se encuentran bajas al día +3, esto probablemente debido al sangrado por el proceso quirúrgico que tuvieron los pacientes, ya que al día +7 se recuperan. La AT - III sí presenta diferencia significativa en ambos grupos, pero al igual que las plaquetas se supone que se debe a la cirugía.*

Comparando los resultados de AT - III obtenidos en esta investigación, con los reportados en el trabajo de T.H. Schondorf y H.G. Lasch (44) en donde utilizó un grupo de pacientes con condiciones similares al de este trabajo, con la única diferencia que también se determinó en el día +1, y se observan resultados muy similares. Además los datos de TTPa y TT son comparables con lo reportado en el trabajo de Douglas A. Triplett (46), donde indican que no existe ninguna prolongación significativa en el uso de ambas heparinas usadas profilácticamente.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## **XIV.- CONCLUSIONES**

*1.- En base a la comparación de TTP, TT, AT-III, Plaquetas y sangrado, No se encontró diferencia significativa entre los 2 grupos de pacientes tratados.*

*2.- De los datos obtenidos se concluye, que, una inyección subcutánea diaria de fraxiparina ( 7500 U aXa ) resulta igual de eficaz y segura que 2 inyecciones subcutáneas diarias de heparina estándar ( 5000 UI ) para la PREVENCIÓN DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. El estudio prueba que el uso adecuado de cualquiera de los dos fármacos anticoagulantes, resulta efectivo y seguro para la prevención de TVP post-operatoria en pacientes mayores de 40 años.*

*3.- En este trabajo, la única ventaja que ofrece la fraxiparina sobre la heparina estándar es la administración de una sola dosis diaria ( 7500 U aXa ).*

## **XV.- BIBLIOGRAFIA**

1.- Agnelli, G., Pascucci, C., Cosmi, B., *Effects of therapeutic doses of heparin on thrombolysis with tissue - type plasminogen activator in rabbits,*

*Blood* 1990;76;(10);2030-2036

2.- Amar, J., Caranobe, C., Sie, P., Bonfu, B., *Antithrombotic potencies of heparins in relation to their antifactor Xa and antithrombin activities an experimental study in two models of thrombosis in the rabbit, British Journal of haematology* 1990 ;76:94-100

3.- Bauer, K. A., Kass, B. L., Tencate, H., *Detection of factor X activation in humans,* *Blood* 1989;74;(6);2007-2015

4.- Beguin, H. S., Dol, K. F., Hemker, H. C., *The consumption of antithrombin III during coagulation, Its consequences for the calculation of prothrombinase activity and the standardisation of heparin activity, Thrombosis and haemostasis* 1992;68;(2);132-142

5.- Beguin, H. S., Wielders, S., Lormeau, C. J., Hemker, C. H., *The mode of action of CY216 and CY222 in plasma, Thrombosis and haemostasis* 1992;67;(1);33-41

6.- Bendetowicz, A. V., T., Hemker, T. H., *The effect of low molecular weight heparin (LMWH) on factor generation in tromboplastin activated plasma, British journal of haematology.* 1990;suplemento 3, Abs.14:17

- 7.- Boshkov, L. K., Warkentin, T. E., Caiherine, P. M., *Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies*, *British Journal of haematology* 1993;84:322-328
- 8.- Carrie, D., Caramobe, C., Boneu, B., *A comparison of the antithrombotic effects of heparin and of low molecular weight heparins with increasing antifactor Xa / antifactor IIa ratio in the rabbit*, *British Journal of haematology* 1993;83:622-626
- 9.- Carter, B. L., *Therapy of acute thromboembolism with heparin and warfarin*, *Clinical pharmacy* 1991; 10: 503-517
- 10.- Clark, W. G., and cols., *Farmacología clínica, Médica panamericana*, 12ª edit., Méx. D.F. 1990;369-381
- 11.- Coffman, J. D., *Trombosis venosa y diagnóstico de embolia pulmonar*, *Hospital practice* 1993;2:7;325-334
- 12.- Demers, CH., Ginsberg, J. S., Brill, P., *Rapid anticoagulation using ancrod for heparin- induced thrombocytopenia*, *Blood* 1991; 78: (9): 2194-2197
- 13.- Duncan, P. T., *Prevention of post-operative trombosis by low molecular weight heparin in patients undergoing hip replacemen.*, *Thrombosis and haemostasis* 1992;67;(5):491-493
- 14.- Evans, W. E., Schentag, J. J., *Applied pharmacokinetics principles of therapeutic drug monitoring second edition*, 1987 ;908-939

15.- Goodman y Gilman, *The pharmacological basis of therapeutics, Eighth edition volumen II. Republic de Singapore 1991: 1311-1326*

16.- Greinacher, A., Michels, I., Liebenhoff, U., Presek, P., Mueller, C., *Heparin associated thrombocytopenia: Immune complexes are attached to the platelet membrane by the negative charge of highly sulphated oligosaccharides, British journal of haematology 1993;84: 711-716*

17.- Hemker, H. C., in Verstrate, M., Vermeylen J., Linen H., Arnout J., *The mode of action of heparin in plasma, XIth Congress on Thrombosis and haemostasis, Brussels, Belgium, Leuven University, 1987;17*

18.- Hirsh, J., Levine, M. N., *Low molecular weight heparin, Blood 1992; 9;1:1-16*

19.- Hirsh, J., Ofuso, F. A., Levine, M., *The development of low molecular weight heparins for clinical use, XIth congress on thrombosis and haemostasis, Brussels, Belgium, Leuven University 1987;325-334*

20.- Hoffman, R., *Hematology basic principles and practice, Churchill Livingstone 1991;1436-1444, 1465-1476*

21.- Horne, M. K., Chao, S. H., *The effect of molecular weight on heparin binding to platelets, British Journal of haematology 1990;74:306-312*

22.- Hull, R. D., *Treatment of venous thromboembolism with low molecular weight heparins, Hematology/Oncology clinics of North America 1992;6;(5);1095-1102*

- 23.- Jensen, R., Gordon, E., *Clinical usage of low molecular weight heparin, Clinical hemostasis Review* 1993;7;(6):1-14
- 24.- Kakkar, V. V., Cohen, A. T., Edmonson, R. T., *Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The lancet* 1993;341:259-265
- 25.- Karel, N. H., Albada, J., Banga, J. D., Sixma, J. J., *Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin, Blood* 1991;78;(9):2337-2343
- 26.- Katzung, B. G., *Farmacologia basica y clinica, 3a edicion, el manual moderno, Mèx.* 1987, 386-388
- 27.- Kirchmainer, C. M., *Prevention of thromboemboli complications use of low molecular weight heparin, Biomedical progress* 1991;4:1-2
- 28.- Koppenhagen, K., Adolf, J., Matthes, M., *Low molecular weight heparin and prevention of post operative thrombosis in abdominal surgery, Thrombosis and haemostasis* 1992;67;(6):627-630
- 29.- Laforest, M. D., Linhart, N. C., Vitoux, F. G., *Pharmacokinetics and biodistribution of technetium 99m labelled standar heparin and a low molecular weight heparin (enoxaparin) after intravenous injection in normal volunteers, British Journal of haematology* 1991 ;77:201-208

30.- Leung, L. CH., Charo, I. F., Califf, H., R., *Newer approaches to anti-thrombotic therapy*, *Lancet* 1993;79:95-100

31.- Lopaciuk, S., Meisser, A. J., Filipecki, S., Zawilska, K., *Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a polish multicenter trial*, *Thrombosis and haemostasis* 1992;68;(1):14-18

32.- Menache, D., *Antithrombin III concentrates*, *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1992;6;(5):1115-1118

33.- Nachman, R. L., Silverstein, R., *Hypercoagulable states*, *Ann Intern med.* 1993;119:819-827

34.- Nader, H., Dietrich, C. P., Pinhal, S., Walenga, J., *Effect of LMW heparins and related glycosaminoglycans on the synthesis of heparan sulfate by endothelial cell*, *Blood* 1991;Abs., 1268

35.- Ojeda, E., Perez, M. C., Mataiz, R., *Skin necrosis with a low molecular weight heparin*, *Britis Journal of haematology* 1992;82:620-623

36.- Ofosu, F. A., Leclerc, J., Delorme, F., *The low molecular weight heparin enoxaparin inhibits the consumption of factor VII and prothrombin activation in vivo associated with elective knee replacement surgery*, *British journal of haematology* 1992;82:391-399

- 37.- Ofuso, F. A., Levine, M., Craven, S., Dewar, B., Prophylactically equivalent doses of enoxaparin and unfractionated heparin inhibit in vivo coagulation to the same extent, *British Journal of haematology* 1992;82:400-405
- 38.- Padilla, A., Gray, E., Pepper, D. S., Barrowcliffe, T. W., Inhibition of thrombin generation by heparin and low molecular weight (LMW) heparins in the absence and presence of platelet factor 4 (PF4), *British journal of haematology* 1992; 82: 406- 441
- 39.- Phillips, J. K., Majumdar, G., Hunt, B. J., Saviedge, G. F., Heparin induced skin reaction due to two different preparations of low molecular weight heparin (LMWH), *Britis journal haematology* 1993;84, 349 - 352
- 40.- Prandoni, P., Lensing, A. W., Buller, H. R., Carta, M. R., Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standar heparin in proximal deep-vein trombosis, *The Lancet* 1992;339:441-445
- 41.- Saivin, S., Petitou, M., Lormeau, C. J., Dupouy, D., Pharmacological properties of a low molecular weight butyryl heparin derivate (C4-Cy216) with long lasting effects, *Thrombosis and haemostasis* 1992;67;(3):346-351
- 42.- Sasahara, A. A., Martin, C. C., Henkin, J., Approach to the patient with venous thromboembolism, *Hematology, oncology clinics of North America* 1992;6:(5): 1141 - 1158
- 43.- Schoen, P., Lindhout, T., Flow and the inhibition of prothrombinase by Antithrombin III and heparin, *Blood* 1991;78;(1):118-124

- 44.- Schondorf, T. H., Lasch, H. G., *Antithrombin III and factor Xa determination in patients with low dose heparin and hip surgery, Diagnostica Stago, 4848,3400*
- 45.- Schroedar, S. A., Krupp, M. A., Tierney, L. M., Mcphee, S. J., *Diagnóstico clínico y tratamiento, El manual moderno, 28ª edit., Méx. D. F. 1993*
- 46.- Triplett, D. A., *Heparin and low molecular weight derivatives Heparin therapy. 1993, Diagnostica Stago*
- 47.- Turpie, A. G. G., Mark, Ch. B., Levine, N., *A Randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. The new England journal of medicine 1986; 9: 925-929*
- 48.- Young, E., Prins, M., Levine, N. M., Hirsh, J., *Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance, Thrombosis and haemostasis 1992;67;(6):639-643*