

11205



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**

---

---

72

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**“USO DE HEPARINA REGULAR SUBCUTÁNEA  
EN PACIENTES POSTOPERADOS DE CAMBIO  
VALVULAR MITRAL POR PRÓTESIS  
MECÁNICA”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER  
LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA  
PRESENTA**

**DR. GREGORIO ALBERTO MARÍN MENDOZA**

**MÉXICO DF**

**SEPTIEMBRE DE 2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

# Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dirección General de Bibliotecas de la  
Comisión de Formato Electrónico e Impreso el  
trabajo recepcional.  
Gregorio Alberto  
Mam Mendoza  
07/10/02

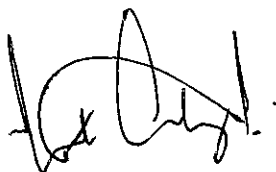
---

**Dr. Fause Attie Cury**  
Director General



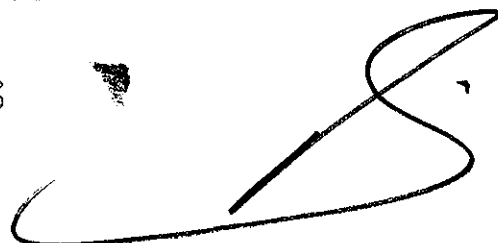
---

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



---

**Dr. Gustavo Sánchez Miranda**  
Asesor de Tesis



SUBDIRECCIÓN DE ESTADÍSTICAS

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHAVEZ"**

**TESIS**

**"USO DE HEPARINA REGULAR SUBCUTÁNEA  
EN PACIENTES POSTOPERADOS DE CAMBIO  
VALVULAR MITRAL POR PRÓTESIS  
MECÁNICA"**

**Autor:**

**Dr. Gregorio Alberto Marín Mendoza  
Residente de Tercer año de Cardiología**

**Asesor:**

**Dr. Gustavo Sánchez Miranda  
Médico Adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva  
Postquirúrgica.  
Instituto Nacional de Cardiología  
"Ignacio Chavez"**

## **DEDICATORIA**

**Esta tesis es el producto no solo del esfuerzo durante los tres años de estudio y trabajo, representa el resultado del reto que un día se presentó a mi vida y el apoyo incondicional de las personas que participaron en mi preparación profesional.**

### **CON TODO MI AGRADECIMIENTO**

**A Dios**

**Quien siempre me ha llevado de la mano por diferentes senderos y me ha regalado la oportunidad.**

**A mis padres**

**Que siempre han estado a mi lado para apoyarme en todos mis proyectos, sin objeciones y con todos los sacrificios para forjarme un mejor futuro y legarme una preparación profesional.**

**A GDL**

**El ángel que Dios me envió, gracias por compartir todos los grandes momentos, ser parte de mis logros e impulsarme en mis triunfos, por ser como eres.**

**A mis hermanos**

**Siempre han estado a mi lado, sin importar las grandes dificultades y luchar juntos durante las grandes tempestades.**

**A toda la familia Delgado López quienes han abierto su Casa, su vida, haciendo más fácil este gran reto.**

**A mis pacientes, la razón de ser médicos,  
Por la confianza que depositaron en mi a pesar de todo,  
Esperando haber sido útil para ellos.**

# **INDICE**

- I. Introducción**
- II. Antecedentes**
- III. Diseño**
  - a. Objetivo**
  - b. Material y Métodos**
  - c. Criterios de Inclusión**
  - d. Criterios de Exclusión**
  - e. Metodología estadística**
- IV. Resultados**
- V. Discusión**
- VI. Bibliografía**

## I. INTRODUCCIÓN

Los pacientes en quienes se implanta una prótesis valvular están expuestos al riesgo de trombosis y embolismo para toda la vida. El grado de riesgo varía con el tipo de válvula implantada (mecánica o biológica), la localización (mitral y/o aórtica), la presencia de fibrilación auricular, el tamaño de la aurícula izquierda y antecedente de tromboembolia o la existencia de un trombo auricular izquierdo cuando se realiza la cirugía, así como una anticoagulación adecuada.<sup>1</sup>

En el caso de las prótesis valvulares mecánicas se recomienda enfáticamente que todos los pacientes en los que se implanta una válvula de dos valvas o una de disco reciban tratamiento de por vida a base de warfarina o coumadina, con un objetivo de INR (international normalized ratio) de 2.5 a 3.5. Los pacientes con válvulas de primera generación Bjork-Shiley, deben recibir anticoagulación con un INR de 3.5 a 4.5.

La Acenocumarina puede iniciarse en el segundo día del postoperatorio de cirugía, y el INR debe encontrarse en un rango de 2.0 a 3.0 para pacientes con válvulas de dos discos.<sup>2</sup> El INR puede encontrarse entre 2.5 a 3.5 para pacientes con alto riesgo de trombosis (por ejemplo, fibrilación y tromboembolismo previo), así como para pacientes con otras válvulas en

posición aórtica y para todas las válvulas en posición mitral. Los agentes antiplaquetarios sin anticoagulantes no proveen una adecuada protección. El tromboembolismo y el sangrado durante la terapia anticoagulante son los riesgos crónicos mayores para paciente después de la sustitución por una válvula protésica. La incidencia de los eventos tromboembólicos esta relacionada con el tipo de válvula y su localización. Esta incidencia en pacientes que se encuentran recibiendo anticoagulación varia desde 0 a 0.5% eventos /año en la posición aórtica y de 0 a 3% eventos /año en la posición mitral. 6,8

La trombosis valvular es una complicación importante durante los tres primeros meses posteriores a la implantación de la prótesis, probablemente refleja la falta de endotelización de los materiales de la prótesis recientemente implantados y al retardo en lograr la anticoagulación terapéutica en los primeros días después de las operación. El Dacrón que rodea al anillo es común a todas las válvulas protésicas cardiacas y forma un sustrato para la deposición de plaquetas. 4,5,6

La Heparina fue descubierta por McLean en 1916. 20 años después, Brinkhous demostró que la heparina requiere de un cofactor del plasma para su actividad anticoagulante, esta fue llamada antitrombina III (AT), Rosenberg y Lindahl elucidaron el mecanismo responsable para la interacción de heparina/ AT. 13,19



Aproximadamente un tercio de la dosis administrada de las cadenas de heparina a AT y su fracción son responsables para la mayoría de sus efectos anticoagulantes. Los dos tercios restantes tiene una actividad mínima anticoagulante a concentraciones terapéuticas, pero a concentraciones grandes (que usualmente son obtenidas clínicamente), tanto la afinidad alta y baja de la heparina, cataliza el efecto de AT con una segunda proteína plasmática, el cofactor II de la heparina. 17,18

El complejo heparina-AT inactiva un número de enzimas de la coagulación, incluyendo el factor IIa y factores Xa, IXa, XIa y XIIa. De estos, la trombina y el factor Xa son los principales responsables de la inhibición, y la trombina humana es 10 veces más sensible a la inhibición por el complejo heparina-AT. 12,19

Las dos rutas preferenciales de para su administración de la heparina no fraccionada son la infusión continua intravenosa y la inyección subcutánea. Cuando la ruta seleccionada es la subcutánea la dosis inicial debe ser suficiente para superar la baja biodisponibilidad asociada con la ruta de administración. Si un efecto anticoagulante inmediato es requerido, la dosis inicial puede ser acompañada por un bolo intravenoso, debido a que el efecto anticoagulante de la heparina subcutánea es retardado de 1 a 2 horas.

La concentración sérica insuficiente de la heparina es reducida cuando la droga es administrada por vía subcutánea a dosis bajas (5000 U C/12 hr) o dosis moderadas de 12, 500 U cada 12 horas o 15, 000 u cada 24 hrs, se

aplica a dosis elevadas (>35, 000 U C/24 hrs), los niveles séricos son mayores.

Los niveles terapéuticos de heparina son adecuados a las 24 horas solamente en 37% de los pacientes con heparina subcutánea comparados con un 71% de sujetos que la reciben en infusión intravenosa continua. 19

## II. ANTECEDENTES

La literatura relacionada con profilaxis antitrombótica en pacientes posoperados de prótesis cardíacas es incierto. La mayoría de las investigaciones tienen un número pequeño de paciente, o fueron estudios retrospectivos o prospectivos sin controles. Ninguno fue aleatorizado comparando la profilaxis con grupos control y pocos fueron aleatorizados con los diferentes regímenes.

La incidencia de tromboembolia en los primeros días y semanas después de la cirugía, y durante los primeros 3 meses es elevada. La ocurrencia de tromboembolismo en pacientes en los que se inició heparina 6 horas después de la cirugía, es baja, como se administró en el Estudio AREVA <sup>10</sup>. Los Estudios de Perier y colaboradores sugieren que el tratamiento temprano con heparina que se inicia 6 horas después de la cirugía, presentan una incidencia baja de trombosis o embolia temprana.

En el estudio AREVA se demostró que objetivo óptimo para el nivel de anticoagulación es con un INR de 2.0 a 3.0 o de 3.0 a 4.5 . <sup>10,11</sup>

### **III. DISEÑO**

#### **a. OBJETIVO**

- Evaluar la incidencia de complicaciones con el uso de heparina subcutánea posterior a cirugía de cambio valvular mecánico.
- Conocer el tiempo y dosis total necesarios que se requiere para obtener niveles terapéuticos con el uso de Acenocumarina.

#### **b. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y trnasversal en el que se incluyeron expedientes de pacientes ingresados a la terapia intensiva postquirúrgica en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" posoperados de cambio valvular mitral de Enero de 2001 a Agosto de 2002.

La información se obtuvo revisando la bitácora de cirugías realizadas en la fecha señaladas, en donde se obtuvieron los números de expedientes progresivos. Posteriormente se revisaron los expedientes en el archivo clínico.

Cada paciente recibió, posterior al retiro de drenajes heparina subcutánea y Acenocumarina, manteniendo la heparina hasta obtener tiempos de coagulación óptimos con la anticoagulación oral. Se realizó en forma seriada tiempos de coagulación que incluyeron TTPa, TP e INR.

### **c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología de ambos sexos.
2. Mayores de 18 años.
3. Posoperados de cambio valvular mitral.
4. Uso de heparina subcutánea y Acenocumarina postoperatoria.

### **d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

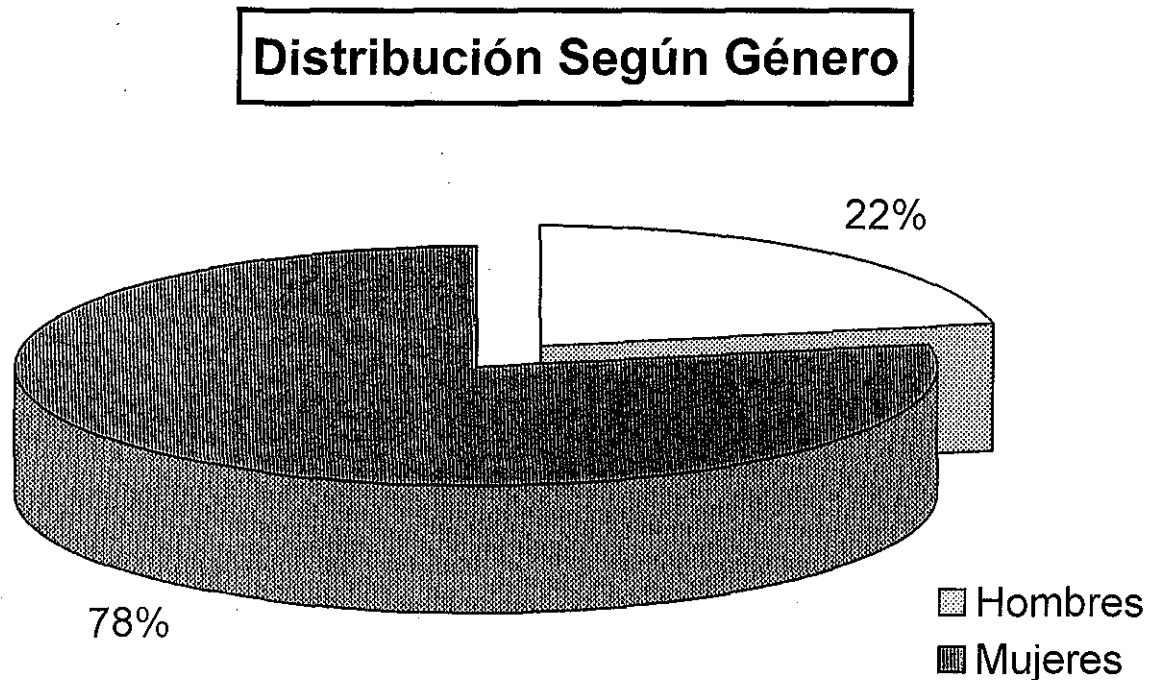
1. Pacientes que fallecieron en el perioperatorio y que no se inició ningún tipo de anticoagulante.
2. Expedientes con datos recopilados incompletos.

### **e. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA**

Se utilizó estadística descriptiva reportando los resultados en promedios, porcentaje (%), y desviación estándar (DS).

#### IV. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 50 pacientes, de los cuales 78% mujeres, (N= 39), y 22% hombres (N= 11).

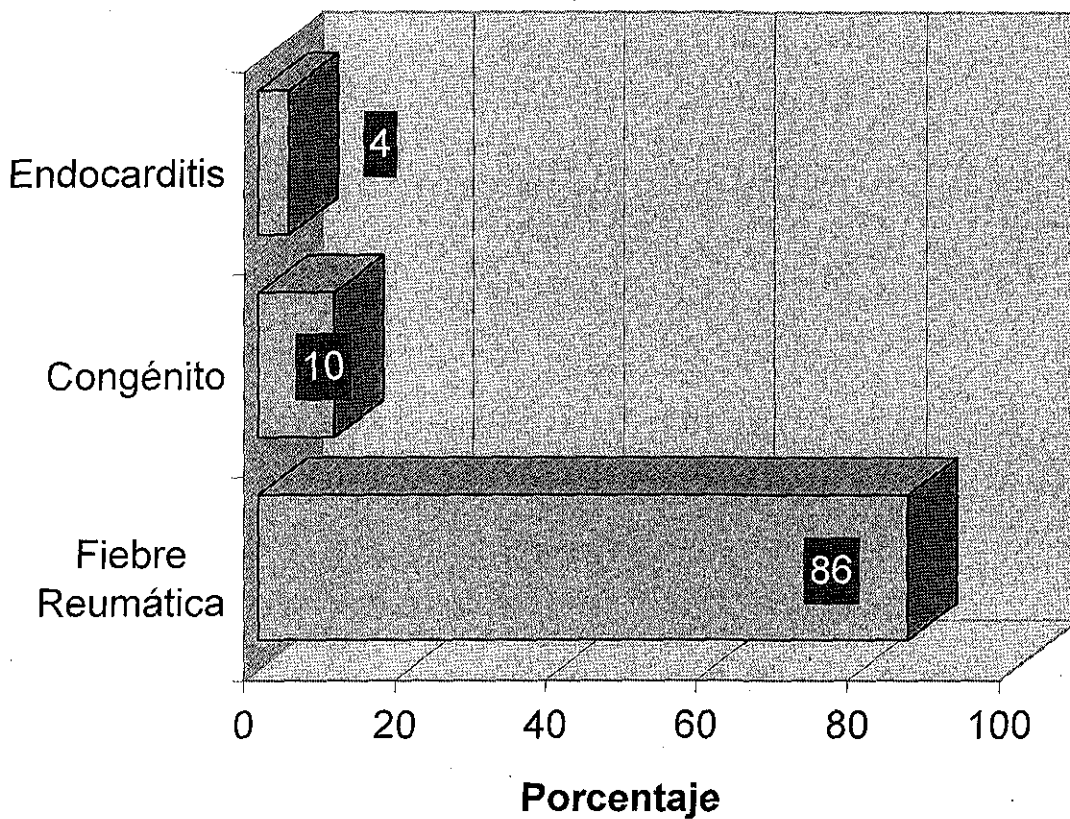


Pacientes entre 18 y 69 años de edad, con un promedio de  $44.44 \pm 13.34$  7años.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

De los 50 pacientes, de acuerdo al diagnóstico etiológico se encontró N=43 con fiebre reumática (86%), N=5 con congénitos (10%), y 2 con endocarditis (4%). Estableciéndose tres grupos

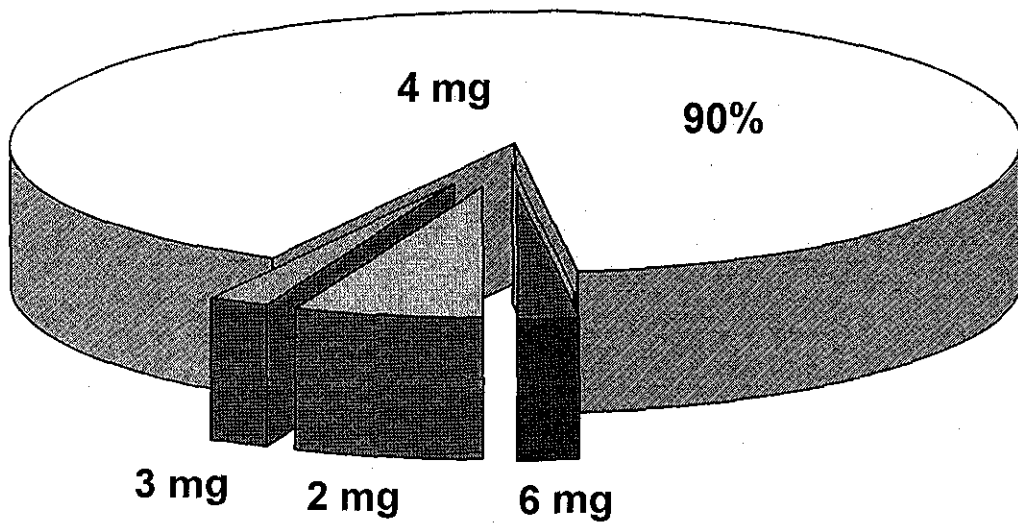
### Distribución Según Diagnóstico Etiológico



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Todos los pacientes iniciaron heparina subcutánea a una dosis de 5,000 UI cada 8 hrs, iniciando a la vez Acenocumarina, encontrando que la dosis de impregnación utilizada fue de 2 mg en N= 3; 3 mg en N= 1; 4 mg en N= 45, y 6 mg en N= 1.

**Dosis Inicial de Impregnación Utilizada**

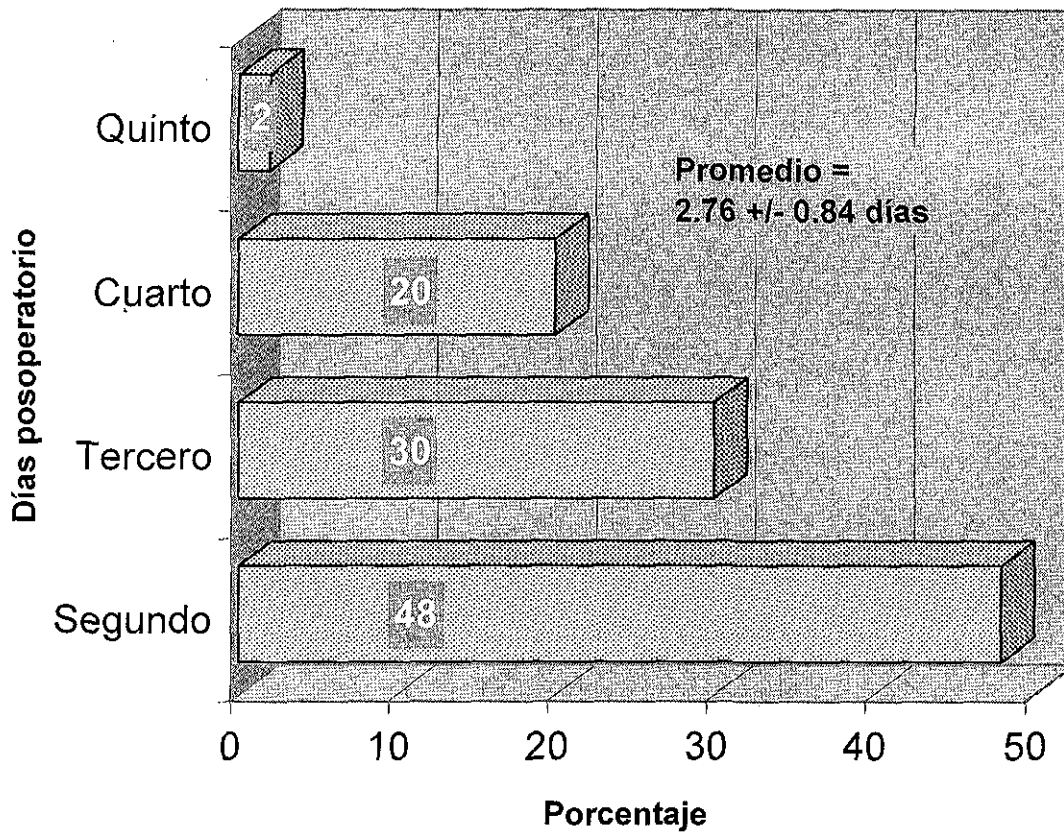


TESIS CON FALLA DE ORIGEN



En los 50 pacientes el inicio de la anticoagulación varió de acuerdo al tiempo del retiro de drenajes, encontrando que N=42 iniciaron al 2º día (48%); N= 15 al tercer día (30%), N=10 al cuarto día (20%) y N=1 al quinto día (2%). Con un promedio de inicio de  $2.76 \pm 0.84$  días.

### Distribución del inicio de Anticoagulación (Heparina y Acenocumarina)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En los 50 pacientes la dosis total requerida de Acenocumarina para lograr un efecto efectivo anticoagulante desde 5 mg como mínimo y 26 mg como máximo con un promedio de  $14.14 \pm 5.55$ , no encontrando ninguna relación con la dosis inicial de impregnación. Los días necesarios para obtener anticoagulación efectivo varió desde 2 días hasta 11 días como máximo con un promedio de  $5.66 \pm 2.28$  días, y con un INR efectivo en promedio de  $2.65 \pm 0.61$ .

Se documentaron tres complicaciones: dos de ellas se refieren como derrame pleural no complicado, es decir que no requirieron ningún tipo de drenaje, y no se documentó que el derrame fuera de origen sanguíneo. La tercera complicación reportada se registró como una trombosis arterial de miembro pélvico derecho que requirió de trombectomía quirúrgica sin complicaciones posteriores ni compromiso vascular.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## V. DISCUSION

La literatura internacional no ha demostrado una clara posición en cuanto al manejo de la anticoagulación en los enfermos sometidos a una sustitución protésica valvular mitral; sin bien es claro que la anticoagulación de sostén para disminuir complicaciones de trombosis o eventos embólicos debe ser a base de Warfarina o Acenocumarina (en el menor número de los reportes) con un INR de 2.5 a 3.5 en el caso de prótesis bivalva y de 3.0 a 4.0 en las prótesis monodisco. Existen múltiples protocolos de anticoagulación en el posoperatorio inmediato, los cuales van desde los anticoagulantes orales sin heparina previa, hasta el uso de heparina intravenosa no fraccionada a dosis terapéuticas.

En el Instituto Nacional de Cardiología hemos ensayado diferentes formas de anticoagulación durante el posoperatorio mediato, anecdóticamente se ha observado que los pacientes sometidos a heparina intravenosa a dosis plenas, presentan ocasionalmente complicaciones relacionadas a la anticoagulación potencialmente mortales (hemopericardio, hemotórax, etc.). Es por ello que se ensayaron diversos regímenes de anticoagulación, siendo el probado en este escrito (heparina no fraccionada 5,000 U cada 8 hrs) el que nos ha demostrado (anecdóticamente) menor incidencia de complicaciones y una protección contra la trombosis temprana de la válvula adecuada.

La presente investigación tiene la finalidad de demostrar con evidencias lo que la práctica clínica cotidiana nos ha enseñado.

En los pacientes estudiados (los cuales forman un grupo representativo de la población quirúrgica del INC) se utilizó en todos la misma dosis de anticoagulación inicial con heparina y una dosis muy similar de acenocumarina (4 mg en el 90% de los casos). Lo que nos da un grupo uniforme de estudio, en el que demostramos la práctica ausencia de complicaciones relacionadas a la anticoagulación. En los dos casos con derrame pleural no se demostró evidencia de sangrado lo que nos hace pensar que no está relacionado a la anticoagulación; y en el paciente con trombosis arterial de miembro pélvico derecho no se logró demostrar embolismo cardíaco propiamente dicho, sino que más bien se sospecha embolismo originado en una aorta calcificada. Sin embargo, decidimos que dicha complicación debe considerarse como relacionada a una pobre anticoagulación, pero que se encuentra dentro de la incidencia aceptada de complicaciones de cualquier tipo de cirugía cardiovascular.

En el 48% de los casos la anticoagulación se inició en el segundo día del posoperatorio y en el resto (52%) se inició entre el tercero y quinto día, lo cual contrasta con estudios previos <sup>10</sup> en los que la anticoagulación se inició en las primeras seis horas a dosis altas (más de 25,000 u día) y que se sugiere que dosis menores son insuficientes.

La explicación de la práctica ausencia de complicaciones en nuestra población con dosis bajas de heparina subcutánea probablemente se explique por la idiosincrasia de nuestro universo en el que se encuentran 78% de mujeres, las cuales tienen en nuestro país una talla promedio de 153 cm, con probables datos de desnutrición (no investigados por nosotros), los cuales se asocian a hígado graso. Esto aunado a que en nuestra institución el momento quirúrgico del cambio valvular mitral es generalmente tardío y que un buen porcentaje de los enfermos cursan con hipertensión pulmonar y datos de congestión hepática.

Es decir, el uso de dosis bajas y el inicio tardío de heparina en la mitad de los enfermos, no parece asociarse a un incremento en el riesgo de trombosis de la válvula, esto quizá en relación a la presencia de anomalías en la función hepática y a la modesta superficie corporal de nuestra población.

Podemos concluir, pues, que el régimen utilizado anecdóticamente es el adecuado para el tipo de enfermos que acuden a solicitar atención médica en nuestra institución.

Evidentemente el presente estudio observacional tiene varias limitaciones en cuanto a su diseño, es decir se trata de un estudio no prospectivo y no comparativo, lo cual no nos ayuda a contestar las preguntas de si el régimen propuesto es superior o inferior a otros, como podrían ser el uso de heparina intravenosa a dosis bajas (15,000 u/ día), o el inicio de

acenocumarina en el segundo día del posoperatorio sin la utilización de heparina subcutánea. Así mismo no esclarece si el uso de heparinas de bajo peso molecular (también utilizadas ocasionalmente en nuestro medio con el mismo fin) esta justificado o tiene alguna ventaja sobre la heparina no fraccionada.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Jack Hirsh, SoniaS. Anand, Jonathan L. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2001;103;2994-3018.
2. James H. Chesebro, Valentin Fuster. Optimal Antithrombotic for Mechanical Prosthetic Heart Valves. *Circulation*, 2000; 99; 2345-2350.
3. Marc Verstraete, Colin R:M, Michel Samama. European view on the North American fifth Concensus on antitrhombotic Therapy. *Chest*, 2000; 6; 1235.1238.
4. Rodler SM, Moritz A, Schreiner W. Five-year follow-up after heart valve replacement with the Carbomedics bileaflet prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63:1018-1025.
5. Stein PD, Chair, Alpert; Joseph S. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998; 114:602S-610S.
6. Dalen JE, Hirsh J. Introduction: antithrombotic therapy. The evolving consensus: 1986 to 1988. *Chest* 1998; 114: 439S-440S.
7. Meschengieser SS, Fondevila CG, Fronthorth J. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral

anticoagulation alone: A randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:910-920.

8. Legyel M, Fuster V, Keltail M. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus conference on prosthetic valve. Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997 30: 1521-1530
9. Van Rijk Zwikker, Delemere BJ, Huysman HA. The orientation of the bi-leaflet Carbomedics valve in the mitral position determines left ventricular spatial flow patterns. *Eur J. Cardiothorax Surg* 1996; 10:513.
10. Acar J, lung B, Boissel JP, AREVA, multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 94:2107.
11. Stein PD, Alpert JS, Copeland JG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Chest*, 1995 108 (suppl): 371S-379S.
12. Cannegieter Sc, Rosedaal FR, Wintzen AR. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 1994; 333:11.
13. Butchart EG, Moreno de la Santa P, Rooney SJ. Arterial risk factors and ischemic cerebrovascular events after aortic valve replacement. *J Heart Valve dis* 1995; 4:1-8.



14. Stein PD, Gradisson D, Hua TA. Therapeutic levels of oral anticoagulation with warfarin in patients with mechanical prosthetic heart valves: review of literature and recommendations based on international normalized ratio. *Postgrad Med J*, 1994; 70 (supp 1): S72-S83.
15. Horstkotte D, Shulte HD, Birxks W. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St Jude mechanical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107:1136-1145.
16. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A. Comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N. Eng J Med*, 1993; 329:524-529.
17. Skolarigis J, Essop MR, Skucicky. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left-sided cardiac valve replacement with Medtronic-Hall, St Jude Medical prostheses and influence of prosthetic type, position, size and number. *Am j Cardiol* 1993, 71:587-592.
18. Vogt S, Hoffmann A, Roth, et al. Heart valve replacement with the Bjork-Shiley and St Jude medical prostheses: a randomized comparison in 178 patients. *Eur. Heart J*. 1990; 11:583-591.
19. Ofuso F.A, Hirsh j, Esmon CT, et al. Unfractionated heprin inhibits thrombin-catalysed by factor Xa. *Biochem J*. 1989;257:143-150.