



11234 43
24.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL OFTALMOLOGICO DE
"NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ"

BENEFICIO DEL USO DE
NADROPARINE (FRAXIPARINE)
EN CIRUGIA DE CATARATA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

P R E S E N T A :
DR. JOSE LUIS TRENADO RINCON

ASESOR:
DR. JAIME LOZANO ALCAZAR
DR. MARTIN AYALA FLORES

MEXICO, D. F.

100
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

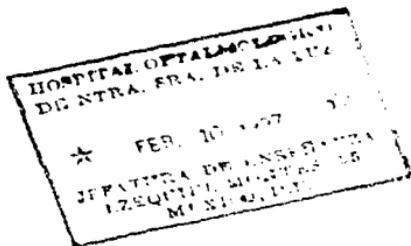
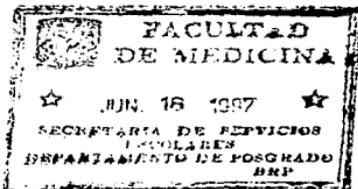


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Concepción

AL HOSPITAL DE NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ
POR SER LA CUNA DE MI FORMACION
OFTALMOLOGICA

A LOS DOCTORES: ENRIQUE GRAUE Y DIAZ GONZALEZ,
CARLOS BACA CASTAÑEDA, GUSTAVO BERGES SALGADO,
Y LULU ULULANI QUINTANA PALI,
POR SU CONFIANZA Y DIRECCION
ACADEMICA

AL DOCTOR JAIME LOZANO ALCAZAR POR SU VALIOSA
ENSEÑANZA Y PACIENTE ASESORIA

CON TODO MI AMOR UN ESPECIAL RECONOCIMIENTO A MI ESPOSA

En un inicio recién acabamos la carrera de medicina, formamos una familia, estábamos juntos y vivíamos muy felices. Pero surgió la -- oportunidad de realizar una especialidad, para seguir superandome, a cambio de ello tuvimos que separarnos, vivir lejos uno del otro y -- privarnos de nuestra compañía y de todos los momentos felices que hu biéramos tenido los tres. Sin embargo Normis con tu amor y ternura, siempre entusiasta, apoyándome en todo, día a día, lograste que pu-- diera concluir estos años de especialidad.

Ahora próximo a terminar, se nos abre un panorama distinto, lleno de esperanza y felicidad.

Gracias a Dios seguimos juntos los tres y con la alegría de un -- próximo hermanito de Jenny.

POR TU CARÍÑO Y APOYO INCONDICIONAL " MIL GRACIAS "

A MI HIJA JENIFFER, POR SU CARÍÑO Y TERNURA
QUE DIA A DIA ME IMPULSAN A SUPERARME

A MIS PADRES QUE A LO LARGO DE LA VIDA
ME HAN DISTINGUIDO Y APOYADO
CON SU CONFIANZA Y AFECTO

A MIS SUEGROS SILVIA Y GONZALO
CON CARÍÑO Y GRATITUD

I N D I C E

Introducción	1
La catarata y su historia clínica	1
La cirugía extracapsular	3
Las prostaglandinas y sus efectos oculares	5
Fraxiparine	
a) Propiedades analíticas y estructurales	6
b) Masa molecular y distribución	6
c) Composición cuantitativa	7
d) Propiedades biológicas y farmacodinámicas	7
e) Actividad anti Xa	7
f) Actividad sobre los test de coagulación clásicos	7
g) Tiempo de trombina	8
h) Acción de fraxiparine sobre diversas serin proteasas de la coagulación	8
i) Influencia de Fx. sobre la generación del factor Xa.	10
j) Influencia de Fx. sobre la generación del v a.	10
k) Influencia de Fx. sobre la trombina	10
l) Fx. y el endotelio vascular	11
m) Fx. y la agregación plaquetaria in vitro	11
n) Agregación inducida por ADP.	11
o) Fx., Fibrinólisis y trombolisis	12
p) Fx. y la hemorreología	13
q) Neutralización de Fx. con protamina	13
r) Usos en oftalmología	14
s) Efectos secundarios	16
t) Contraindicaciones	16
u) Precauciones	17
v) Interacciones	17

Justificación	19
Objetivos	21
Material y Metodos	22
a) Definición de la población	22
b) Criterios de inclusión	22
c) Criterios de exclusión	22
d) Proceso de captación de datos	23
e) Analisis e interpretación de datos	23
Resultados	25
a) Agudeza Visual	27
b) Hiperemia Conjuntivociliar	28
c) Hemorragia Subconjuntival	29
d) Edema Corneal	30
e) Tyndall	31
f) Hifema	32
g) Presión Intraocular	33
Discusión	34
Conclusiones	37
Bibliografía	38

INTRODUCCION

La cirugía de catarata, ha sufrido cambios significativos en los últimos veinte años con el advenimiento de instrumental y nuevas técnicas quirúrgicas, que permiten al cirujano facilitar el procedimiento obteniendo mejores resultados postoperatorios.

Es por ello que algunos autores⁽¹⁾, consideran que la técnica extracapsular se ha convertido en el método preferido de remoción cristaliniiana, y las contraindicaciones para su uso actualmente son pocas y parecen estar disminuyendo mientras más experiencia se gana con dicho proceso. (2)

El éxito de las extracciones extracapsulares se consigue por una preparación cuidadosa del ojo en el preoperatorio para asegurar la máxima midriasis - (introducida desde 1801 por Himly)⁽³⁾, una presión intraocular baja y una adecuada aquinesia y anestesia del paciente. Cuando la intervención quirúrgica comienza, la ejecución de los primeros pasos sienta la base que determina la facilidad o dificultad de toda la cirugía.

Se ha enfatizado con frecuencia que la clave del éxito de la cirugía extracapsular es una capsulotomía adecuada. Para conseguir esto, así como facilitar la subsiguiente extracción del núcleo y la aspiración de la corteza cristaliniiana, una pupila bien dilatada es más útil. Por el contrario, una pupila pequeña aumenta el riesgo de complicaciones. (4)

La manipulación quirúrgica del iris con la consiguiente liberación de -- prostaglandinas (PG)⁽⁵⁾, las cuales tienen múltiples efectos en el tejido ocular, incluyendo una poderosa acción constrictora en el esfínter del iris⁽⁶⁾, que es independiente de los receptores colinérgicos y no es bloqueada por la atropina.⁽⁷⁾

LA CATARATA Y SU HISTORIA QUIRURGICA.

Una causa común de ceguera es la catarata, entidad considerada en la antigüedad como la caída de un humor proveniente del cerebro, el cual ocupaba el espacio comprendido entre el cristalino y la pupila, concepción aparentemente originada en la India de donde pasó a la Escuela de Medicina de Alejandría donde expresaban este concepto humoral con el término "Hypochysis", traducido luego -- al latín clásico como "Suffusio" cuya traducción árabe fue "Nuzul-el-ma" (caída

de agua).

Basándose en esta concepción, Constantinus Africanus, monje cartaginés - perteneciente a Monte Casino, traductor de los escritos médicos árabes, al latín medieval, le dió el nombre de CATARATA.

Es en 1600, cuando Fabricius Ab Aquapendiente, de Padua, localiza acertadamente la posición anatómica del cristalino, y no es hasta 1705 cuando el francés, Michel Pierre Brisseau, demostró que la catarata era una opacificación del cristalino y no un humor coagulado enfrente de él, corroborado por Charles Saint-Yves en 1707 uno opacificado el cual se encontraba luxado a cámara anterior.

Dicha patología, desde entonces y hasta la fecha, ofrece como único tratamiento el quirúrgico, siendo el Susruta-Samhita el primer libro médico que hace mención a la cirugía, en donde se describe el método de reclinación de la catarata (cataratopiasis) usado por el noble cirujano hindú Susruta, quien se cree que vivió alrededor del año mil antes de Cristo, método que posteriormente reconoció Galeno y Celso.

En la obra Contenido de Medicina del siglo IX del médico árabe Rhazes (Al-Razi), se da el primer antecedente de la cirugía extracapsular por un contemporáneo de Galeno, Antylos, quien punciona una catarata succionando su contenido con una pipeta de cristal, técnica aparentemente seguida en el siglo X por Anmar.

El año de 1748 marca el inicio de una nueva era para la cirugía de catarata. El médico francés Jacques Daviel (1696-1762) publica su técnica para la extracción de ésta, desde su posición original por detrás del iris, mediante manobras extracapsulares.

Dichos procedimientos continúan evolucionando hasta llegar en 1752 a su extracción intracapsular por el londinense Samuel Sharp, técnica que recibe aportaciones con el tiempo por Mooren (1862) con sus iridectomias preliminares, Jacobson (1862) con incisiones limbicas, Bajardi (1895) con iridectomía periférica, Terson (1870) con extracción cristaliniána mediante su tracción capsular, W. Williams (1867) con su aportación de suturas corneoesclerales así como Kalt en 1897, Karl Koller (1884) la anestesia tóxica, Van Lint (1914) la aquinesia orbicular, Elshing (1928) la anestesia regional, Barraquer (1917) el erisifaco y en 1958 la zonulolisis enzimática, hasta llegar al polaco Tadeus Krwawicz en 1961, quien contribuye con la maniobra de extracción con gas criógeno, realizándose desde entonces y con pocas modificaciones dicha cirugía intracapsular como hasta ahora la conocemos. (8,9)

Una de las Técnicas más recientemente concebidas es la facoemulsificación.

publicada en 1967 por Charles D. Kelman⁽⁹⁾, un año después del inicio de cirugías extracapsulares con aspiración irrigación⁽¹⁰⁾, siendo una variante la facocriolisis descrita por John P. Shock en 1974. (10)

Desde entonces y cada vez más frecuentemente, la cirugía extracapsular es el procedimiento quirúrgico para la extracción de la catarata más comúnmente -- utilizado en los últimos años. (10)

LA CIRUGIA EXTRACAPSULAR.

Múltiples avances en instrumentación⁽¹¹⁾, técnica y el uso de medicamentos intraculares⁽¹²⁾, han minimizado la dificultad de la cirugía extracapsular, lográndose con ello aportar al paciente mejores resultados.

Es así como ésta técnica mediante irrigación-aspiración según reporte estadístico de Dowling en los Estados Unidos en 1985, ocupa el 55.6 % de las extracciones cristalínianas con tendencia a un incremento al igual que los implantes intraculares en un 66.8 % de las cirugías y conducta ambulatoria en el --- 14.5 % de los casos, en contraste al reporte hecho en 1969 por el Doctor Hyde,⁽¹⁴⁾ donde la cirugía intracapsular ocupaba más del 95 % de las extracciones, con estancia hospitalaria de dos a cuatro días.

Algunos de los beneficios que otorga dicha cirugía, y motivo por el cual ha ido aumentando su preferencia al conservar intacta la barrera cápsulo-zonular posterior, es el prevenir la pérdida vítrea⁽⁴⁾, disminuir el edema macular cistoides^(15,16), proveer alguna protección contra la endoftalmítis⁽¹⁷⁾, y reducir el riesgo de desprendimiento de retina⁽¹⁶⁾ y notablemente el de neovascularización iridiana -- en casos de retinopatías proliferativas, complicación extensamente referida a realizar extracciones cristalínianas con retiro o ruptura de la cápsula posterior, la cual según Moffat⁽²³⁾ y Thompson⁽²⁴⁾ sirve de barrera para impedir la migración de un factor vasoproliferativo no identificado del vítreo o la retina al segmento anterior del ojo. Dicha hipótesis ha sido experimentalmente comprobada por algunos autores. (24,25)

En dicho procedimiento, han sido reportadas como causas predisponentes de debilitamiento capsular posterior lo cual condiciona su ruptura transoperatoria, la miopía alta, catarata avanzada⁽²⁵⁾, pupila pequeña⁽²⁷⁾, ausencia de hipotonicidad preoperatoria^(26,27) y apertura corneal insuficiente, así como el síndrome de exfoliación en el cual espontáneamente se presenta dislocación y desplazamiento cristalíniano. (28,29)

(4)
El doctor Guzek, en un estudio realizado en mil casos operados mediante técnica ca extracapsular concluye que los pacientes con dilatación pupilar máxima menor a 4.5 mm, tiene 5 veces mayor riesgo que aquellos que poseen una pupila mayor. Los pacientes con presiones mayores a 20 mmHg. en el preoperatorio, sólo mostraron un pequeño incremento como factor de riesgo para la presencia de complicaciones.

Se ha reportado que el tejido más vulnerable durante el procedimiento es el endotelio corneal, el cual puede sufrir un daño irreversible. Ejemplos del trauma físico a dicho órgano son el doblamiento y estiramiento corneal, contacto directo con instrumentos, contacto vitreocorneal y el flujo fuerte de las soluciones de irrigación. (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36)

Se ha documentado desde hace más de veinticinco años, a partir del primer reporte hecho en 1962 por Gormaz, que existe un incremento agudo de la presión intraocular después de la extracción cristalínea, tanto en la técnica intracapsular como en la extracapsular. (37, 38, 39, 40, 41, 42)

El mecanismo exacto de dicho fenómeno es aún desconocido, pero se piensa pueda ser ocasionado por una obstrucción de la red trabecular por fragmentos zonulares, deformación de las estructuras angulares, o bien una liberación de prostaglandinas por el proceso inflamatorio, lo cual condiciona una ruptura de la barrera hematoacuosa. (42)

LAS PROSTAGLANDINAS Y SUS EFECTOS OCULARES.

Evidencias sugieren, que ciertas prostaglandinas son mediadoras de algunos tipos de inflamaciones intraoculares experimentalmente inducidas mediante su introducción intracamerular, o bien sintetizadas a partir de un trauma uveal ^(38,43), iridotomías con láser ⁽⁴⁴⁾, trabeculoplastia ⁽⁴⁵⁾, o cirugías de segmento anterior y extracción de catarata ⁽⁵⁾, produciendo en los conejos, los tipos E y F una ruptura de la barrera hemato-acuosa lo cual condiciona un aumento en la presión intraocular ^(46,47), así como también una acentuada miosis pupilar con hiperemia iridiana, siendo la fracción E porcentualmente la más elevada en humor acuoso.

Sin embargo, múltiples estudios en los últimos cinco años han demostrado que algunas prostaglandinas como la F ⁽⁴⁸⁾ mediante su aplicación tópica en humanos, tiene un potente efecto hipotensor ocular ocasionado por un incremento en el flujo de salida uveoescleral, con la única salvedad de producir como efecto secundario gran hiperemia conjuntival y sensación de cuerpo extraño. (49,50) Este efecto -- hipotensor fue observado con mayor frecuencia en pacientes con glaucoma exfoliativo. (51)

Así mismo, se ha demostrado la mediación de prostaglandinas E2 y E1 en procesos inflamatorios oculares externos, induciendo liberación de leucocitos polimorfonucleares en el fluido lagrimal ⁽⁵²⁾, lo cual las propone como factor patogénico de la neovascularización corneal. (53)

FRAXIPARINE

PROPIEDADES ANALITICAS Y ESTRUCTURALES.

Fraxiparine(Fx) pertenece al grupo terapéutico de los antitrombóticos glucosamino glicanos de bajo peso molecular.

Fraxiparine está constituida por fragmentos de glucosaminoglicano (mucopolisacárido), caracterizados por un encadenamiento regular - de un ácido urónico (D-glucorónico o L-idurónico) y de una D-glucosamina (N-sulfato o N-acetil). Este encadenamiento regular que corresponde a un 75% de la masa de Fraxiparine tiene poca afinidad para la ATIII. El 25% restante de la masa de Fraxiparine contiene secuencias irregulares de pentasacáridos que se interponen entre las cadenas regulares citadas, y estos pentasacáridos son el lugar de unión de Fraxiparine con la ATIII.

Por esta razón, podemos separar las cadenas polisacáridas que forman la Fx. en dos subgrupos, en función de su afinidad por la ATIII:

- A) Una fracción de gran afinidad (25% de la masa molecular) responsable de las actividades antitrombina y anti-factor Xa "in vitro".
- B) Una fracción de baja afinidad, prácticamente desprovista de actividad en los tests de coagulación "in vitro", pero que muy probablemente contribuye al efecto antitrombótico "in vivo" (Barrowcliffe y cols. demostraron que la actividad antitrombótica de las cadenas de gran afinidad por la ATIII era inferior a las de las heparinas formadas por una asociación de cadenas de alta y baja afinidad.(54,55)

MASA MOLECULAR - DISTRIBUCION.

Fraxiparine contiene distintas especies moleculares cuyas masas moleculares oscilan entre 1,800 y 8,000 daltons. La masa molecular de la especie mayoritaria (80%) está comprendida entre 4,000 - 5,000 daltons, y menos del 5% de las cadenas poseen una masa molecular superior a 10,000 daltons.

Por el contrario, la heparina estándar (HNF) tiene un peso molecular medio del orden de 15,000 daltons y el 80% de las cadenas tiene un peso molecular comprendido entre 5,000 y 25,000 daltons.

Asimismo, si comparamos Fx. con otras heparinas de bajo peso molecular, podemos apreciar que Fx. se diferencia claramente de las otras heparinas.

- * En la pequeña dispersión de masas moleculares de Fx. (frente a un porcentaje de cadenas de peso molecular elevado nada despreciable de las otras heparinas).

COMPOSICION CUANTITATIVA.

Sal de calcio de fragmentos de glicosaminoglicano de heparina (masa molecular promedio 4,500 daltons.).

Esta solución no presenta conservante alguno, hecho que limita considerablemente los riesgos de intolerancia, observados a menudo después de la administración de algunas heparinas no fraccionadas que poseen conservantes. (56)

PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y FARMACODINÁMICAS.

Fraxiparine tiene una gran actividad antitrombótica y una débil actividad anticoagulante.

Sus principales propiedades biológicas son:

- a) Una fuerte actividad anti Xa (mayor de 180 AXa IC/mg).
- b) Una débil actividad antifactor IIa (menor de 45 UI/mg).
- c) Una relación actividad anti Xa/actividad anti IIa mayor de 4.
- d) Una elevada actividad antitrombótica.
- e) Una débil actividad anticoagulante.
- f) Una acción trombolítica indirecta.
- g) A dosis terapéuticas, ausencia de efectos sobre el tiempo de sangrado.

(57,58,59)

ACTIVIDAD ANTI Xa.

Fx. tiene una actividad anti Xa muy superior a la de la heparina estándar, ya que a una concentración en plasma de 0.8 micro g./ml posee la misma actividad anti Xa que la heparina estándar a una concentración de 2 micro g./ml (indistintamente del método utilizado). (60)

ACTIVIDAD SOBRE LOS TEST DE COAGULACION CLÁSICOS.

Los estudios biológicos comparativos muestran que fraxiparine, a dosis terapéuticas y a diferencia de la heparina estándar no alarga los tests de coagulación clásicos: TCa, TT.

TIEMPO DE CEFALINA CON ACTIVADOR (TCa).

Fx. a una concentración en plasma de 2.5 micro g./ml no alarga el TCa, mientras que la heparina estándar a la misma concentración dobla dicho tiempo. (61)

TIEMPO DE TROMBINA.

Fx. a la concentración de 2.5 micro g./ml no alarga el tiempo de trombina que es aproximadamente de 100 seg. con heparina estándar.

10 micro g./ml de Fx. inducen el mismo alargamiento que 1.4 micro g./ml de - heparina no fraccionada. (60)

Las medidas biológicas vistas hasta ahora parecen indicar que la masa molecular de las cadenas de polisacáridos tienen una gran influencia sobre su actividad frente a los factores de la coagulación:

"La capacidad de inhibición del complejo heparina-ATIII sobre los factores - de la coagulación IIa y Xa varía en función de su peso molecular".

Esta diferencia puede ser debida a un distinto modelo de unión de las heparinas de alto o bajo peso molecular a la ATIII y a los factores de la coagulación, hipótesis que Holmer ha desarrollado, dando lugar a los 2 modelos que - se mencionan seguidamente.

* Las heparinas de peso molecular medio o elevado en una primera fase se -- unirían a la ATIII, y después en una segunda fase se establecería una unión - distinta entre esta heparina y la trombina, la cual será esencial para la -- inhibición de la trombina. Por el contrario, la unión al factor Xa se haría a través de la ATIII.

* Las heparinas de bajo peso molecular se unirán a la ATIII, la cual se --- uniría al factor Xa, produciendo su inhibición y no existiría ninguna unión - entre la HBPM y el factor Xa.

Todo ello, puede resumirse diciendo que las moléculas de heparina de alta afinidad, independientemente de su peso molecular, se unen bien a la ATIII, - pero las de elevado peso molecular son buenos inhibidores del factor Xa, y - todavía más de trombina, y las de bajo peso molecular son muy buenos inhibidores del factor Xa, pero relativamente malos de la trombina. (62)

ACCION DE FRAXIPARINE SOBRE DIVERSAS SERIN - PROTEASAS DE LA COAGULACION.

En los trabajos preliminares sobre distintas fracciones de heparina, ⁽⁵⁴⁾ se vio que las actividades biológicas de las heparinas variaban en función de su peso molecular, y que cuanto menor era el peso molecular de la fracción aparecía una gran actividad anti Xa, frente a una disminución de la actividad anti-
IIa.

Al principio de los estudios farmacodinámicos realizados con Fraxiparine se creía que:

- * La elevada actividad anti Xa era la responsable de la actividad antitrombòtica.
- * La escasa actividad anti 11a era la responsable del débil efecto anticoagulante.

Posteriormente, numerosos autores como Buchanán,⁽⁶³⁾ Holmer⁽⁶⁴⁾ y Thomas⁽⁵⁹⁾, observaron que numerosos oligosacàridos de bajo peso molecular, con una elevada actividad anti Xa, eran antitrombòticos mucho más mediocres que otras fracciones de peso molecular más elevado.

Más tarde, Ofose⁽⁶⁵⁾ vio que ciertos oligosacàridos que tenían una gran actividad anti Xa no eran capaces de inhibir la trombina.

Esta última observación, junto con otros trabajos que mostraron que el -- dermatàn sulfato (sustancia totalmente desprovista de actividad anti Xa) podía catalizar la inhibición de la trombina y tenía un elevado efecto antitrombòtico, hizo pensar que la inhibición de la trombina formada y/o la inhibición de la generación de la trombina, eran elementos muy importantes del efecto antitrombòtico.

Fareed⁽⁶⁶⁾ ha confirmado la ausencia de correlación entre la actividad anti Xa de las HBPm y su actividad antitrombòtica, mostrando que los productos con actividad anti Xa relativamente similares pueden producir efectos antitrombòticos muy distintos.

Por todo esto podemos afirmar:

- * Que la actividad antitrombòtica de las heparinas de bajo peso molecular no depende exclusivamente de su actividad anti Xa.
- * Que productos con actividad anti Xa similar, pueden tener distinta actividad antitrombòtica.

Por otra parte, esta medida de la actividad anti Xa no permite prever -- la intensidad del riesgo hemorràgico.

Los estudios de Farred han demostrado que los distintos productos administrados a posologías iguales en unidades anti Xa, podían inducir distintos alargamientos del tiempo de sangría.

A partir de todos estos descubrimientos citados, y para conocer el mecanismo de acción de Fraxiparine en el plasma, Hemker y cols⁽⁶⁸⁾ han estudiado la acción de Fraxiparine sobre la generación de diversos factores de la coagulación, desencadenando el proceso de la coagulación por la vía endògena y por la vía -- exògena.

INFLUENCIA DE FRAXIPARINE SOBRE LA GENERACION DEL FACTOR Xa

Se estudió la influencia de cantidades crecientes de Fraxiparine sobre la generación del factor Xa en un plasma activado por la tromboplastina.

Se observó que Fraxiparine reduce el factor Xa disponible, eliminándolo -- después de que haya sido formado, pero no impide la generación del factor Xa -- (no provoca ninguna fase de latencia en la generación de dicho factor). (59)

INFLUENCIA DE FRAXIPARINE SOBRE LA GENERACION DEL FACTOR Va

Se estudió el efecto de cantidades crecientes de Fraxiparine sobre la generación del factor Va en plasma activado por tromboplastina, y se observó que la generación del factor Va esta precedida por una fase de latencia seguida de una generación, casi explosiva del factor Va.

Parece ser que la explicación de este comportamiento ⁽⁵⁹⁾ es que se precisa -- una cantidad mínima de trombina para que se pueda transformar el factor V en Va. Cuando aparece éste (incluso en pequeñas cantidades) forma un complejo con el -- factor Xa que actúa sobre la protrombina y permite una neoformación más importante del factor Va por la trombina.

Por lo tanto la acción sobre el factor Va es una consecuencia de la acción sobre la trombina.

INFLUENCIA DE FRAXIPARINE SOBRE LA TROMBINA

Diversos estudios han demostrado que Fraxiparine a concentraciones crecientes posee una actividad inhibidora sobre la trombina neoformada y sobre la generación de trombina.

Podemos afirmar que Fraxiparine ejerce su actividad sobre las serinproteasas de la coagulación, principalmente retardando la generación de trombina y -- neutralizando la trombina formada.

Este hecho es de gran relevancia, ya que el conjunto de trabajos realizados recientemente sobre la fisiología de la coagulación, confirman la importancia del papel que juega la trombina en la hemostasia, así como la amplitud de sus funciones reguladoras.

FRAXIPARINE Y EL ENDOTELIO VASCULAR

(75)
Breddin y cols. han podido demostrar, utilizando un modelo de trombosis experimental (rayo láser sobre la microcirculación del mesenterio de rata) que Fraxiparine administrada por Vía subcutánea es capaz de inhibir la formación de un trombo durante las 48 horas siguientes a su administración.

La curva muestra que el número de impulsos láser necesarios para obtener un trombo es superior con Fraxiparine que con una solución testigo.

Posiblemente la causa de este efecto antitrombótico prolongado, esté según los autores en las interacciones entre Fraxiparine y las células endoteliales.

(67)
Barzu y cols. demostraron que la captación de Fraxiparine por las células endoteliales es unas 100 veces inferior a la de la heparina no fraccionada, lo que puede explicar la acción prolongada de Fraxiparine.

FRAXIPARINE Y LA AGRAGACION PLAQUETARIA IN VITRO

AGREGACION INDUCIDA POR COLAGENO.

Para que un producto con Fraxiparine posea una tolerancia satisfactoria, y no provoque complicaciones hemorrágicas, no es suficiente con que no alargue -- los tiempos de coagulación (TCa, tiempo de trombina), sino que además es necesario que no interfiera las funciones plaquetarias (más concretamente la agregación).

Fraxiparine no tiene influencia sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno, mientras que la heparina estándar, a la misma concentración y condiciones, la modifica notablemente.

AGREGACION INDUCIDA POR ADP

Un buen antitrombótico nunca debe provocar una agregación plaquetaria -- exagerada.

(57)
Dunn y cols. han estudiado la agregación plaquetaria en presencia de fibrinógeno marcado; así cuando el ADP empieza a provocar modificaciones en las estructuras plaquetarias que llevarán a la agregación plaquetaria, aparecen en sus membranas lugares de fijación para el fibrinógeno, con lo cual la radiactividad plaquetaria será directamente proporcional a la agregación plaquetaria.

En este estudio realizado sobre el plasma de 6 sujetos, se observó que -- no existía ninguna diferencia entre los niveles de agregación plaquetaria en -- los que habían recibido Fraxiparine y los del grupo testigo, mientras que las -- dos heparinas no fraccionadas usadas inducían un aumento de la fijación de fi-- brinògeno a las plaquetas, o lo que es lo mismo, un aumento de la agregación -- plaquetaria (màs importante con heparina de pulmòn de buey).

Estos resultados concuerdan con los de Salzman y cols.⁽⁵⁹⁾ que confirman que-- las cadenas de heparina son tanto menos activas sobre las plaquetas cuanto me-- nor es su peso molecular.

En el terreno clínico, estos datos han visto su primera confirmación en -- el estudio de Leroy y cols.⁽⁵⁸⁾ cuyos resultados indican que Fraxiparine puede ser-- administrada en la mayoría de pacientes en los que la heparina clàsica ha indu-- cido una trombopenia (con la condición de realizar previamente un test de agre-- gación plaquetaria en presencia de Fraxiparine "in vitro" y que èste sea nega-- tivo).

FRAXIPARINE, FIBRINOLISIS Y TROMBOLISIS

La actividad anti Xa de Fraxiparine no es la ùnica responsable de la ac-- tividad antitrombòtica de este producto, y es por ello que se han hecho otros -- estudios para conocer el mecanismo de acción de este nuevo antitrombòtico, bus-- cando la posibilidad de que Fraxiparine tenga una acción trombolítica.

Los estudios farmacodinàmicos realizados tanto por Vairel y cols.⁽⁶⁸⁾ tanto -- como por Farees⁽⁶⁹⁾ y cols.⁽⁷⁰⁾ han demostrado que Fraxiparine posee sobre la trombo-- sis experimental un efecto trombolítico manifiesto, superior al de la heparina-- estándar.

Vairel⁽⁶⁸⁾ utilizando un modelo de trombosis experimental (ligadura de las ve-- nas yugulares en el conejo) previo a la administración de Fraxiparine, CY-222 y heparina no fraccionada.

Esta mayor actividad trombolítica de Fraxiparine frente a la heparina no -- fraccionada ha sido demostrada en clínica por el estudio Duroux donde Fraxipari-- ne a dosis de 450 U AXA IC/Kg vía subcutànea (sin adaptación posològica poste-- rior) se compara a la heparina estándar (administrada en perfusión continua en-- posología adaptada diariamente en función del TCa) en el tratamiento de TVP pro-- ximales.

La comparación de los índices flebogràficos (score de Marder y Arnessen)-- calculados sobre las flebografía pre y postterapèuticas, muestran una reducciòn-- de la importancia de las trombosis significativamente superior en el grupo trata--

do con Fraxiparine en relación al grupo de referencia, siendo la tolerancia superior en el grupo que recibió Fraxiparine.

Por otra parte, hay estudios (Stassen, I. Juhan)⁽⁷¹⁾ que evidencian que Fraxiparine aumenta la actividad trombolítica del activador tisular del plasminógeno y de la pro-uroquinasa, obtenidas por ingeniería genética.

FRAXIPARINE Y LA HEMORREOLOGIA

Actualmente algunos autores hablan de la relación entre una elevada viscosidad sanguínea y una incidencia elevada de trombosis venosa Postoperatoria.^(72, 73)
Según Kakkar⁽⁶⁶⁾ las heparinas de bajo peso molecular podrían modificar la -capa proteica de la superficie eritrocitaria, provocando una reducción de las fuerzas de atracción entre los glóbulos rojos, y en consecuencia reduciendo la viscosidad sanguínea.

Actualmente, se están realizando algunos estudios que tienen como objetivo confirmar estas hipótesis.

NEUTRALIZACION DE FRAXIPARINE CON PROTAMINA

Clásicamente se acepta que la protamina neutraliza completamente las actividades de la heparina estándar sobre los factores de la coagulación.

Carter en 1979⁽⁷⁴⁾ evidenció que la protamina neutralizaba con distinta intensidad las actividades antitrombina y antifactor Xa de la heparina.

Asimismo, la protamina actúa de forma distinta sobre las diversas actividades de Fraxiparine.

Los trabajos realizados por Dourempeuch⁽⁷³⁾ y Harenberg⁽⁷⁵⁾ muestran que la neutralización con protamina del efecto de Fraxiparine sobre el TCA y el tiempo de trombina es prácticamente total, mientras que la actividad anti Xa solo se neutraliza parcialmente (30-40% según las dosis de Fraxiparine y protamina administradas).

Sin embargo, Dourempeuch y cols.⁽⁷³⁾ han evidenciado que la protamina permite neutralizar completamente el alargamiento del tiempo de sangría, inducido en farmacología animal por la inyección de dosis masivas de Fraxiparine (4,000 U AXa IC/Kg).

ESTUDIO DE LA TOLERANCIA DE FRAXIPARINE EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA

En el terreno oftalmológico, los cirujanos se encuentran a menudo con problemas de riesgo hemorrágico en la prevención heparínica de la enfermedad tromboembólica que si bien no tienen una repercusión vital, pueden en muchos casos-reducir o anular los resultados del propio acto quirúrgico. De hecho, algunos -de ellos no se muestran muy partidarios de adoptar una prevención sistemática y cuando lo hacen comienzan en el período postoperatorio y a dosis infraeficaces. El Prof. S. Limón y el Dr. Morin (Hospital Des Quinze-Vingts en Paris) realizaron un estudio con el fin de evaluar la eficacia y la tolerancia de Fraxiparine en esta indicación. (58)

Se incluyeron 83 pacientes que debían sufrir una intervención oftalmológica y se distribuyeron en tres grupos que recibieron las pautas profilácticas -- que se detallan en el cuadro siguiente:

ESTUDIO DE TOLERANCIA DE FRAXIPARINE EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA ESQUEMAS TERAPEUTICOS

	Fraxiparine	Fraxiparine	Heparina estándar
	Primer protocolo	Segundo protocolo	
Número de pacientes	31	32	20
Esquema terapéutico	7,500 U AXa IC /día H -2 y de D +1 a D +7	7,500 U AXa IC /día H -12 y de D +1 a D +7	2,500 UI x 3/día de D +1 a D +7

Los resultados que se muestran en la tabla siguiente muestran que Fraxiparine en cirugía oftalmológica, administrada la inyección preoperatoria en un intervalo de tiempo suficientemente alejado del acto quirúrgico (23 horas antes)-representa un indudable avance frente a otras formas de heparinoterapia. Esta -ventaja se traduce en un progreso muy significativo en la tolerancia frente al riesgo hemorrágico propio de esta cirugía.

ESTUDIO DE LA TOLERANCIA DE FRAXIPARINE EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA

Tolerancia	Fraxiparine	Fraxiparine	Heparina
	Primer protocolo	Segundo protocolo	estándar
Hematomas coroides	1	0	0
Hiperemia	2	0	1
Hemorragia intravítrea	0	0	1
Epistaxis	0	0	1
Total	3/33 (9.6%)	0/32	3/20 (15%)
Eficacia TVP y EP (Diag. clínico)	0	0	0

Existen otros estudios recientemente finalizados, y cuyos datos están --- pendientes de evaluación, así como numerosos ensayos en curso tanto en distin-- tos tipos de cirugía como en situaciones no quirúrgicas, que finalizarán pròxi-- mamente y serán objeto de posteriores monografías.

Por otra parte, se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico en el trata_ miento curativo de las TVP, en el que han participado diversos países europeos, entre los que se encuentra España, en el que se ha puesto de manifiesto clínica_ mente la actividad trombolítica de Fraxiparine.

Actualmente hay otros estudios en curso y previstos en patología trombòti_ ca instaurada.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En las condiciones habituales de uso, Fraxiparine no ha presentado efectos secundarios notables. Al igual que con todas las substancias de este tipo, pueden observarse fenómenos alérgicos generales o locales, precisándose en algún caso la supresión del tratamiento y su sustitución por anticoagulantes orales. Sin embargo, al carecer de conservantes presenta una excelente tolerancia. En el amplio número de ensayos clínicos realizados, hasta el momento, no se ha observado reducción del recuento de plaquetas; no obstante, dado que no se ha realizado ningún estudio específico, no es posible descartar el riesgo de trombopenia. En los puntos de inyección pueden aparecer pequeños hematomas.

CONTRAINDICACIONES

Manifestaciones alérgicas previas que se hayan atribuido a Fraxiparine -- (no se ha detectado ninguna en los ensayos clínicos realizados por los expertos)

Endocarditis bacteriana aguda

Trombocitopenia en enfermos que presenten un test de agregación "in vitro" positivo en presencia de Fraxiparine. En caso de trombopenia inducida por la heparina convencional debe efectuarse este test antes de utilizar Fraxiparine.

Por precaución, conviene evaluar como posibles las siguientes contraindicaciones a la administración de la HNF:

- * Manifestaciones o tendencias hemorrágicas (excepto las que se deban a una coagulopatía de consumo).
- * Úlcera gastroduodenal activa
- * Accidentes vasculares cerebrales

Por otra parte, la cirugía sobre cerebro o médula espinal constituye otra contraindicación clásica a la HNF.

Actualmente, se dispone de datos de un estudio reciente en 97 pacientes -- sometidos a neurocirugía con craneotomía que recibieron profilaxis con Fraxiparine 0.3 ml (7.500 U AXA IC) al día, iniciándose dicha profilaxis 24-48 horas -- después de la cirugía y durante un periodo de 8 días como máximo.

El criterio fundamental de eficacia fue la evaluación de un primer examen tomodensitométrico cerebral practicado 24-48 horas después de la intervención y antes de iniciar el tratamiento y un segundo examen practicado el día D7± 2, --

con el fin de detectar posibles complicaciones hemorrágicas (score de Fisher).- Se evaluaron asimismo, el estado neurológico del paciente (score de Glasgow), - la tolerancia biológica y la aparición de TVP y EP, evaluados clínicamente y -- confirmados por pruebas paraclínicas.

La evaluación de los Scanners mostró una reducción estadísticamente significativa de la puntuación entre el primero y el segundo ($p=0.0126$), lo que indica que las manifestaciones hemorrágicas visibles a D7 son significativamente menores que a D1. Se observaron sólo 6 agravaciones tomodensitométricas (dato que coincide con la evolución natural sin profilaxis establecida en la literatura) y 2 hematomas, sin que en ningún caso fuera preciso ni interrumpir el tratamiento ni la reintervención. No se observaron complicaciones neurológicas, ni TVP ni EP detectables clínicamente. Los autores concluyeron que la profilaxis con Fraxiparine, en este tipo de pacientes, con riesgo tromboembólico elevado - (20-50% de TVP y 1.5 a 5% de EP, según los autores) y riesgo hemorrágico notable, parece eficaz y bien tolerada. (65)

PRECAUCIONES

Fraxiparine no debe administrarse por vía intramuscular ni intravenosa.

El contenido de la jeringa precargada debe utilizarse en la sola administración.

Debe utilizarse con prudencia en caso de insuficiencia hepática y renal, así como en hipertensión arterial, antecedentes de úlceras digestivas, de enfermedad vascular corioretinoidea, independientemente de su etiología, y de embarazo.

En los estudios de experimentación animal, Fraxiparine no ha presentado actividad teratogénica ni embriotóxica, lo cual también se ha evidenciado en la especie humana; sin embargo, como medida de prudencia no se aconseja prescribir Fraxiparine durante el embarazo.

INTERACCIONES

Cuando se prescriban otros productos con acción sobre la hemostasia, debe hacerse con prudencia ya que puede existir una eventual potencialización (antiinflamatorios no esteroideos y/o conteniendo ácido acetil salicílico y/o antiagregantes plaquetarios, sustitutos del plasma, antivitaminas K).

La actividad de la heparina puede verse reducida cuando se administren simultáneamente ácido ascórbico, antihistamínicos, digital, tetraciclinas, doxorubi

cina, y cuando se abusa de la nicotina.

La heparina no fraccionada puede competir por la uni6n a las proteinas -- plasmáticas con la fenitoína, la quinidina, el propanolol, las benzodicepinas -- y la bilirrubina.

Tambi6n la HNF puede ligarse a las sustancias bāsicas como la quinidina, reduciendo ası su efecto.

Estos efectos no se han podido evidenciar con Fraxiparine, sin embargo, - tampoco se puede excluir totalmente su existencia.

JUSTIFICACION

CATARATA se define como la opacidad del cristalino, las cataratas varían en grado notable de densidad y pueden deberse a diversas causas, (pero más frecuentemente suelen asociarse al envejecimiento (mayores de 70 años), la mayor parte son bilaterales pero de diferente evolución. Su principal síntoma es la disminución de la agudeza visual, no existe tratamiento médico y la extracción del cristalino opaco se indica cuando el deterioro visual impide las actividades normales del paciente.

En los últimos años se ha generalizado la implantación de lentes intraoculares en el momento de la extracción de la catarata, sin embargo existen complicaciones a las cuales el cirujano tiene que enfrentarse. Garneve en 1981 describe que el aumento de la presión intraocular (PIO) es provocado por edema de la Uvea, con bloqueo linfático perivascular por células o trombos de los vasos ciliares y trasudación serosa de la coroides (76). El trauma quirúrgico ocular y asea ligero o grave provoca un proceso inflamatorio e inestabilidad vascular (dilatación de capilares, injurgitación, estasis y edema). (6)

Fromaget en 1993 mencionó que la hipertensión ocular es debida a una irritación simpática con hipersecreción acuosa y obstrucción de las vías de filtración. (77)

El hifema transquirúrgico secundario a ruptura de pequeños vasos arteriales del iris, vasos episclerales, sangrado en el momento de la sutura de los bordes de la herida, por la lesión de vasos perforantes con la aguja, lesión de vasos de mayor calibre a nivel de la raíz del iris y del cuerpo ciliar. (78)

Read y Goldberg en 1974, mencionan que el hifema puede incrementar la presión intraocular al azolver el trabéculo, sobre todo si éste está dañado.

Durante el proceso de aspiración de masa los movimientos oscilantes de repleción, colapso (flujo de marea) producen traumatismo hídrico y químico. (79)

La presencia del lente intraocular (LIO) de cámara posterior con las asas en el surco ciliar pueden ser nocivas a causa de erosión de estructuras vasculares provocando hemorragia del cuerpo ciliar e incluso alcanzar el círculo mayor del iris. La ruptura de la barrera hematoacuosa puede determinar la entrada al ojo de proteínas conocidas como "complementos" los cuales son mediadores de procesos inflamatorios que pueden interaccionar con la lente intraocular especialmente con el polipropileno determinando inflamación intraocular. (79) El roce de

la superficie posterior del iris con el lente puede producir una dispersión pigmentaria que al depositarse en el trabéculo puede desarrollar un glaucoma pigmentario.

En conclusión todas estas complicaciones nos ocasionan un postoperatorio tórpido, en muchos casos con persistencia del proceso inflamatorio, hifema, aumento de la presión intraocular (PIO), que pueden ensombrecer o retardar la rehabilitación del paciente.

Se han intentado nuevas técnicas para disminuir el proceso inflamatorio, como la colocación de lentes intraoculares heparinizados, antiinflamatorios no esteroideos sistémicos y/o locales todos estos con regulares resultados.

En la nueva Era Antitrombótica aparece Fraxiparine, compuesto químico derivado de la heparina, glucosaminoglicano de bajo peso molecular, que tiene como principales actividades biológicas, el ser un antitrombótico con débil actividad anticoagulante, acción trombolítica indirecta, y a dosis terapéuticas, ausencia de efectos sobre el tiempo de sangrado; se ha utilizado con gran éxito en cirugía abdominal, oncológica, ortopédica, cardiovascular, neurocirugía, previniendo la trombosis venosa profunda tan temida.

En Oftalmología se han hecho estudios en pacientes con complicaciones como hematomas coroides, hifemas, hemorragia vítrea, con buenos resultados.

En el Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz se ha utilizado con éxito en vitrectomías por retinopatía proliferativa. (80,81,82,83,84,85,86,87-88,89,90)

OBJETIVOS

- a) Atenuar la formación de fibrina sin impedir la formación del coágulo.
- b) Disminuir la respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico.
- c) Mejorar el control postoperatorio de la Presión Intraocular.
- d) Proteger el endotelio de la córnea.
- e) Disminuir el tiempo de rehabilitación visual.

MATERIAL Y METODOS

DEFINICION DE LA POBLACION.

Pacientes con diagnóstico de catarata senil y/o metabólica que fueron intervenidos quirúrgicamente con la técnica de extracción endocapsular de catarata y colocación de lente intraocular LIO de cámara posterior en el Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Pacientes con diagnóstico de catarata senil y/o metabólica.
- b) Pacientes intervenidos quirúrgicamente con técnica endocapsular y colocación de Lente Intraocular de cámara posterior.
- c) Pacientes operados por un mismo cirujano.
- d) Pacientes con un seguimiento mínimo de 15 días.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes con ruptura capsular.
- b) Antecedentes de Presión Intraocular elevada.
- c) Pacientes en los cuales no se implantará Lente Intraocular.
- d) Pacientes con dehiscencia de la herida quirúrgica.
- e) Pacientes que no cumplan con el seguimiento mínimo.

PROCESO DE CAPTACION DE DATOS

Se realizó un estudio prospectivo y experimental con previo consentimiento de 40 pacientes, doble ciego, utilizando en 20 FX. en solución Hartman para irrigación de cámara anterior y dejando de usarlo en 20 pacientes como grupo-control.

Fueron intervenidos quirúrgicamente por un mismo cirujano, utilizando la misma técnica quirúrgica, con un seguimiento estrecho en la consulta externa en el Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz.

Se utilizó FX. 5000 (U. AX a IC) en 250 ml. de sol. Hartman para irrigación de cámara anterior.

ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS

Previo a la cirugía se identificó el tipo de catarata, exámenes de laboratorios completos, conteo de células endoteliales, paquimetría, ecografía, y estudio clínico del segmento anterior. Se tuvo un seguimiento transoperatorio y postoperatorio a las 24 hrs., 4, 8, y 15 días.

El análisis se hizo de la siguiente manera:

- * Hiperemia conjuntiva ciliar, clasificándola en números:
 - Severa (3)
 - Moderada (2)
 - Leve (1)
 - Nula (0)

- * Tyndall, clasificándolo en números de la siguiente manera:
 - Severo (3)
 - Moderado (2)
 - Leve (1)
 - Nulo (0)

- * Hifema
 - $\frac{1}{2}$ de la cámara anterior (3)
 - $\frac{1}{4}$ de la cámara anterior (2)
 - $\frac{1}{5}$ de la cámara anterior (1)
 - Nulo (0)

* Con la Cartilla de Snellen se tomo la Agudeza Visual sin y con estenopeico, a una distancia de 6 metros.

* Edema corneal calificado como:

Severo	(3)
Moderado	(2)
Leve	(1)
Nulo	(0)

* Hemorragia subconjuntival:

Severa	(3)
Moderada	(2)
Leve	(1)
Nula	(0)

* Presiòn intraocular tomada con tonòmetro de Goldman

* La valoraciòn de los pacientes del estudio doble ciego fue realizada en el --
Departamente de Glaucoma por un mèdico adscrito del Hospital Oftalmològico de Nuestra Señora de la Luz.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 40 pacientes, en dos grupos, en el primer grupo integrado por 20 pacientes, los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente con la técnica habitual para extracción de catarata (endocapsular), en el segundo grupo integrado por 20 pacientes a los cuales se les aplicó FX. durante el transoperatorio.

La edad promedio para el primer grupo fue de 64.3 años con un rango comprendido entre los 54 y 88 años, para el segundo grupo el promedio de edad fue de 65.9 años y con un rango entre los 31 a 83 años.

Con respecto al sexo para el primer grupo se encontró 14 mujeres y 7 -- hombres, para el segundo grupo, el resultado fue de 12 mujeres y 8 hombres.

Los antecedentes personales patológicos de importancia para el primer grupo son la Hipertensión arterial sistémica (HAS) en 2 pacientes y 4 con Diabetes mellitus (DM), para el segundo grupo se encontró que 4 pacientes padecían HAS. y 2 DM.

La evolución del padecimiento actual para el primer grupo fue de 2.3 a. con un rango comprendido entre los 5 meses a 6 años, para el segundo grupo el promedio fue de 2.6 a. con un rango comprendido entre los 3 meses a los 15 a.

La Agudeza Visual (AV) preoperatoria para el primer grupo de pacientes fue de P.L. (6), M.M. (1), C.D. (4), 0.1 (9), y para el segundo grupo reoperamos P.L. (10), M.M. (2), C.D. (6), 0.1 (1), 0.2 (1).

Queratómetricamente, se encontró una variación de 0.5 a 1 dioptría (D) con la Regla en ambos grupos.

Una corrección satisfactoria con graduación no se logró en ningún paciente en ambos grupos.

La patología de segmento anterior encontrada fue de pterigión en 3 pacientes en el primer grupo y de 2 para el segundo grupo.

La PIO preoperatoria para el primer grupo en promedio fue de 15.5 mmHg. con un rango (10 a 15 en 11 pacientes), y (16 a 20 mmHg. en 9 pacientes). Para el segundo grupo el promedio fue de 14.9 mmHg. con un rango (10 a 15 mmHg. en 14 pacientes), y de (16 a 20 mmHg. en 6 pacientes).

El contenido endotelial para el primer grupo en promedio fue de 1830 cél./ para el segundo grupo el promedio es de 1683 cél.

El promedio de la paquimetría para el primer grupo fue de 548 micras y de 540 micras para el segundo grupo.

El poder del lente intraocular en el primer grupo corresponde a un promedio de 21.62 D. y su rango esta comprendido (19 a 24 D.), para el segundo -- grupo el poder promedio fué de 22.0 D. y el rango (19 a 23.5 D), y 2 pacientes con estafiloma (14.5 y 12.5 D) respectivamente.

RESULTADOS

SIN FRAXIPARINE

CON FRAXIPARINE

Número de pacientes	20	20
Edad	64.3	65.9
Sexo	F. 14, M 7	F 12, M 8
A. P. P.	HTS. 2, DM. 4	HTS. 4, DM. 2
Evolución del P.A.	2.3 años	2.6 años
Agudeza Visual	PL 6, CD 4, MM 1, .1 1	PL 10, CD 6, MM 2
Queratometría	.5 a 1 D. con la regla	.5 a 1 D. CR.
Refracción	NC	NC
Segmento anterior	pterrigion (3)	pterrigion (2)
Presión intraocular	promedio 15.5 mmHg.	P. 14.9 mm Hg.
Conteo endotelial	1830 M.promedio	1683 M promedio
Faquinetría	548 Micras promedio	540 Micras p.
Ecometría, poder del LIO	21.62 D. promedio	22.0 D. promedio
Segmento posterior	NL.	NL.

• RESULTADOS POSTOPERATORIOS

AGUDEZA VISUAL

La agudeza visual postoperatoria a las 24 hrs. en el primer grupo (sin Ex.) fué de PL. a 0.1 con predominio en un 70% la visión de CD. A los 4 días la AV. mejoro en un 50% con visión de 0.4 a 0.8 con un promedio de 0.3 , a los 8 días el 80% tenia una AV de 0.1 a 0.6 con un promedio de 0.4 y a los 15 días la AV - fué de 0.2 a 10 con un promedio de 0.5

En el grupo de pacientes a los cuales se les aplico fraxiparine la AV tuvo un promedio de 0.4 y un rango de PL en un caso hasta 0.8 , al los 4 días el -- promedio fué de 0.5 al igual que a los 8 días, a los 15 días el promedio era- de 0.7 con un rango que va de 0.5 a 1.0

AV	SIN FRAXIPARINE				DIAS	CON FRAXIPARINE				DIAS
	1	4	8	15		1	4	8	15	
PL	2	1				1				
MM	1									
CD	14	2				2	1			
0.1	3	5	1			2				
0.2		2	4	2			1			
0.3			3	2		2	2	2		
0.4		3	1	5			3	3		
0.5			2			2	4	4	2	
0.6		5	5	6		7	3	7	9	
0.7		1				1	2	2	1	
0.8		1	3	4		3	1	1	5	
0.9			1				2		2	
1.0				1			1	1	1	

Promedio

CD 0.3 0.4 0.5

(27)

0.4 0.5 0.5 0.7

HIPEREMIA CONJUNTIVOCLILAR

En las primeras 24 hrs. en el primer grupo la H.C.C. se presento en un 60% de severa a leve y un 40% fué nula, a los 4 dias el 50% era moderada a leve y un 50% nula, a los 8 dias continuaba igual y finalmente a los 15 dias en un 70% ya no estaba presente la H.C.C.

En el segundo grupo, en las primeras 24 hrs 15 pacientes que corresponden al 75% la H.C.C. fué de moderada a leve y un 25% nula, a los 4 dias los resultados mejoraron a un 55% de nulidad y a los 8 dias el 85% presentaba ausencia de la hiperemia, finalmente a los 15 dias el 100% de los pacientes no tenian Hiperemia concuntivo ciliar.

SIN FRAXIPARINE

CON FRAXIPARINE

	1	4	8	15	dias	1	4	8	15	dias
SEVERA	3									
MODERADA	3	3	3	2		6	3			
LEVE	6	6	6	4		9	6	3		
NULA	8	11	11	14		5	11	17	20	

HEMORRAGIA SUBCONJUNTIVAL

En el primer grupo en las primeras 24 hrs, la H.S. fué nula en un 75% al 4 día el 85% era nulo y a los 8 días el 90%, finalmente a los 15 días el 100% no estaba presente.

En el segundo grupo el 60% era nula y el 40% presento H.S. de severa a leve, al 4 día el 70% mejoraba, a los 8 días el 95% sin H.S.

Los resultados postoperatorios de esta variable fueron muy similares en ambos grupos, en el octavo día el 90% era nula la presencia de la -- hemorragia subconjuntival.

SIN FRAXIPARINE**CON FRAXIPARINE**

	1	4	8	15	días	1	4	8	15	días
SEVERA						1				
MODERADA	1	1				3	2			
LEVE	4	2	2			4	4	1		
NULA	15	17	18	20		12	14	19	20	

EDEMA CORNEAL

El resultado a las 24 hrs. en el primer grupo fué de un 70% con edema - corneal entre moderado a leve, a los 4 dias el 65% persistia con edema corneal, al octavo dia el 90% no presentaba edema corneal, a los 15 dias el 100% de los pacientes estaban sin edema corneal.

En el segundo grupo con fraxiparine trasoperatorio a las 24 hrs la nulidad del edema corneal fué muy significativa en un 70% de los pacientes, al cuarto dia el 90% sin edema corneal, ya para el octavo dia el 100% de los pacientes se encontraba completamente recuperada la cornea.

SIN FRAXIPARINE

CON FRAXIPARINE

	1	4	8	15	DIAS	1	4	8	15	DIAS
SEVERO										
MODERADO	6	2				3	1			
LEVE	8	11	2			3	1			
NULO	6	7	18	20		14	18	20	20	

TYNDALL

Primer grupo: en las primeras 24 horas el Tyndall reportado fue severo en 2 pacientes, moderado en 9 y leve en 9 pacientes, al 4º día el Tyndall mejorò a moderado en 2 y leve en 18, al 8º día el Tyndall persistia moderado en 1 paciente, leve en 14 y nulo en 5 pacientes, finalmente a los 20 días el Tyndall era nulo en el 100%.

Segundo grupo: en las primeras 24 horas el Tyndall se presentò moderado en 3, leve en 13 y nulo en 4 pacientes, al 4º día mejorò el Tyndall se presentò moderado en 1 paciente, leve en 6 y nulo en 13 pacientes, al cumplir el 8º día solo 2 pacientes presentaron un Tyndall leve y los 18 restantes nulo, a los 20 días el 100% nulo.

	SIN FRAXIPARINE				CON FRAXIPARINE			
	1	4	8	15	1	4	8	15
SEVERO	2							
MODERADO	9	2	1		3	1		
LEVE	9	18	14		13	6	2	
NULO			5	20	4	13	18	20

HIFEMA

Primer grupo: sólo se presentó ésta complicación en 2 pacientes a las 24 horas del postquirúrgico midiendo $\frac{1}{4}$ de la cámara anterior, al 4º día el hifema fue de un $\frac{1}{5}$ de la cámara anterior en los 2 pacientes, al cumplir 8 días persistía en un paciente siendo de $\frac{1}{5}$ de la cámara anterior, finalmente a los 15 días había desaparecido en la totalidad de los pacientes.

Segundo grupo: el hifema se presentó en 3 pacientes 2 de $\frac{1}{4}$ y 1 de $\frac{1}{5}$ en las primeras 24 horas, al 4º día persistía en 2 pacientes y media $\frac{1}{5}$ de la cámara anterior, al 8º día el hifema se había resuelto en los 2 pacientes.

SIN FRAXIPARINE

CON FRAXIPARINE

	1	4	8	15		1	4	8	15
1/2									
1/4	2					2			
1/5		2	1			1	2		
0	18	18	19	20		17	18	20	20

PRESION INTRAOCULAR

Primer grupo: en las primeras 24 horas la presión intraocular se reportó normal en 9 pacientes (45 %), 11 pacientes (55%) presentaron presiones elevadas con un rango entre 21 - 40 mmHg por este motivo se les tuvo que aplicar tratamiento antihipertensivo a base de Timoptol al 0.5 % una gota cada 12 horas y - Diamox 250 mg una tableta cada 12 horas, al 4º día 18 pacientes (90 %) presentaron presión intraocular normal y 2 pacientes persistían con presiones elevadas con un rango de 21 - 30 mmHg, al 8º día el 100% de los pacientes mantenían presiones normales, el medicamento fue disminuido paulatinamente a partir del 10º día.

Segundo grupo: en las primeras 24 horas 18 pacientes (80 %) presentaban presiones intraoculares normales, y sólo 2 pacientes presentaron PIO elevada - con un rango de 21 - 30 mmHg, a estos pacientes no se les aplicó ningún tipo - de tratamiento antihipertensivo, al 4º día 19 pacientes (95 %) con presión intraocular normal, al 8º día el 100 % continuaba con PIO normal, estos resultados confirman que el uso de Fraxiparine transoperatorio disminuye el proceso - inflamatorio ocular manifestado en forma de PIO elevada desde las primeras 24- horas en un 80 % de los pacientes.

mmHg	SIN FRAXIPARINE				CON FRAXIPARINE				
10 - 15	2	12	14	12		11	14	17	16
16 - 20	7	6	6	8		7	5	3	4
21 - 25	4	1				1	1		
26 - 30	4	1				1			
31 - 35	1								
36 - 40	2								
días	1	4	8	15		1	4	8	15

DISCUSION

La inflamación ocular es un proceso complejo y una complicación frecuente después de la extracción de cataratas, de la colocación de lentes intraoculares y otras cirugías oftalmológicas, cuya fisiopatología no difiere demasiado de los procesos inflamatorios con que el organismo responde a cualquier noxa.

La vasodilatación característica, en especial del iris y del cuerpo ciliar, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoacuosa con exudación y migración de leucocitos hacia el humor acuoso. Como consecuencia de este fenómeno se puede provocar el incremento de la presión intraocular (PIO) por aumento de la producción de humor acuoso o por disminución de su salida, debido al contenido elevado de proteínas, fibrina y células inflamatorias. Los cambios son detectables con lámpara de hendidura deben buscarse en los controles postquirúrgicos para hacer un diagnóstico certero y temprano, y evitar las posibles complicaciones.

Para tratar de disminuir el impacto inflamatorio postoperatorio, se han empleado en forma tópica tanto corticoides como antiinflamatorios no esteroideos. Fármacos como el diclofenac, el Ketorolac, la Indometacina y en época reciente el empleo tópico de un antiinflamatorio no esteroideo perteneciente al grupo de los inhibidores de la ciclooxigenasa (ICO) denominado flurbiprofeno, estos medicamentos mostraron ser eficaces para disminuir la rotura de la BHA que sigue a las intervenciones intracapsulares o extracapsulares y facoemulsificación.

En el presente estudio prospectivo y experimental se utiliza fraxiparine (heparina de bajo peso molecular) con el fin de disminuir la respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico, ya que sus principales actividades biológicas, siendo un antitrombótico con débil actividad anticoagulante, acción trombolítica indirecta tanto en profilaxis como en el tratamiento de trombos ya formados y posee una acción inmediata y prolongada. A dosis terapéuticas no modifica el tiempo de sangrado, sin provocar variación notable de la coagulabilidad sanguínea.

Se utiliza actualmente en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica principalmente en cirugía general y cirugía ortopédica, previniendo la trombosis venosa profunda.

En el terreno oftalmológico, se ha utilizado intraocularmente en heparino terapia en pacientes con hematomas coroides, hifemas y hemorragias vítreas con buenos resultados. De aquí que surgió la idea de utilizarla en cirugía de -

segmento anterior específicamente en cirugía de catarata, con la idea de disminuir la respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico.

En el presente estudio inicialmente se incluyeron 50 pacientes, de los -- cuales sólo 40 concluyeron el estudio los otros 10 no reunían los requisitos para ser considerados por diferentes motivos. Este es un estudio doble ciego, el cual fue dividido en 2 grupos de 20 pacientes cada uno a los cuales se les practicó intervención quirúrgica (extracción extracapsular de catarata, más colocación de lente intraocular) con la técnica habitual, el primer grupo como testigo, y en el segundo grupo se administró Fraxiparine 5000 U AXA IC en 250 ml de solución Hartman para irrigación de cámara anterior.

En el análisis de las variables, los resultados de ambos grupos fueron -- muy similares en cuanto a la edad y sexo aunque en ambos grupos predomina el -- sexo femenino. Con respecto a los antecedentes personales patológicos la diabetes mellitus y la hipertensión arterial se presentaron en un 15 %. La evolución del padecimiento actual en promedio fue de 2.5 años para ambos grupos, con un -- rango que iba de 4 meses a 10 años. La agudeza visual preoperatoria fue similar en ambos, en un 50 % se encontraban en percepción de luz que no corregían con -- graduación. La patología más importante encontrada en segmento anterior fueron los pterigiones en 3 pacientes para el primer grupo y en 2 pacientes para el -- segundo grupo. La presión intraocular prequirúrgica se encontraba en límites normales para ambos grupos (10 - 20 mmHg).

El conteo endotelial prequirúrgico promedio en el primer grupo fue de 1830 células endoteliales por milímetro cuadrado y de 1683 c.e/mm² para el segundo -- grupo.

El estudio de paquimetría que se le realizó a los pacientes fue de 540 micras en promedio para ambos grupos.

La escometría promedio para ambos grupos fue de 21.5 dioptrías.

La valoración del segmento posterior se llevó a cabo mediante oftalmoscopia directa en 11 pacientes observando características normales del polo posterior en ambos grupos y el 70 % de los pacientes fue valorado por estudio de ecografía reportando polo posterior sin patología en la mayoría de los pacientes a excepción de 2 casos donde se reportó estafiloma.

Con respecto a los resultados postoperatorios en los pacientes a los cuales se les aplicó Fraxiparine la agudeza visual fue mejor y en menor tiempo con respecto al grupo control. La hiperemia conjuntiva ciliar mejoró progresivamente más rápido que en el grupo control.

La hemorragia subconjuntival evolucionó satisfactoriamente en ambos grupos, pensamos que el irrigar con solución de Fraxiparine la conjuntiva no logra modificar la mejoría en una forma tan importante, como lo es cuando permanece - en cámara anterior.

Con respecto al edema corneal la diferencia fue muy significativa en el grupo con Fraxiparine observamos que desde las primeras 24 hrs del postoperatorio la ausencia de edema corneal se presentó en el 70 % y en un 90 % al 4º día, estos resultados son una forma demostrable de las protección endotelial que ofrece.

El Tyndall desde un principio fue menor y desapareció rápidamente, al 8º día era nulo en un 90 % a diferencia del grupo control que sólo un 25 % ya no presentaba Tyndall.

El hifema fue una complicación que se presentó en ambos grupos pero con un porcentaje bajo del 10 % que se resolvió en un periodo de 8 días cuando se aplicó Fraxiparine en un 100 %. y en el grupo control tardo mas de 10 días.

La presión intraocular postoperatoria fue normal en un 80% en las primeras 24 hrs. cuando se utilizó fraxiparine en comparación con el grupo control -- donde solo el 50% tuvo presiones normales y el otro 50% presiones elevadas-- que requirieron la administración de hipotensores oculares del tipo de timoptol y diamox.

En conclusión los resultados obtenidos confirman que el uso de fraxiparine en sol. Hartman para irrigación y lavado de cámara anterior durante el transoperatorio disminuye en forma importante la respuesta inflamatoria al traumático, que se manifiesta a través de una disminución del tyndall, PIO - edema corneal, hiperemia conjuntivociliar, hemorragia subconjuntival, hifema y una disminución del tiempo de rehabilitación visual.

CONCLUSIONES

El empleo de Fraxiparine en solución Hartman para irrigación y lavado de cámara anterior durante el transoperatorio en la cirugía de catarata:

- * Disminuye los signos objetivos de inflamación ocular (Hiperemia conjuntivo - ciliar y Tyndall).
- * Mejor control de la elevación de la presión intraocular en el postoperatorio.
- * Protege el endotelio corneal, al disminuir el edema corneal rápidamente
- * Favorece más rápidamente la absorción del Hifema.
- * Disminuye el tiempo de rehabilitación visual.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jaffe, N.S.: Catarat Surgery and its Complications, 4 th ed. St. Louis, C.V. Mosby, 1988, 68-73.
- 2.- Worst, J.G.F.: Extracapsular surgery and implantation, Ophthalmic Surg. 1977, 8-33.
- 3.- Lozano Alcázar, J.: tres mil años de cirugía de catarata. Boletín del - H.O.N.L., 1977, 132-138.
- 4.- Guzek, J.P.: Risk factors for intraoperative complications in 1000 ex--tracapsular catarat cases. Ophthalmology, 1987, 461-466.
- 5.- Miyake, K., Sugiyama, S. Norimatsu, I.: Prevention of cystoid macular -- edema after lens extraction by topical Indomethacin. Radioimmunoassay - measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens ex--raction procedures. Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol. 1978, 83-88.
- 6.- Waitzman, M.B.: Possible new concepts relating prostaglandins to various ocular functions. Surv. Ophthalmol. 1970, 301.
- 7.- Van Alphen, G: Effect of prostaglandins on isolated intraocular muscle--preparations of the human eye. Presented at ARVO, April 27, 1973.
- 8.- Merah, R.K.S.: Cataract surgery performed before 800 B.C. Brit. J. --- Ophthal. 1975, 59,171.
- 9.- Kelman, C.D.: Phaco-emulsification and aspiration. A new tech--nique of cataract removal. Am. J. Ophthalmol. 1967, 22-64.
- 10.- Girard, Louise J. : Current Concepts in Cataract Surgery. Ed. by Jared M. Emery. The C.V. Mosby Co. St Louis, 1976, 109-118.
- 11.- O. Grady, G.E., E: Comparison of low-and high-volume irrigation aspiration systems foe extracapsular cataract extraction. Am. J. Ophthamol. 1986,91-94.
- 12.- Prosdocimo G., De Marco, D.: Intraocular Dapiprazole to Reverse Mydriasis - During extracapsular cataract extraction. Am. J. Ophthalmol, 1987, 321-322.
- 13.- Dowling, J.L.: Survey of current cataract surgical technics. Am. J. Ophthal--mol, 1985, 35-39.

- 14.- Hyde, L.L.: Modern cataract extractions. In Welsh, R., and Welsh, J. The New Report on Cataract Surgery. Miami, Educational Press, 1969 - 490-501.
- 15.- Jaffe, N.S.: A fluorescein angiographic cystoid macular edema. Am.J. Ophthalmol, 1981, 775-777.
- 16.- Wetzling, P.C.: The intracapsular versus the extracapsular cataract - technique in relationship to retinal problems. Trans Amer Ophtyhal - Soc.,1979, 339-347.
- 17.- Beyer, T.L.: Protective barrier effect of the posterior lens capsule in exogenous bacterial endophthalmitis: and experimental primate study Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984, 108-112.
- 18.- Poliner, L.S.: Neovascular glaucoma after intracapsular and extracapsular cataract extraction in diabetic patients. Am. J. Ophthalmol, - 1985, 637-643.
- 19.- Gartner, S.,Henkind, P.: Neovascularization of the iris (rubeosis iridis). Surv. Ophthalmol 1978, 22,291.
- 20.- Aiello, L.M., Wand, M.: Neovascular glaucoma and vitreous hemorrhage - following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. Ophthalmology, 1983, 814.
- 21.- Rice, T.A., Michels, R.G.: Defect of lensectomy on the incidence of - iris neovascularization and neovascular glaucoma after vitrectomy in diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol, 1983, 1-11.
- 22.- Weinreb, R.N.: Neovascular glaucoma following neodymium-YAG laser posterior capsulotomy. Arch Ophthalmol, 1986, 730-731.
- 23.- Moffat, K.: The influence of the lens capsule in vitreous surgery, -- abstracted. Invest ophthalmol Vis Sci, 1983, 240.
- 24.- Thompson, J.T.: Role of lensectomy and posterior capsule in movement- of tracers from vitreous to aqueous. Arch. Ophthalmol, 1985, 420-421.
- 25.- Cullota, F.J.: Effect of neodymium YAG laser capsulotomy on rubeosis iridis, Abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984, 246.
- 26.- Yang, H.K.: Posterior Chamber Lens Implant Surgery., New York, Raven Press, 1983, 21.
- 27.- Duke - Elder, S.: System of Ophthalmology. Vol. XI: Disease of the - lens and vitreous; glaucoma and hypotony. St. Louis, C.V. Mosby Co., 297-299.

ESTA TESIS NO DEBE
(39) SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 28.-Raitta, C., Settala, K.: Intraocular lens implantation in exfoliation syndrome and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 1986, 130-133.
- 29.-Tarkkamen, A.H.A.: Exfoliation syndrome. *Trans Ophthalmol Soc. Uk.* - 1986, 233-236.
- 30.- Bourne, W.M., Kaufman, H.E.: Cataract extraction and the corneal endothelium. *Am. J. Ophthalmol*, 1976, 44.
- 31.- Bahn, C.F., et.al.: effect of Healon on feline corneal endothelium - ARVO Abstracts. Supplement to *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Philadelphia J.B. Lippincott, 1983, 175.
- 32.- Binder, P.S., Sternberg, H.: Corneal endothelium damage associated -- with phacoemulsification. *Am. Ophthalmol*, 1976, 48.
- 33.- Sugar, J.: Endothelial trauma and cell loss from intraocular lens insertion. *Arch Ophthalmol*, 1978, 449.
- 34.- Boruchoff, S.A.: Corneo-vitreous contact. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.*- 1975, 417.
- 35.- Mannis, M.J.: Effect of hypothermic perfusion on corneal endothelial morphology. *Br. J. Ophthalmol*, 1983, 804.
- 36.- McCarey, B.E., Edelhauser, H.F.: Functional and structural changes in the corneal endothelium during in vitro perfusion. *Invest. Ophthalmol* 1973, 410.
- 37.- Gormaz, A.: Ocular tension after cataract surgery, *Am. J. Ophthalmol*, 1962, 832.
- 38.-Eskin, K.E. Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of - the blood-aqueous barrier: In the ocular fluid, 1977, 483-498.
- 39.-Shock, J.P.: Phacocryolysis combined with phaco-fragmentation and irrigation for removal of cataracts. *Am. J. Ophthalmol*. 1974, 860.
- 40.- Hollands, R.H.: The effect of acetylcholine on early postoperative -- intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol*, 1987, 749.
- 41.- Ruiz, R.S. Wilson, C.A. et. al., Management of increased intraocular pressure after cataract extraction. *Am. J. Ophthalmol* 1987, 487-491.

- 42.-Gross, J.G. MEYER, D.R.: Increased intraocular pressure in the immediate postoperative period after extracapsular cataract extraction. Am. J. Ophthalmol, 1988, 466-469.
- 43.- Bhattacharjey, P.: Prostaglandin and inflammatory reactions in the eye. Methods find Exp. Clin. Pharmacol, 1980, 17-31.
- 44.- Unger, W.G.: The response of the rabbit eye to laser irradiation of the-iris. Exp. Eye. Res., 1974, 367.
- 45.- Weinreb, R.N.: Mediated intraocular pressure response to argon laser - trabeculoplasty. Am. J. Ophthalmol, 1983, 279.
- 46.- Conquet, P.H.: Arachidonic acid-induced elevation of intraocular pressure and antiinflammatory agents. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1975,772-775.
- 47.- Beitch, B.R. E akins, K.E. The effects of prostaglandins on the intraocular pressure of the rabbit. Br. J. Pharmacol, 1969, 158-167.
- 48.- Giuffre, G. : The effects of prostaglandin F2 alfa in the human eye. -- Graefes Arch Clin exp Ophthalmol, 1985, 139-141.
- 49.- Alm, A. Villumsen, J.: Intraocular pressure and side effects after prostaglandin F2 eye drops: A single dose response study in human. Proc. Int.Soc. Eye Res, 1987, 14.
- 50.- Kerstetter, J.R.: Prostaglandin F2 alfa-1-Isopropylester effects on aqueous humor dynamics human subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987, 378.
- 51.- Villumsen, J.: The effect of prostaglandin F2 alfa eye drops in open angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987, 378.
- 52.- Srinivasan, B.D., Kulkarni, P.S.: The role of arachidonic acid metabolites in the mediation of polymorphonuclear leucocyte response following corneal injury. Invest. Ophthalmol Vis Sci, 1980, 1087-1093.
- 53.- Ben Ezra, D.: Neovascularogenic ability of prostaglandins growth factors and synthetic chemoattractanta. Am. J. Ophthalmol, 1978, 455-461.
- 54.- Andersson, L.O. y cols. Anticoagulant properties of heparin frac tioned by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by-gel filtration. Thromb. Res. 1976, 575-583.
- 55.- Barrowcliffe. Low affinity heparin potentiates the action of high affinity heparin oligosaccharides. Thromb. Res. 1984, 125-133.

- 56.- Breddin, H.K. Effect of low-molecular weight heparins on laser induced thrombus formation in rat mesenteric vessels. 4th. Congress Thrombosis and Haemostasis Research. Dusseldorf, Haemostasis, 1988, 55-63.
- 57.- Dunn, F.W. y col. Interactions of platelets with standard heparin and low molecular fractions. *Chimie et biologie des fragments d'heparine - rouyament. Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1984, 249-253.
- 58.- Limon, S. Utility and tolerance of CY-216 in the prevention of venous thrombosis in ophthalmic surgery. In K. Breddin, J. Fraxiparine First International Symposium 1989, 135-143.
- 59.- Thomas, D.P. Studies in man and experimental animals of a low molecular weight heparin fraction. 1981, 214-218.
- 60.-Boucher, M. Fraxiparine: first low molecular weight heparin antithrombotic drug. *Drugs of today* 8, 1987, 451-453.
- 61.- O'Donnell, F.E. : Posterior capsular zonular disruption in planned extracapsular surgery. *Arch Ophthalmol*, 1985, 652-653.
- 62.- Bordes, B. y Fontcuberta, J. Libro " La enfermedad Tromboembòlica"1986.
- 63.- Buchanana, M.R. The relative importance of thrombin inhibition and factor Xa inhibition to antithrombotic effects of heparin. *Blood* 1985, 65.
- 64.- Hemker, C. The mode of action of heparin in plasma. In Verstraete M. et al. *Thrombosis and Haemostasis 1987 (XI th Congress Brussels)*. Lueven - University Press. 1987.
- 65.- Vitoux, J.F. Should Thromboprophylactic doseage of low molecular weight heparin be adapted to patients weight. 1988, 120.
- 66.- Kakkar, V.V. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY-216) in preventing postoperative venous thromboembolism. A cooperative study. 1985, 786-791.
- 67.- Barzu, T. Endothelial Binding sites for heparin. Specificity and irole in heparin neutralization. *Biochem. J.* 1986, 847-854.
- 68.- Ragueneau, J.L. Tolerance du CY-216 dans la prevention des accidents - thrombo emboliques (ATE) au de la neurochirurgie avec craniotomie. --- *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasis. Vol. II, Suplemento-Mayo 1989*, 10.
- 69.- Fareed, J. In vivo evaluation of the antithrombotic effects of some polysaccharides of ultra low molecular weight thrombus. *Haemostas*, 184 -- abstract.

- 70.- Fareed, J. Antithrombotic actions and pharmacokinetics of heparin fractions and fragments. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1984, 267-275.
- 71.- Stassen, J.M. Potentiation by heparin fragments of thrombolysis - induced with human tissue type plasminogen or human single chain-urokinase type plasminogen activator. *Thrombosis and Haemostasis*-1987, 947-950.
- 72.- Dormandy, J.A. y col. High blood viscosity an aetiological factor in venous thrombosis. *Br. J. Surg.* 1973, 60.
- 73.- Dautrempuich, C. In vivo and in vitro neutralisation of a low.
- 74.- Carter, C.J. Comparison of the haemorrhagic effects of porcine and bovine heparin in rabbits. *Thromb. Res.* 1979, 15.
- 75.- Harenberg, J. Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY-216 in man. *Thromb Res.* 1986, 549-554.
- 76.- Graue E. Glaucoma Traumático, *An Soc. Mexicana de Oftalmolo.* 1974 oct-dic. 216-268.
- 77.- Ramirez E. Jimènez, Uveitis hipertensiva, *Boletin del H.O.N.L.*, -- julio 1979, 50-55.
- 78.- Lòpez Quiñones E.G. Hifema Traumático, *An. Soc. Mèx. Oftalmolo.* -- oct-dic. 1960, 23-30.
- 79.- Kanski Jack J. *Oftalmologia clinica*, 2a. ediciòn española, Ediciones Doyma S.A., 1992, 190-209.
- 80.- Dunn, F.W. y cols. Interactions of platelets with standard heparin -- and low molecular fractions. *Chimie et biologie des fragments d'heparine rouyamongt.* *Rev. Fr. Hematol.* 1984, 249-253.
- 81.- Leroy y col. Interets respectifs de la thrombolyse et des fraction de bastpoids moleculaires dans les thromboses et thrombopenies induites-par l'heparine. *Arch. Mal Coeur*, 1984, 27-33.
- 82.- Salzman, E.W. y col. Effects of heparin and heparin fraction on platelet agregation. *J. Clin. Invest.* 1980, 63-73.
- 83.- Breddin, H.K. Effect of low-molecular-weight heparins on laser-induced thrombus formation in rat mesenteric vessels. 1988, 18,55-63.
- 84.- Vairel, E.G. y col. Heparin and a low molecular weight fraction enhances thrombolysis and by this pathway exersices a protective effect -- against thrombosis. 1983, 219-224.
- 85.- Fareed, J. In vivo evaluation of the antithrombotic effects of semipolisaccharides of ultra low molecular weight thrombus. 1984, 46,184.

- 86.- Fareed, J. Antithrombotic actions and pharmacokinetics of heparin - fractions and fragments. *Nouv. Rev. Hematol.* 1984, 267-275.
- 87.- Stassen J.M. y col. Potentiation by heparin fragments of thrombolysis induced with human tissue-type plasminogen activator or human single chain urokinase type plasminogen activator. *Thrombosis and Haemostasis* 1987, 947-950.
- 88.- Kakkar, V.V. Efficacy and safety of low-molecular weight heparin in - preventing postoperative venous thromboembolism. A Cooperative study. *Surg.* 1985, 786-791.
- 89.- Carter, C.J. Comparison of the haemorrhagic effects of porcine and - bovine heparin in rabbits. *Thromb. Res.* 1979, 15.
- 90.- Limon, S. Utility and tolerance of CY-216 in the prevention of venous thrombosis in ophthalmic surgery. *Fraxiparine First International Symposium.* 1989, 135-143.