

**EFICIENCIA DE LA HEPARINA SÓDICA Vs. HEPARINA DE BAJO PESO
MOLECULAR EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA Y UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS ADULTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“HERNANDO MONCALEANO PERDOMO”.
NEIVA, 2003**

**PRESENTADO POR:
DIEGO FERNANDO ANDRADE
ERNESTO RANGEL HERNÁNDEZ**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2005**

**EFICIENCIA DE LA HEPARINA SÓDICA Vs. HEPARINA DE BAJO PESO
MOLECULAR EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA Y UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS ADULTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO**
“HERNANDO MONCALEANO PERDOMO”.
NEIVA, 2003

**PRESENTADO POR:
DIEGO FERNANDO ANDRADE
ERNESTO RANGEL HERNÁNDEZ**

**Presentado a:
Mg. DOLLY CASTRO BETANCOURT
Docente área de investigación
Dr. DIEGO BRAVO
Medico Internista, cardiólogo y electro-fisiólogo
Dr. FEDERICO BENAVIDEZ
Medico Hemato Oncologo**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2005**

CONTENIDO

	Pág.
1. ANTECEDENTES	1
2. PROBLEMA	7
3. JUSTIFICACIÓN	11
4. OBJETIVOS	12
4.1. OBJETIVO GENERAL	12
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
5. MARCO TEÓRICO	13
5.1. GENERALIDADES	13
5.2. HEMOSTASIA NORMAL	13
5.3. FACTORES DE LA COAGULACIÓN	14
5.3.1. Propiedades de los factores de la coagulación	14
5.3.2. Pruebas de detección	15
5.4. ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA	16
5.5. CRITERIOS DE ANTICOAGULACIÓN	20
5.5.1. Infarto Agudo de Miocardio	20
5.5.2. Trombosis Venosa Profunda	22
5.5.3. Embolia Pulmonar	26
5.5.4. Fibrilación Auricular	29
6. HIPÓTESIS	31
7. VARIABLES	32
8. MODELO METODOLÓGICO	33
8.1. TIPO DE ESTUDIO	33
8.2. ÁREA DE ESTUDIO	33
8.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	33
8.4. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	33
8.5. INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	34
8.6. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	35
8.7. FUENTES DE INFORMACIÓN	35
8.8. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	35
8.8.1. Tipo de estadística	35

8.8.2. Tipo de prueba	35
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
10. MODELO ADMINISTRATIVO	37
10.1. CRONOGRAMA	37
10.2. PRESUPUESTO	39
10.2.1. Recursos Humanos	39
10.2.2. Recursos Institucionales	39
10.2.3. Proyecto Tentativo del Presupuesto	40
11. ANÁLISIS DE RESULTADOS	41
12. DISCUSIÓN	47
13. CONCLUSIONES	50
14. RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	54

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la eficiencia terapéutica entre los tratamientos de anticoagulación con HBPM Versus la Heparina Sódica en los pacientes del Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” de Neiva en el año 2003, mediante la comprobación de la prolongación de los tiempos de coagulación en la primera semana de tratamiento; con esto lograr hacer un cambio en los protocolos de anticoagulación utilizados por los médicos de la institución.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se realizó un estudio descriptivos retrospectivo donde se analizaron las historias clínicas de los pacientes que estuvieron internados en el Hospital Universitario de Neiva con el diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio, Fibrilación Auricular, Trombo-embolismo Pulmonar, Trombosis Venosa Profunda e Insuficiencia Cardíaca Congestiva que requirieron terapia de anticoagulación con heparina sódica, en búsqueda de lograr la medición de los tiempos de coagulación prolongados en su primera semana de tratamiento. Los datos encontrados se analizaron por medio del programa EPI-INFO 3.3 del 2004.

RESULTADOS. Presentaron la totalidad de los criterios de inclusión 40 historias clínicas de las 73 suministradas por la institución para el estudio. En la distribución por grupo etáreo se evidenció un alto predominio de la población menor de 65 años (60%), con una división equitativa entre el género de estos pacientes, relación hombre-mujer de 1:1. De las patologías que presentaban los pacientes con terapia de anticoagulación, el 46% (18) se diagnosticaron con IAM y el 23% (18) con FA e ICC, siendo manejados 20 de ellos con HBPM y los 20 restantes con heparina sódica. El tiempo promedio necesario para que los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina sódica alcanzaran el rango terapéutico de anticoagulación fue de 3 a 5 días de terapia en el 40% (16) de las pacientes y un 20% (4) lo alcanzaron en el 7° día.

CONCLUSIONES. En las historias clínicas suministradas, hubo un alto porcentaje de pacientes que a pesar de tener terapia de anticoagulación con heparina sódica no tenía ningún control de los tiempos de anticoagulación siendo un requisito para su manejo. Las patologías trombo-embolicas presentan una alta prevalencia en la población adulta mayor sin distinción de género, con un predominio del IAM. Los manejados con heparina sódica, la mayoría alcanzaron el rango terapéutico en el 3° y 5° día en la primera semana de tratamiento.

ABSTRACT

OBJECTIVE. Determine the therapeutic efficiency among LMWH's versus unfractionated heparin anticoagulation therapy at the patients of the University Hospital "Hernando Moncaleano Perdomo" of Neiva during the year 2003, by means of verification of coagulation times lengthening in the first week of treatment; with the purpose to change the anticoagulation protocols used in the institution.

MATERIALS and METHODS. We make a retrospective description study whither to analyzed clinical histories of internal patients in the University Hospital of Neiva with diagnosis Acute Ischaemic Stroke, Atrial Fibrillation, Acute Pulmonary Embolism, Deep Vein Thrombosis and Congestive Cardiac Failure to require unfractionated heparin anticoagulation therapy, by means of verification of coagulation times lengthening in the first week of treatment. Data found has been analyzed in EPI-INFO 3.3 program.

RESULTS. Of 73 clinical histories provided by institution, 40 had totally criterion inclusion for the study. In the age distribution, a high predominance at the less 65 year old population (60%), with equal partition in the sex of the patients, men-women relation 1:1. Trombo-embolic disease diagnosed in the patients with anticoagulation therapy, 46% (18) had Acute Ischaemic Stroke and 23% had Atrial Fibrillation and Congestive Cardiac Failure, therefore, 20 was treat with LMWH and the rest with unfractionated heparin. Coagulation times average in the patients with unfractionated heparin anticoagulation therapy to get rank therapeutic was 3o to 5o days in the 40% (16) cases and 20% at 7o day (4).

CONCLUSIONS. In the clinical histories provided by institution, there was a high percentage of patients in unfractionated heparin anticoagulation therapy without coagulation times control being a requirement to their treatment. Trombo-embolic disease had a high predominance in the mayor adult population without sex distinction, with Acute Ischaemic Stroke diagnosed. Patients in unfractionated heparin treatment, the majority to get therapeutic rank on 3o and 5o day in the first week of treatment.

AGRADECIMIENTOS

A nuestras madres, por el apoyo incondicional durante todo el transcurso de nuestra vida y, en especial, en estos últimos años de transición en la consecución de nuestro título como profesionales. Y aquellos quienes ya fallecieron siempre los llevaremos en el corazón.

A nuestros profesores, Dolly Castro y Diego Bravo, quienes siempre fueron fuente de inspiración y conocimiento incondicional. Quienes sembraron en nosotros la motivación por la investigación.

A nuestros amigos y familiares, quienes de alguna u otra forma fueron una ayuda en momentos decisivos.

**EFICIENCIA DE LA HEPARINA SÓDICA Vs. HEPARINA DE BAJO PESO
MOLECULAR EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA Y UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS ADULTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO**
“HERNANDO MONCALEANO PERDOMO”.
NEIVA, 2003
Un Estudio Descriptivo Retrospectivo

1. ANTECEDENTES

En 1916, un estudiante de medicina llamado McLean, mientras estudiaba la naturaleza de los procoagulantes solubles en éter, halló en forma accidental un anticoagulante fosfolípídico. Poco después Howell (1922), en cuyo laboratorio había trabajado McLean, descubrió un muco-polisacárido soluble en agua denominado *heparina* por su abundancia en el hígado. El uso de la heparina *in vitro* para prevenir la coagulación de la sangre llevó finalmente a su empleo *in vivo* para el tratamiento de la trombosis venosa.¹

Por muchas décadas, desde el desarrollo de la heparina por Howell, el conocimiento convencional ha sido que los pacientes con diagnóstico de enfermedades trombóticas confirmadas por técnicas objetivas debían recibir un curso intravenoso continuo inicial de heparina no fraccionada por lo menos durante 5 días para una prevención temprana y tardía de recurrencias trombóticas.

La terapia de anticoagulación oral puede ser iniciada simultáneamente y debería ser continuada por lo menos durante 3 meses. Debido a que la respuesta farmacocinética de la heparina no fraccionada es impredecible, el seguimiento de laboratorio y el ajuste de dosis son requerido diariamente; por lo tanto, la hospitalización para la terapia de anticoagulación en las enfermedades trombóticas es usualmente inevitable.

Esta práctica estándar está siendo cuestionada ahora por el desarrollo de las *Heparinas de Bajo Peso Molecular* (HBPM), las cuales son manufacturadas por medio de la despolimerización de la heparina no fraccionada. El concepto tras el desarrollo de estos refinados compuestos es que la inhibición del factor X activado (Xa) de la coagulación es crucial para la actividad antitrombótica de las heparinas.

A diferencia de la heparina no fraccionada, la cual tiene actividad equivalente contra el factor Xa y la trombina, las HBPM tiene mayor actividad contra el factor Xa. Por lo tanto, se espera que las HBPM sean asociadas con actividad antitrombótica al menos equivalente a la de la heparina no fraccionada, siendo el riesgo de hemorragia menor. Sin embargo la ventaja más importante de las HBPM son sus propiedades farmacocinéticas superiores.

¹ GOODMAN GILMAN, Alfred. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editorial Medica Panamericana. Novena edición. México D.F. Paginas 1537-1542.

Comparadas con la heparina no fraccionada, se unen menos a las proteínas plasmáticas, células sanguíneas y endotelio, dando como resultado una casi completa biodisponibilidad, mayor vida media y respuesta anticoagulante más predecible. Esto permite la administración subcutánea por una o dos veces diarias de las HBPM ajustadas para el peso corporal sin necesidad de seguimiento de laboratorio. La evidencia también sugiere que el riesgo de trombocitopenia (reducción de la cantidad de plaquetas en sangre) inducida por heparina es menor con las HBPM.

Alrededor del mundo se han llevado a cabo gran variedad de estudios comparativos entre la heparina no fraccionada y las HBPM. El papel de las HBPM en el tratamiento de las enfermedades trombóticas ha sido valorado en muchos estudios clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica.

En una revisión sistemática realizada por la *Biblioteca Cochrane* sobre el tema realizada en abril 15 de 2002 se halla el estudio “*Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes*”² (Heparina de bajo peso molecular versus heparina no fraccionada en el síndrome coronario agudo) en el cual la comparación entre estas heparinas con respecto a los efectos de estas en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) confirmado el cual es una importante fuente de morbilidad y mortalidad.

A pesar de la débil evidencia para el uso de heparina no fraccionada en el síndrome coronario agudo, este es considerado un tratamiento aceptable para la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación ST. Sin embargo, la evidencia sugiere que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son más seguras y efectivas que la heparina no fraccionada en el tratamiento y prevención de otros desordenes trombóticos.

Los criterios de selección para el estudio fueron ensayos aleatorios controlados de HBPM subcutánea versus heparina no fraccionada intravenosa en personas con Síndrome Coronario Agudo (angina inestable o infarto de miocardio sin elevación ST).

En la recolección y análisis de los datos, hubo 2 investigadores que determinaron la calidad del estudio. Los datos fueron extraídos independientemente por ellos. Los autores del estudio fueron contactados para verificar y constatar los datos perdidos.

Fueron identificados 27 estudios importantes, de los cuales 7 estudios con 11,092 participantes fueron incluidos en esta revisión. No fueron halladas evidencias para diferenciar el total de la mortalidad entre los grupos tratados con HBPM y heparina no fraccionada (RR = 1.0; 95% IC: 0.69, 1.44). Las HBPM redujeron la ocurrencia de infarto de miocardio (RR = 0.83; 95% IC: 0.70, 0.99) y la necesidad de procesos de revascularización (RR = 0.88; 95% IC: 0.82, 0.95). No se halló evidencia para diferenciar la incidencia de angina recurrente (RR = 0.83; 95% IC: 0.68, 1.02), sangrado mayor (RR =

² *MAGEE KD, SEVCIK W, MOHER D, ROWE BH. Low Molecular Weight Heparins Versus Unfractionated Heparin For Acute Coronary Syndromes (Cochrane Review). The Cochrane Library, tema 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (www.cochrane.org)*

1.00; 95% IC: 0.80, 1.24) o sangrado menor (RR = 1.40; 95% IC: 0.66, 2.90). Un descenso en la incidencia de trombocitopenia (RR = 0.64; 95% IC: 0.44, 0.94) fue observado en pacientes a los que se les administró HBPM.

De estos resultados, 125 pacientes necesitaron ser tratados con HBPM para prevenir 1 caso adicional de infarto de miocardio y 50 pacientes necesitaron ser tratados para prevenir 1 caso de revascularización. Existen datos insuficientes para comparar los diferentes tipos de HBPM.

En este estudio se concluyó que las HBPM y la heparina no fraccionada tienen riesgos similares de mortalidad, angina recurrente, y sangrado mayor o menor pero las HBPM tienen bajo riesgo de infarto de miocardio, revascularización y trombocitopenia.³

Otros estudios igualmente comparativos entre la heparina no fraccionada y las HBPM, con diferentes enfermedades tromboticas entre los cuales encontramos “*Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke*”.⁴ (Heparinas de bajo peso molecular o heparinoides versus heparina no fraccionada estándar en el ataque isquémico agudo) revisado por la Biblioteca Cochrane el 29 de agosto de 2001, el cual parte del hecho de que las HBPM y los heparinoides pueden estar asociados con más bajo riesgo de hemorragia y más fuertes efectos antitrombóticos que la heparina estándar no fraccionada.

El objetivo de esta revisión fue comparar los efectos de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparinoides con los de la heparina no fraccionada en personas con confirmado o presunto evento isquémico.

Los criterios de selección fueron ensayos randomizados comparando heparinoides o HBPM con heparinas estándar no fraccionadas en personas con evento agudo isquémico. Solamente los ensayos donde el tratamiento se comenzó entre los 14 días del inicio del ataque fueron incluidos.

Los principales resultados: cinco ensayos involucrando 705 personas fueron incluidos. Cuatro ensayos compararon un heparinoide (danaparoid) y uno comparó una HBPM (enoxaparina), con heparina estándar no fraccionada. En total 55 de 414 es decir el 13% de los pacientes con danaparoid o enoxaparina tuvieron trombosis venosa profunda comparados con 65 de 291 (22%) de aquellos con heparina no fraccionada. Esta reducción fue significativa (odds ratio 0.52, 95% IC: 0.56 - 0.79). Sin embargo, el número de eventos mayores como embolismo pulmonar, muerte, hemorragia intra o extracraneal, fue muy pequeño como para proveer información confiable o más importantes beneficios y riesgos.

³ MAGEE KD, *Op cit.*, 2004.

⁴ COUNSELL C, SANDERCOCK P. *Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke (Cochrane Review)*. From *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (www.cochrane.org).

Las conclusiones fueron que la HBPM o heparinoides parecen disminuir la ocurrencia de trombosis venosa profunda comparada con la heparina estándar no fraccionada, pero hay muy pocos datos como para proveer información sobre su efecto en otros eventos importantes relacionados, incluyendo la muerte y la hemorragia intracraneal.⁵

La revista *The New England Journal Of Medicine* publicó en agosto de 1997 un estudio sobre la terapia antitrombótica con heparina más aspirina la cual reduce la tasa de eventos isquémicos en pacientes con coronariopatía isquémica.⁶ La HBPM tiene un efecto anticoagulante más predecible que la heparina estándar no fraccionada, es más fácil de administrar y no requiere monitoreo.

Los métodos fueron: Un estudio doble ciego, controlado con placebo, y al azar asignaron 3171 pacientes con angina en reposo o infarto miocárdico sin onda Q a recibir ya fuera 1mg de enoxaparina (HBPM) por kilogramo de peso, de manera subcutánea dos veces al día, o heparina no fraccionada intravenosa continua. La terapia fue continuada por un mínimo de 48 horas a un máximo de 8 días y recogieron datos sobre puntos finales coronarios importantes durante 30 días.

Los resultados a los que llegaron los investigadores fueron que a los 14 días el riesgo de la muerte, de infarto del miocardio, o de angina recurrente eran perceptiblemente más bajos en los pacientes asignados al enoxaparina que en los asignados a la heparina no fraccionada (16,6 % contra 19,8 %, P = 0,019). En 30 días, el riesgo de este punto final compuesto seguía siendo perceptiblemente más bajo en el grupo del enoxaparina (19,8 % contra 23,3 %, P = 0,016). La necesidad de procedimientos de revascularización en 30 días era también perceptiblemente menos frecuente en los pacientes asignados al enoxaparina (27,0 % contra 32,2%, P = 0,001). La incidencia a los 30 días de las complicaciones importantes de sangrado era 6,5 por ciento en el grupo del enoxaparina y 7,0 por ciento en el grupo de la heparina no fraccionada, pero la incidencia de sangrado menor total era perceptiblemente más alta en el grupo de la enoxaparina (18,4 % contra 14,2 %, P = 0,001), sobre todo debido a equimosis en los sitios de la inyección.

Las conclusiones de este estudio fueron que la terapia antitrombótica con enoxaparina más la aspirina era más eficaz que la de heparina no fraccionada más la aspirina en la reducción de la incidencia de eventos isquémicos en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q en la fase temprana. Este beneficio de la enoxaparina fue alcanzada con un aumento en el sangrado menor pero no en el sangrado mayor.⁷

En una posterior publicación en la revista *The New England Journal Of Medicine* se hace una nueva comparación de la HBPM con la heparina no fraccionada en embolismo

⁵ COUNSELL C, *Op cit.*, 2004.

⁶ MARC COHEN, M.D., CHRISTINE DEMERS, M.D., ENRIQUE P. GURFINKEL, M.D. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, volumen 337:447-452, Agosto 14, 1997, número 7.

⁷ *Ibid.*, páginas 447-452.

pulmonar agudo.⁸ Afirma que la HBPM parece ser por lo menos tan eficaz y segura como la heparina estándar no fraccionada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, pero solamente pocos datos están disponibles sobre el uso de la misma para tratar la embolia pulmonar sintomática aguda.

Los métodos que usaron fue la asignación aleatoria de 612 pacientes con embolia pulmonar sintomática quienes no requirieron terapia trombolítica o embolectomía a recibir ya fuera HBPM subcutánea (tinzaparin) dado una vez al día en una dosis fija o en una dosis ajustada, o heparina no fraccionada intravenosa. La terapia oral de anticoagulación fue iniciada entre el primer y tercer día y fue dada por al menos tres meses. Compararon los tratamientos en el día 8 y el día 90 con respecto a un punto final combinado del tromboembolismo recurrente, de sangrado mayor o importante, y muerte.

Los resultados del estudio fueron que en los primeros ocho días del tratamiento, 9 de 308 pacientes asignados a recibir la heparina no fraccionada (2,9%) alcanzaron por lo menos uno de los puntos finales, con respecto a 9 de 304 pacientes asignados a la HBPM (3,0%; CI 95%, -2,7 a 2.6). Por el día 90, 22 pacientes asignados a la heparina no fraccionada (7,1%) y 18 pacientes asignados a la HBPM (5,9%) habían alcanzado por lo menos un punto final (P = 0,54; CI 95%, -2,7 a 5.1). El riesgo de sangrado mayor fue similar en los dos grupos del tratamiento a través del estudio.

Concluyeron que bajo las condiciones de este estudio, la terapia subcutánea inicial con la HBPM (tinzaparin) parecía ser tan eficaz y segura como la heparina no fraccionada intravenosa en pacientes con embolia pulmonar aguda.⁹

Un estudio publicado en la revista *Anales de Medicina Interna* de Julio de 2001, "Heparinas de bajo peso molecular frente a Heparinas no fraccionadas en el tratamiento de la trombosis venosa profunda", realiza una comparación de las heparinas porque parece que las HBPM han demostrado ser seguras y eficaces.

Para analizar su eficacia y seguridad en nuestro medio, se realizó un estudio prospectivo aleatorizado en el que se comparaba la heparina sódica con una heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de las trombosis venosas profundas, diagnosticadas clínicamente y confirmadas por eco-Doppler. Se incluyeron 32 pacientes (21 varones y 11 mujeres) de los cuales 15 recibieron heparina sódica en perfusión continua y 17 dalteparina sódica, seguida posteriormente de dicumarínicos en todos los casos. Se realizó un seguimiento de un año.

⁸ GÉRALD SIMONNEAU, M.D., HERVÉ SORS, M.D., BERNARD CHARBONNIER, M.D. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*, volumen 337:663-669, September 4, 1997, número 10.

⁹ GÉRALD SIMONNEAU. *Op cit.*, páginas 663-669.

No hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento en eficacia clínica / radiológica a corto plazo ni en el año de seguimiento. Asimismo tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a efectos secundarios.

En conclusión, las heparinas de bajo peso molecular resultan tan eficaces y seguras como la heparina sódica para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, presentando una posología más cómoda para el paciente, evitando el uso de bombas de infusión y la práctica de controles analíticos, y posibilitando el tratamiento domiciliario.¹⁰

Todos los trabajos realizados por diferentes instituciones especializadas en el área de la investigación científica a escala internacional nos aportan bases para llevar a cabo nuestro trabajo de investigación sobre el tema de la anticoagulación en nuestro campo de práctica. Nos despiertan la curiosidad y el interés por el tema; nos guía y llena de conocimientos para desenvolver nuestro estudio.

¹⁰ J.J. MORENO-PALOMARES. *Heparinas de bajo peso molecular frente a heparinas no fraccionadas en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Anales Medicina Interna, volumen 18 N° 7. Madrid (España). Julio 2001.*

2. PROBLEMA

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva es un institución de servicios de salud de tercer nivel que ofrece los servicios básicos de Urgencias, Consulta Externa, especialidades como Medicina Interna, Pediatría, Ginecología, Cirugía General y especialidades quirúrgicas.

El Hospital Universitario por ser de tercer nivel tiene la capacidad de atender a la región Surcolombiana en la cual encontramos Huila, Caquetá, Putumayo y sur del Tolima.

En esta institución se presenta muchos pacientes de todas estas regiones con patologías crónicas como las infecciosas, cardiovasculares, renales, endocrinas, como la diabetes, y metabólicas, que requieren una atención especializada por un personal altamente capacitado de profesionales de la salud en cuanto a diagnóstico y tratamiento. En especial es de nuestro interés los pacientes que se ven aquejados de las enfermedades cardiovasculares que tiene los criterios de inclusión para tratamiento de anticoagulación.

El sistema fisiológico que controla la fluidez sanguínea es muy complejo. La sangre debe permanecer fluida dentro la vasculatura y a pesar de ello coagularse rápidamente cuando esté expuesta a superficies no endoteliales en los sitios de injuria vascular. Cuando ocurre trombosis intravascular, un sistema de fibrinólisis es activado para restaurar la fluidez. En una situación normal, un delicado balance previene la trombosis y la hemorragia y permite la fibrinólisis fisiológica sin exceso de fibrinogénesis patológica.

La literatura científica describe dos vías enzimáticas de la formación del coágulo: las vías *intrínseca* y *extrínseca*. La coagulación por la vía intrínseca es iniciada *in vitro* cuando el factor XII de la coagulación (o factor de Hageman), la precalicreína y el kininógeno de alto peso molecular (*HMWK*, en inglés) interactúan con caolín, vidrio u otra superficie para generar pequeñas cantidades de factor XII activado (XIIa). A continuación se produce la activación del factor XI a XIa y del IX a IXa.

El IXa entonces activa al factor X, en una reacción que es acelerada por el factor VIIa, fosfolípidos y calcio (Ca^{+2}). La activación del factor X por el factor IXa aparentemente ocurre por un mecanismo similar al de la activación de protrombina y puede también ser acelerado por plaquetas *in vivo*.

La coagulación es iniciada *in vivo* por la vía extrínseca. En esta vía, el factor VII es activado por su producto, el factor VIIa. El factor tisular (III) acelera la activación del factor X por el VIIa, fosfolípidos y Ca^{+2} en unas 30.000 veces. Es probable que la disponibilidad del factor tisular en los sitios dañados desempeña un papel importante en la iniciación de la hemostasis. El VIIa puede también activar el IX en presencia del factor tisular,

proporcionando un punto de conexión entre las vías extrínseca e intrínseca, denominándose de este punto en adelante *la vía común*.¹¹

Con respecto de la anticoagulación *natural* encontramos que están involucradas en forma general *la prostaciclina, la antitrombina, el heparán sulfato, las proteínas C y S y el factor inhibidor de la vía del factor tisular* (TFPI, *en inglés*). La Prostaciclina (PGI₂), un metabolito del ácido araquidónico, es sintetizado por las células endoteliales, e inhibe la agregación y secreción plaquetaria. La Antitrombina es una proteína plasmática que inhibe los factores de la coagulación de las vías intrínseca y común. Los proteoglicanos de Heparán Sulfato sintetizados por las células endoteliales estimulan la actividad de la antitrombina.

La Proteína C es un zimógeno plasmático homólogo a los factores II, VII, IX, y X; su actividad depende de la unión del calcio a residuos de gamma-carboxiglutamato (Gla) en su dominio amino-terminal. La Proteína C activada en combinación con su cofactor no enzimático que contiene Gla (la Proteína S) degrada los cofactores Va y VIIIa y en consecuencia disminuye en forma pronunciada la velocidad de la activación de la protrombina y el factor X. La Proteína C es activada por la trombina sólo en presencia de la *trombomodulina*, una proteína integral de la membrana de las células endoteliales. Como la antitrombina, la Proteína C ejerce sus efectos anticoagulantes en la vecindad de las células endoteliales. El TFPI es hallado en la fracción lipoproteica del plasma. Cuando se une al factor Xa, el TFPI inhibe el factor Xa y el complejo factor VIIa-III. Por este mecanismo, el factor Xa puede regular su propia producción.¹²

Hay tres métodos artificiales de anticoagulación:

- Intravenosa con heparina no fraccionada
- Subcutánea con heparina no fraccionada y fraccionada (o de bajo peso molecular)
- Oral

La heparina es un mucopolisacárido con un peso molecular medio de 7.000 a 40.000, de origen de pulmón de vaca o de mucosa intestinal de cerdo. La potencia difiere según el origen, pero hoy en día vienen estandarizadas en Unidades Internacionales (UI), por lo que se pueden comparar solo con este índice.

Hay dos sales (cálcica y sódica) pero no hay gran diferencia. Las cálcicas se usan vía subcutánea por ser menos dolorosa que la otra pero se pueden utilizar ambas endovenosas. Nunca intramuscular.

Las HBPM son fragmentos de peso molecular entre 3.500 y 6.000, con ello tiene una vida más larga y aumenta su biodisponibilidad. Tiene una menor inhibición de la agregación plaquetaria. No sustituyen a las heparinas tradicionales sino que en terapias de baja dosis

¹¹ GOODMAN GILMAN, *Op cit.*, páginas 1537-1542.

¹² *Ibid.*, páginas 1537-1542.

son más cómodas por que se aplican 1 sola vez al día. En terapias de altas dosis se utilizan las heparinas tradicionales.

Su mecanismo de acción es la unión rápida a antitrombina III, lo que inhibe la conversión de protrombina a trombina. Dosis altas inactivan la trombina previniendo la conversión de fibrinógeno a fibrina, previniendo la extensión de un trombo preexistente. Dosis bajas inhiben la formación del trombo. No efecto fibrinolítico.

Dosis bajas no tienen efecto directo sobre la trombina; la inactivación del factor X previene la conversión de protrombina a trombina, y el tiempo de coagulación se alarga. Dosis elevadas disminuyen la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangrado.

En la administración parenteral la respuesta tras inyección subcutánea (SBC) varía individualmente, la actividad se inicia en 20-60 minutos. Tras la administración endovenosa (EV) la respuesta es inmediata. La vida media plasmática es de 0,4-2,5 h. La aclaración y degradación es en el sistema retículo- endotelial. La potencia no difiere entre las sales cálcicas y las sódicas. En la enfermedad trombo-embólica, el objetivo del tratamiento es un alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina (TTPa) de 1.5 a 2.5 veces. Por su corta vida media suele administrarse en perfusión EV continua, tras dosis inicial de carga.¹³

Las dos heparinas de uso intravenoso o subcutáneo ya mencionadas son constantemente puestas en controversia a escala internacional tratando de determinar cuál es más eficaz en diferentes enfermedades cardiovasculares, circunstancia en las que se clasifica al paciente con alto riesgo de formar trombos; por ejemplo, fibrilación auricular, angina inestable, infarto agudo del miocardio (IAM), pacientes con prótesis valvulares mecánicas, pacientes con endoprótesis coronaria (stent), accidente cerebro-vascular trombótico, trombos intracavitarios en el ventrículo izquierdo, alteraciones de la coagulación protrombóticas, más frecuentemente en trombosis venosa profunda (TVP) y trombo-embolismo pulmonar (TEP), en cuanto a presentar secuelas como eventos de sangrado mayor.¹⁴

En el ámbito regional encontramos el mismo tipo de enfrentamiento entre estos dos fármacos ya que no se tiene claramente establecido cuál es más eficaz. El Hospital cuenta con el tratamiento farmacológico de anticoagulación intravenosa o subcutánea de dos clases: la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) o fraccionada y la Heparina No Fraccionada o Sódica, aparte de la anticoagulación oral con la Warfarina, la cual no será tomada en cuenta para este trabajo de investigación.

Por estos motivos, el propósito principal de esta investigación es determinar la eficacia de la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) frente a la Heparina Sódica en el Hospital

¹³ MARC COHEN, M.D. *Op cit.*, páginas 447-452

¹⁴ NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. *Heparin and low molecular weight heparin. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy.. (www.guideline.gov).*

Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*” (HUHMP) en el período 2003 teniendo en cuenta su rapidez de acción terapéutica (tiempos de coagulación estándar prolongados).

Todas estas dudas que se tienen sobre el tratamiento de anticoagulación nos lleva a un interrogante: ¿Cuánto tiempo promedio es necesario para que la Heparina Sódica alcance los rangos terapéuticos de anticoagulación con respecto a la prolongación de los tiempos de coagulación en la primera semana de tratamiento de los pacientes con enfermedades trombo-embólicas en el Hospital Universitario de Neiva “*Hernando Moncaleano Perdomo*” en el año 2003, teniendo en cuenta que las HBPM alcanzan el rango terapéutico desde su primera dosis?.

3. JUSTIFICACIÓN

La terapia de anticoagulación ha sido un tema de extensa investigación en el área de la medicina. Durante mucho tiempo se ha experimentado con diferentes fármacos para lograr el mejor efecto deseado de anticoagulación, en el menor tiempo posible con un mínimo de reacciones adversas. Estas investigaciones dieron como resultado las heparinas que son de uso intravenoso y subcutáneo y anticoagulantes orales como la Warfarina, las cuales tienen pequeñas diferencias pero su efecto es finalmente el mismo.

Con esta investigación pretendemos poner en comparación los dos principales métodos de anticoagulación utilizados en el Hospital Universitario, HBPM y Heparina Sódica. Nuestros resultados aportarán elementos de juicio para determinar cuál de estas dos terapias es más eficiente en términos de una disminución significativa en los tiempos de coagulación estándar utilizados en la práctica clínica (TP y TPT basal) durante la primera semana de tratamiento, utilizando para ello la revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados que necesitaron terapia de anticoagulación en el período 2003.

Al terminar nuestra investigación queremos generar, con nuestros resultados, recomendaciones para dar claridad a los procedimientos terapéuticos de anticoagulación realizados en el Hospital a través de la diseminación y difusión de los mismos a las viejas y nuevas generaciones de médicos del Hospital Universitario de Neiva.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficiencia terapéutica entre los tratamientos de anticoagulación con HBPM Versus la Heparina Sódica en los pacientes del Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” en el año 2003, con esto lograr hacer un cambio en los protocolos de anticoagulación utilizados por los médicos de la institución.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 4.2.1. Identificar las características sociodemográficas como sexo y edad de los pacientes del estudio en los servicios de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.
- 4.2.2. Identificar los criterios de anticoagulación en los pacientes con diagnósticos de enfermedades trombo-embólicas (IAM, FA, TEP, TVP e ICC).
- 4.2.3. Determinar el tiempo que se tardó en conseguir los tiempos de coagulación (TP y TPT basal) adecuados en los pacientes analizados con terapia de anticoagulación con Heparina No Fraccionada en la primera semana de tratamiento.
- 4.2.4. Aplicar los resultados del estudio en la generación de recomendaciones para el mejoramiento de los procedimientos terapéuticos de anticoagulación realizados en el hospital.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 GENERALIDADES.

La hemorragia, la trombosis intravascular y la embolia son manifestaciones clínicas frecuentes en muchas enfermedades. El sistema hemostático normal limita la pérdida de sangre al regular de forma precisa una serie de interacciones entre los componentes de la pared vascular, las plaquetas sanguíneas y las proteínas plasmáticas.

Por otra parte, la activación no regulada del sistema hemostático puede producir trombosis y embolia que, a su vez, reducen el flujo sanguíneo en órganos de carácter crítico, como el cerebro y el miocardio. Aunque nuestros conocimientos sobre la fisiopatología sobre la trombosis son menores que los que poseemos acerca de las alteraciones del sistema hemostático, se ha identificado ciertos grupos de pacientes con tendencia a la trombosis y la embolia. Entre estos pacientes se incluyen:

1. Los que permanecen inmovilizados tras una intervención quirúrgica.
2. Los que presentan insuficiencia cardíaca congestiva.
3. Los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.
4. Los que presenta un tumor maligno.
5. Las mujeres embarazadas.

La mayoría de estos pacientes con tendencia a la trombosis presenta un estado hereditario o adquirido de “hipercoagulabilidad” o “pretrombosis”.¹⁵

5.2 HEMOSTASIA NORMAL.

El diagnóstico exacto y el tratamiento de los pacientes con hemorragia o trombosis requiere el conocimiento de la fisiopatología de la hemostasia. El proceso puede dividirse en componentes primarios y secundario, y se inicia cuando diversos traumatismos, intervenciones quirúrgicas o procesos patológicos alteran el revestimiento endotelial vascular y la sangre queda expuesta al tejido conectivo subendotelial.

La *hemostasia primaria* es el nombre que se da al proceso de formación del tapón plaquetario en las zonas de lesión. Aparece al cabo de unos segundos de producirse la lesión y tiene una importancia enorme para detener la salida de sangre de los capilares, las arteria pequeñas y las vénulas.

La *hemostasia secundaria* consiste en una serie de reacciones del sistema de coagulación plasmática que da a la formación de fibrina. Este proceso tarda varios minutos en completarse. Las bandas de fibrina que se producen refuerzan el tapón hemostático

¹⁵ HARRISON. *Principios de Medicina Interna. De Eugene Braunwald et al. McGraw-Hill Interamericana Editores, decimoquinta edición, España. Volumen I, 2001. Páginas 417-421.*

primario. Esta reacción es especialmente importante en los vasos de mayor calibre e impide la recidiva de la hemorragia al cabo de varias horas de producirse la lesión inicial.

Aunque aquí se presentan como acontecimientos separados, las hemostasias primaria y secundaria están muy relacionadas. A medida que se forma el tapón hemostático primario, las proteínas plasmáticas de la coagulación se activan para iniciar la hemostasia secundaria.¹⁶

Se produce hemostasia secundaria cuando las proteínas plasmáticas solubles, llamadas Factores de Coagulación, interactúan en una serie de reacciones enzimáticas complejas para convertir a la proteína soluble Fibrinógeno en Fibrina insoluble. Las reacciones se realizan a manera de cascada mediante las cuales los factores de coagulación inactivos y circulantes (zimógenos) se transforman en enzimas activas mediante un proceso de activación secuencial. Cada zimógeno actúa primero como un sustrato y luego como una enzima.

El sustrato final en la cascada es el Fibrinógeno y cuando recibe la acción de la enzima final, Trombina, se convierte en Fibrina. La activación de la cascada se inicia cuando los zimógenos se exponen a las capas sub-endoteliales de los vasos. Todas las reacciones enzimáticas, excepto la última (la formación de Fibrina a partir de Fibrinógeno), requieren un fosfolípido de superficie proporcionado por las membranas de las plaquetas activadas y por los vasos lesionados. El requerimiento de una superficie es importante ya que limita el lugar de las reacciones y de formación de la Fibrina al sitio de la lesión.¹⁷

5.3 FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Los factores de la coagulación se han designado con números romanos del I al XIII, de acuerdo con el orden de su descubrimiento y no de la secuencia en la cascada de reacción.

5.3.1 Propiedades de los factores de la coagulación.

El proceso de la coagulación se divide tradicionalmente en tres vías con base en el modo y secuencia de activación de las proteínas de la coagulación *in vitro*: las vías intrínsecas, extrínsecas y común. Cada uno de los trece factores de la coagulación está asignado a una de estas vías. La *Vía Intrínseca* se activa por el contacto de las proteínas de la coagulación con superficies cargadas negativamente, mientras que la *Vía Extrínseca* lo es por el contrario del Factor VIII con el Factor Tisular. Las vías intrínseca y extrínseca convergen en la *Vía Común*.¹⁸

¹⁶ HARRISON. *Op cit.*, páginas 417-421.

¹⁷ SHIRLYN B. MCKENZIE, PHD, CLS. *Hematológica Clínica. Editorial el Manual Moderno. Segunda edición. México D.F.-Santafé de Bogotá. 2000. Páginas 603-605.*

¹⁸ *Ibid.*, páginas 603-605.

5.3.2 Pruebas de detección.

Tiempo de Protrombina (TP). Es una prueba de detección importante para la evaluación de laboratorio de los pacientes con deficiencias hereditarias o adquiridas en las vías extrínseca o común de la cascada de la coagulación y para la vigilancia de la eficacia de la terapéutica anticoagulante oral. La adición de plasma escaso en plaquetas precalentado (37 grados centígrados) al reactivo de tromboplastina-calcio precalentado activa la cascada de la coagulación a través de la formación del complejo tromboplastina (FT) / factor VII. Se requiere tiempo para la formación del coagulo y esta se puede detectar por métodos ópticos o electromecánicos, con el uso de dispositivos manuales, semiautomáticos o automáticos.

Los resultados del TP se registran al medio segundo mas cercano. El informe de los resultados debe incluir el resultado del paciente, el intervalo de referencia y la media del intervalo de referencia. Cada laboratorio debe establecer su intervalo de referencia.¹⁹

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TPPa). Es una prueba de detección importante para la evaluación de laboratorio de los pacientes con deficiencias hereditarias o adquiridas en las vías intrínseca de la cascada de la coagulación, para la vigilancia de la eficacia de la terapéutica anticoagulante con Heparina y para detectar inhibidores de la coagulación de la sangre (anticoagulantes similares al Lúpico); las deficiencias de la vía común también afectan al TPPa.

El laboratorio clínico del Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*” la detección del TPPa se realiza test de TPPa utilizando un activador de contacto (sílica) que estimula la producción de Factor XII. Dicho activador proporciona una superficie de contacto ideal que permite actuar funcionalmente al quininógeno de alto peso molecular, calicreína y al Factor XIIa. Esta activación por contacto se realiza a 37 grados centígrados durante un determinado periodo de tiempo. La adición de cloruro de calcio (al 0.025 M) desencadena las reacciones posteriores que producirá la formación del coagulo. Los fosfolípidos son necesarios para la formación de los complejos que activarán al Factor X y a la Protrombina. Se registra el tiempo requerido para la formación del coagulo. Esta se puede detectar por métodos ópticos o electromecánicos con el uso de dispositivos manuales, semiautomáticos o automáticos.

Los resultados del TPPa se registran en el segundo mas cercano. El informe de los resultados debe incluir el resultado del paciente, el intervalo de referencia y la media del intervalo de referencia. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de referencia.

Una prolongación del tiempo de coagulación puede deberse a déficit de Factor XII, XI, X, IX, VIII, V, II o Fibrinógeno, enfermedades hepáticas, deficiencia de Vitamina K, presencia de Heparina, anticoagulante lúpico u otros inhibidores.

¹⁹ SHIRLYN B. *Op cit.*, páginas 757-758

Si se usa TTPa en la vigilancia de la terapéutica con heparina, hay cuatro (4) factores que se deben considerar:

- 1) El tiempo de colección es importante ya que la heparina tiene un efecto anticoagulante inmediato el cual disminuye rápidamente. La vida media *in vivo* de la heparina es aproximadamente es 1.5 horas.
- 2) La muestra debe colectarse con un mínimo de traumatismo y debe tenerse cuidado en centrifugarla adecuadamente para retirar todas las plaquetas pues estas son una fuente del *Factor 4 de la plaqueta*, que es un factor neutralizante de la heparina.
- 3) Cuando se usa TTPa para vigilar la terapéutica con heparina, no debe demorarse el procedimiento de la prueba; una demora en la prueba da resultados prolongados del TTPa.
- 4) No hay índice de estandarización para los resultados del TTPa. Por tanto, debe tenerse cuidado al usar TTPa para la vigilancia de la heparina y debe evitarse el intercambio de métodos de prueba así como los reactivos.²⁰

Prueba control. Se recomienda emplear un calibrador en la cuantificación del Fibrinógeno, los factores de coagulación y otros parámetros del mecanismo de la hemostasis. Este plasma de calibración esta constituido por plasma humano proveniente de donantes sanos y se elabora a manera de mantener las características del plasma normal. Para establecer los valores iniciales de referencia se emplearon métodos y materiales de referencia, inclusive el estándar de la OMS para la actividad del Factor VIII.

5.4 ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA.

La anticoagulación con heparina, seguida de la toma de antagonistas de la vitamina K por vía oral, es el tratamiento convencional de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar. También se administran anticoagulantes de forma prolongada para prevenir las embolias de las arterias cerebrales de origen cardiaco cuando existen trombos murales en los ventrículos o en las aurículas, o en las estenosis parciales de una arteria carótida o vertebral aterosclerótica.

Aunque con menos éxito, los anticoagulantes se usan también para tratar la trombosis de las arterias mesentéricas o periféricas. Con los fármacos anticoagulantes se retrasa el deposito de fibrina sobre los trombos preformados y se evita la formación de nuevos trombos.

La heparina es un polímero de mucopolisacáridos de origen natural con secuencias de tetrasacáridos; actúan uniéndose a la antitrombina III y activándola. Es un anticoagulante muy potente que puede disminuir enormemente la formación de trombina y de fibrina en los pacientes son trombosis venosas y arteriales agudas, o con embolias. La Heparina se administra a los pacientes con trombosis o embolias agudas mediante una dosis de choque inicial de 5.000 a 10.000 unidades seguida de un goteo intravenoso continuo a una velocidad suficiente para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) 1.5

²⁰ SHIRLYN B. *Op cit.*, páginas 757-758.

a 2 veces por encima del valor basal del TTPa del paciente antes de recibir la heparina. Esto requiere la infusión aproximadamente 800 a 1.000 unidades U.S.P por hora, el cual se mantiene mientras el paciente empieza a tomar anticoagulantes orales y consigue una prolongación adecuada del tiempo de protrombina. La duración habitual del tratamiento combinado con heparina-warfarina es de 5 a 7 días. Luego se suspende la heparina y el paciente sigue tomando Warfarina. Otra pauta es la administración de 5.000 unidades U.S.P de heparina cuatro (4) veces al día por vía subcutánea o intravenosa.²¹

Al igual que la heparina estándar, las HBPM son glucosaminoglucanos constituidos por residuos alternativos de D-glucosamina y ácido urónico, glucurónico o idurónico. La heparina clásica es una mezcla heterogénea de cadenas de estos polisacáridos, con 45-50 azúcares por unidad y cuyo peso molecular oscila entre 3.000 y 30.000 Da, con un Pm medio de 12.000-15.000 Da. Su despolimerización química o enzimática da lugar a fragmentos de 13 a 22 azúcares por cadena, con un peso molecular entre 4.000 - 6.500 Da; son las denominadas heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular.²² Los preparados biológicamente activos de la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) son mas caros que los de la heparina no fraccionada, pero tienen varias ventajas:

1. Se puede administrar por vía subcutánea una o dos veces al día.
2. Su fármaco cinética es tan previsible que no es preciso vigilar el TTPa.
3. Son menos inmunógenos y es menos probable que causen trombocitopenia.

La principal acción anticoagulante de ambos tipos de heparinas se debe a su unión a través de un pentasacárido, distribuido al azar entre sus cadenas, a la antitrombina III (AT III), que hace aumentar 1.000 veces su capacidad de inhibir a las serin-proteasas procoagulantes, factor IIa (trombina), IXa, Xa, XIa y XIIa, pero existen diferencias en la unión de la AT III con estos factores activados. Para la unión e inhibición de la trombina se forma un complejo ternario heparina, trombina y AT III y la cadena heparínica tiene que tener al menos 18 sacáridos, mientras que la unión con el resto de los factores activados se puede realizar sólo con la secuencia elemental pentasacárida.

La heparina clásica, con cadenas de 18 o más sacáridos, tiene una capacidad similar para inactivar el factor IIa y el Xa u otras serin-proteasas procoagulantes. La relación o ratio entre ambas actividades, anti-Xa / IIa, es de 1; en cambio, en las HBPM, al tener las cadenas cortas, predomina la acción anti-Xa sobre la anti-IIa, y la ratio es mayor de 1,5.

En principio, y aunque todavía no está clara la importancia antitrombótica de ambas actividades, biológicamente se atribuye a la anti-Xa una mayor acción preventiva y a la anti-IIa una mayor acción curativa y un superior efecto hemorrágico.

²¹ HARRISON. *Op cit.*, páginas. 898-899.

²² C. MARTÍNEZ RAMOS. A. LÓPEZ PASTOR. Relación riesgo-beneficio de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad trombo-embólica venosa en cirugía general. 2000.

Esto les permite conservar un efecto antitrombótico adecuado, con mínima incidencia de complicaciones hemorrágicas. Este es el motivo por el cual la heparina sódica prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) (la que determina la función del sistema intrínseco de la coagulación) mientras que las HBPM no lo hace.²³

Muchos pacientes con Trombosis Venosas Profunda (TVP), que son una causa frecuente de hospitalización, pueden tratarse con HBPM en régimen ambulatorio. Dadas sus otras ventajas y su eficacia equivalente los preparados de HBPM han sustituido en su mayor parte a la heparina no fraccionada.

Los pacientes con trombo-embolias recidivantes refractarios a los anticoagulantes orales, mujeres embarazadas con trombo-embolia y los pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada (CID) crónica pueden tratarse con inyecciones diarias de preparados de HBPM como *Enoxaparin* o *Dalteparin*. Estos productos también previenen eficazmente la trombosis venosa en los pacientes de alto riesgo médico o quirúrgico, incluidos aquellos con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), Infarto Agudo de Miocardio (IAM) o miocardiopatías.

La heparina se emplea en:

- Enfermedad trombo-embólica venosa (TVP) de extremidades.
- Trombo-embolismo pulmonar.
- Enfermedad trombo-embólica arterial: en el tratamiento de la angina inestable y el IAM, así como en el accidente cerebro-vascular en evolución.
- Tratamiento de embolizaciones asociadas con fibrilación auricular y/o por reemplazo de una válvula cardíaca.
- Diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.
- Circulación extracorpórea (hemodiálisis y cirugía cardíaca).
- Las HBPM son utilizadas en la profilaxis de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en pacientes quirúrgicos, tanto en cirugía abdominal mayor como en cirugía urológica o ginecológica así como en cirugía ortopédica.²⁴

La complicación principal del tratamiento con la heparina no fraccionada es la hemorragia, especialmente de la región retro-peritoneal y de los lugares manipulados en una intervención quirúrgica. La aspirina o los preparados que la contienen deterioran la función de las plaquetas. Por eso, las inyecciones intramusculares aplicadas a los pacientes que toman heparina o fármacos antiplaquetarios pueden producir hemorragias considerables.²⁵

Difieren los autores sobre la relación directa del riesgo de sangrado con la intensidad de la terapia anticoagulante. Como consecuencia, con frecuencia el mismo resultado de PT

²³ DRA LOURDES RAMOS PEREZ. *Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular. Principales diferencias. III Congreso Estudiantil Virtual de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. 2002.*

²⁴ DRA LOURDES RAMOS. Op cit.

²⁵ HARRISON. Op cit., páginas. 898-899.

reflejaba diferentes grados de efecto anticoagulante cuando se utilizaban distintas tromboplastinas. Los esfuerzos para solucionar el problema de la variabilidad en la sensibilidad de la tromboplastina culminaron con la adopción por la OMS (Organización Mundial de la Salud) del sistema Razón Internacional Normalizada (INR, *del inglés*) que a partir de ese momento se transforma en la medida Universal para controlar los niveles de anticoagulación.

El INR es:

$$\frac{\text{TP paciente}}{(\text{-----}) \text{ ISI}} \text{ TP testigo}$$

Donde ISI (índice de sensibilidad internacional) es una medida de reactividad de una tromboplastina dada a la reducción de los factores de coagulación dependientes de Vitamina K en comparación con el preparado de referencia internacional.

Han sido sugeridos, a través de los años, un gran número de protocolos de atención, desde:

- a) la suspensión del tratamiento anticoagulante 2 ó 3 días antes del acto quirúrgico;
- b) la disminución de la dosis ingerida (ajuste) hasta niveles sub-terapéuticos;
- c) el reemplazo del anticoagulante oral por Heparina subcutánea 2 días antes de la cirugía, el mismo día y 2 días pasada ésta; hasta en los últimos años;
- d) el mantenimiento de niveles terapéuticos de la droga realizando hemostasia local efectiva.²⁶

La decisión acerca del tratamiento a elegir es un problema medico complejo, en el que se debe incluir la urgencia de la cirugía, riesgo de trombo-embolismo en ausencia de anticoagulación, riesgo de sangrado, consecuencias del sangrado, duración de la hemorragia y posibilidades de control de la misma.

Entre los factores generales de riesgo trombo-embólico figuran la edad (mayor de 40 años), un exceso de peso de un 20-30% respecto al peso ideal, la inmovilización superior a 3 días (que si es superior a una semana aumenta seis veces el riesgo), antecedentes de enfermedad trombo-embólica venosa, varices y existencia de trombofilia congénita o adquirida.²⁷

Serias complicaciones de embolismo, incluyendo la muerte fueron tres veces más frecuente de ocurrir en pacientes que discontinuaron el anticoagulante, que las hemorragias vistas en pacientes que no lo discontinuaron; generalmente, el control de la hemorragia es un problema menor comparado con una oclusión vascular.

²⁶ DR. REY, Eduardo A, OD. PUIA Sebastián A., OD. CASTILLO Wulfran. *Implantes En Pacientes Anticoagulados. Artículo publicado en "Revista de la Fundación Juan José Carraro". 2001-2003.*

²⁷ C. MARTÍNEZ RAMOS. *Op cit.*

El protocolo más universalmente conocido cuando existe cambio en la medicación mantiene las siguientes pautas:

- Suspender el anticoagulante 3 días antes y el día de la cirugía.
- Administrar Heparina subcutánea 5.000 u (1 cm³) los 2 días previos, el día de la cirugía y los 2 días subsiguientes.
- Reiniciar el anticoagulante un día después.

El efecto anticoagulante de la heparina puede neutralizarse rápidamente administrando sulfato de protamina. Sin embargo, esto no suele ser necesario, pues basta disminuir u omitir una dosis de heparina para que mejoren la hemostasia y cese la hemorragia. Un 10% de los pacientes tratados con heparina presentan trombocitopenia que suele ser ligera, con recuento de plaquetas del orden de 50.000 a 100.000/μl. La trombocitopenia es más frecuente en los pacientes tratados con la heparina proceden del pulmón de terneras que con la obtenida a partir de la mucosa intestinal de cerdo. Es menos probable que la HBPM provoque trombocitopenia o hemorragia. Sin embargo, los anticuerpos que se forma tras la exposición de la heparina no fraccionada a menudo dan reacciones cruzadas, y por lo tanto no puede emplearse HBPM para tratar a los pacientes con una trombocitopenia consolidada.

5.5 CRITERIOS DE ANTICOAGULACIÓN

5.5.1 Infarto Agudo De Miocardio

Fisiopatología. Dentro de los criterios de anticoagulación encontramos muchas patologías como el Infarto de Miocardio o el comúnmente llamado ataque cardíaco. Es el termino utilizado para describir los cambios necróticos agudos del miocardio debidos a la privación de forma repentina y catastrófica del aporte sanguíneo coronario durante un período de tiempo suficiente, resultado casi siempre de una oclusión coronaria aguda (trombosis, hemorragia subíntima, o rotura de placa de ateroma).

Muchos pacientes con ataques cardiacos agudos mueren en el transcurso de las primeras dos horas después de la iniciación de los síntomas, siendo difícil en estos casos demostrar los cambios estructurales de la necrosis aguda del miocardio pues las técnicas anatomopatológicas disponibles, no son capaces de descubrir los cambios más tempranos del infarto, siendo en estos casos la muerte consecuencia de arritmia grave por cambios electrofisiológicos precoces que llevan a la muerte súbita, ocurre cuando una arteria coronaria se bloquea y no suministra al músculo del corazón (el miocardio es una de sus partes) el oxígeno suficiente.

Estas arterias son las encargadas de proveer al corazón de sangre rica en oxígeno, que es necesario para que el músculo cardíaco se contraiga y envíe en cada contracción la sangre que se demanda en el resto del cuerpo. Si el tejido muscular del corazón no recibe oxígeno comienza a morir. Así el tejido se necrosa y produce el infarto. Si bien esta obstrucción es la causa más común, existen otras que pueden causar el mismo efecto (cocaína, anemia

severa, espasmo de los vasos sanguíneos, etc). La muerte del músculo del corazón puede resultar en un debilitamiento (falla cardíaca congestiva), en daño de las válvulas cardíacas y en ruidos irregulares del corazón (arritmia).²⁸

La patología coronaria alcanza actualmente proporciones epidémicas; según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta patología es responsable de un tercio de las muertes en varones entre 45 y 54 años de edad y de la muerte de 4 de cada 10 varones en todos los grupos de edades.

Manifestaciones clínicas. Los signos del ataque cardíaco pueden ser difíciles de identificar. Mucha gente no reconoce los síntomas aún en el medio de un ataque. El tiempo que transcurra hasta recibir el tratamiento puede ser la diferencia entre la vida y la muerte. Puede presentarse con muchas formas, pero el síntoma más característico es el dolor, intenso, repentino, de naturaleza opresiva, constrictiva o quemante, localizado típicamente en la región retro-esternal y con irradiación a ambos hombros o brazos, cuello mandíbula, dientes, barbilla, antebrazos, dedos y área ínter escapular; aparece generalmente en reposo, dura más de 30 minutos y no se alivia con Nitroglicerina. En ocasiones el dolor es epigástrico, en pared anterior del tórax, puede no ser tan intenso o incluso faltar, se acompaña de náuseas, vómitos, sudoración profusa, astenia marcada y sensación de muerte inminente. En el examen físico se ve a un paciente sufriendo, sudoroso, frío, pálido con bradicardia u otra arritmia, tensión arterial elevada o disminuida pudiendo llegar al shock.

A la auscultación existe disminución de la intensidad del primer ruido cardíaco (T1), presencia de cuarto tono en la mayoría de los pacientes (T4) y menos frecuentemente del tercer ruido o galope (T3) que indica insuficiencia ventricular izquierda y su persistencia es un signo de mal pronóstico, es común además un soplo sistólico suave en la punta crepitaciones en las bases de los pulmones y pirexia leve entre las 12 y 24 horas.

Además del cuadro clínico clásico el 25 % de los IAM tiene presentaciones atípicas sin dolor como el establecimiento de insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la ya existente, accidente cerebro vascular como resultado de embolia procedente de un trombo mural, síncope como resultado de bradiarritmia aguda o hipotensión arterial hasta el shock, embolia arterial sistémica indigestión aguda o cursar totalmente silentes diagnosticándose fortuitamente como ocurre con pacientes diabéticos o tras intervenciones quirúrgicas con anestesia general; la muerte súbita es otra forma de presentación.²⁹

Diagnostico. El diagnóstico del infarto por medio del Electrocardiograma tiene un patrón característico que evoluciona en cuatro fases:

- a) en la fase hiperaguda, coincidente con el comienzo de los síntomas, se produce una elevación del segmento ST-T en las derivaciones que miran al infarto;

²⁸ BOSCH X, FERNÁNDEZ-AVILÉS F. Tratamiento del infarto agudo de miocardio no complicado. *Rev Esp. Cardiol* 1994; 47 (supl 1): 9-26.

²⁹ BOSCH X. *Op cit.*, páginas 9-26.

- b) en la fase aguda, a los cambios del segmento ST-T se añade la aparición de ondas Q o la disminución de la amplitud de la onda R;
- c) en la fase subaguda el segmento ST comienza a descender, la onda T se invierte y las ondas Q adquieren su carácter necrótico definitivo (duración > 0,04 seg. y amplitud > 30 % de la onda R acompañante), y
- d) en la fase crónica, los cambios del segmento ST-T se han normalizado y el único estigma del infarto es la onda Q de necrosis (o la ausencia de onda R), que en ocasiones (infarto inferior pequeño) puede desaparecer al cabo de meses o años.

El único criterio de infarto es la aparición de nuevas ondas Q de necrosis; sin embargo, su especificidad no es total (80 %), ya que faltan en el 50 % de los infartos y suelen aparecer a las 8-12 horas del comienzo de los síntomas, pudiéndose retrasar hasta 24-48 horas. Debido a la precocidad que exigen los tratamientos de reperfusión, en la práctica se admite el diagnóstico de infarto si existe dolor precordial sugestivo de isquemia miocárdica de más de 30 minutos de duración, acompañado de nueva (o presumiblemente nueva) elevación del segmento ST (> 0,10 mV, medido 0,02 segundos después del punto J) en 2 derivaciones o más, que no revierte con la administración de nitroglicerina. El patrón electrocardiográfico más frecuente del infarto sin onda Q consiste en el descenso persistente del segmento ST y es indistinguible del que se observa en otras situaciones, como la angina inestable solo con confirmación enzimática.

Algunas circunstancias, como el bloqueo de rama izquierda y la presencia de ritmo de marcapasos sin latidos espontáneos, enmascaran los signos electrocardiográficos de infarto y hacen muy difícil o imposible su diagnóstico y localización por este método. En estos casos, las alteraciones evidentes del segmento ST o del complejo QRS en comparación con trazados previos ayudan al diagnóstico, que debe ser confirmado por otras técnicas.³⁰

5.5.2 Trombosis Venosa Profunda

Igualmente, la Trombosis Venosa Profunda es una enfermedad frecuente, que puede desarrollarse en forma subclínica o debutar como un cuadro agudo de edema, congestión y dolor de una extremidad, a veces invalidante. Además de los problemas locales, su principal riesgo es la embolia pulmonar, la que puede ser fatal. La trombosis venosa profunda deja secuelas locales que en el largo plazo pueden ser causa de várices secundarias, alteraciones tróficas cutáneas y úlceras venosas. Estos trastornos son motivo de ausentismo laboral e incluso de invalidez.

El conocimiento de los factores predisponentes nos permite evitar el desarrollo de la trombosis venosa y sus complicaciones. La prevención se basa en medidas simples, altamente eficaces, por lo que debemos asignarle tanta o más importancia que al tratamiento de la enfermedad establecida.

Factores predisponentes. A mediados del siglo 19, Virchow enunció los tres factores fundamentales en la patogénesis de la trombosis intravascular: daño de la pared vascular,

³⁰ BOSCH X. *Op cit.*, páginas 9-26.

éstasis del flujo sanguíneo y cambios en la coagulabilidad de la sangre. Hoy, ya próximos al siglo 21 dicha definición continúa vigente.

- **Factores predisponentes generales:** En estudios epidemiológicos, la edad sobre 50 años, la obesidad, la hipertensión arterial y el tabaquismo son factores que se asocian a mayor riesgo de flebotrombosis.
- **Daño de la pared vascular:** El trauma directo del endotelio vascular puede ocurrir durante algunos procedimientos diagnósticos y terapéuticos efectuados por vía venosa femoral; por ejemplo, cateterismo venoso para diálisis, estudios cardiológicos, etc. El cateterismo venoso prolongado para quimioterapia, hiperalimentación parenteral o monitorización, puede dar origen a flebotrombosis, a pesar del uso de catéteres de material no trombogénico.

El trauma indirecto de la pared venosa puede ocurrir en contusiones y fracturas. Estudios recientes han demostrado flebotrombosis entre el 50 y 70% de los pacientes con trauma mayor de tronco o extremidades inferiores, siendo la lesión venosa endotelial un elemento predisponente inicial.³¹ La trombosis también puede ser inducida por activación de las células del endotelio por citoquinas provenientes de procesos traumáticos o inflamatorios a distancia.

Los procedimientos quirúrgicos, especialmente los ortopédicos como por ejemplo artroplastías de cadera o rodilla, u operaciones de la cavidad pelviana como pueden ser las ginecológicas y urológicas, se asocian a un elevado riesgo de flebotrombosis, el cual es atribuido al daño sufrido por estructuras venosas vecinas. El daño endotelial, secuela de una flebotrombosis previa, también es un factor predisponente para una nueva flebotrombosis.

Éstasis sanguíneo. La disminución de la velocidad del flujo venoso es un factor que favorece la flebotrombosis. El enlentecimiento es normal en el reposo e inmovilidad muscular, por lo que la sola permanencia prolongada en cama puede ser una causa predisponente. El enlentecimiento del retorno venoso también puede tener su origen en un trastorno central, con disminución del gasto cardíaco, tal como ocurre en la insuficiencia cardíaca.

La inmovilidad "forzada", con ausencia de la función de bomba muscular, propia de viajes prolongados sin posibilidad de deambular, la inmovilización de una extremidad por esguince o fractura, la inmovilidad de ambas extremidades por lesión neurológica encefálica o espinal, la inmovilidad por administración de anestesia general o regional, son todas condiciones que comparten el mismo factor común predisponente: la menor velocidad del flujo de retorno venoso.

³¹ VALDES ECHENIQUE, Francisco, M.D., MERTENS MARTÍN, Renato, M.D. Factores Predisponentes y Manejo de Trombosis Venosa Profunda. Boletín de la Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. Volumen 28, No. 3, 1998

El riesgo de flebotrombosis por enlentecimiento del flujo sanguíneo ocurre si hay compresión venosa extrínseca, situación frecuente en el embarazo y menos frecuente en tumores o masas pelvianas o retro-peritoneales. La dilatación venosa, sea del territorio superficial (várices) o profundo (secuelas postrombóticas, insuficiencia venosa y aneurismas venosos) también es un elemento asociado a trombosis por éstasis venosa.³²

Trastornos de la coagulación o trombofilias. La sangre se mantiene en estado líquido por el equilibrio entre factores procoagulantes y factores anticoagulantes. Dicho equilibrio puede ser alterado en forma transitoria por condiciones como el embarazo o durante el uso de anticonceptivos orales, favoreciendo la coagulación espontánea. El desarrollo de algunos tumores, en especial en el cáncer de páncreas, ovario, próstata, pulmón, mama, así como en el linfoma no Hodking, predispone a la enfermedad trombo-embólica venosa por mecanismos de hipercoagulabilidad poco conocidos, probablemente relacionados a proteínas anormales de origen tumoral. La mayor viscosidad sanguínea por aumento del hematocrito, como ocurre en individuos que viven en altura o en las policitemias, también predispone a la flebotrombosis.

El déficit de proteínas anticoagulantes naturales (por ejemplo antitrombina III, proteínas C y S), la mutación en algunos factores (tales como la resistencia a proteína C activada) o la aparición o acumulación anormal de algunas sustancias circulantes como anticuerpos antifosfolípidos u homocisteína, son condiciones reconocidas de mayor riesgo de flebotrombosis.

Prevención. De acuerdo a la descripción anterior, es posible identificar grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar flebotrombosis y por ende, sus complicaciones (Tabla 1). Por lo tanto, la profilaxis es una medida terapéutica importante en el manejo de la flebotrombosis.

³² VALDES ECHENIQUE. *Op cit.*, 1998

Tabla 1. INCIDENCIA DE TROMBO-EMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES SIN PROFILAXIS*			
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
	Edad < 40 Embarazo Insuficiencia. cardiaca %	Edad > 40 años Cirugía > 60 minutos. Trauma, AVE %	TVP previa Cirugía ortopédica Cáncer %
Flebotrombosis distal (infrapoplítea)	2	10-40	40-80
Flebotrombosis proximal (ilíaca, femoral, poplítea)	0,4	2-8	10-20
Embolia pulmonar sintomática	0,2	1-8	5-10
Embolia pulmonar fatal	0,002	0,1-0,4	1-5
* El riesgo aumenta con mayor peso corporal, reposo prolongado, várices y terapia estrogénica			

Fuente: Boletín de la Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile

Reducir los factores de riesgo generales, como obesidad, tabaquismo e hipertensión, por ser tan obvio, es frecuentemente olvidado. Debe enfatizarse el evitar el sedentarismo y limitar la inmovilidad postoperatoria o durante la convalecencia de enfermedades médicas.

Desde la década de los 60 se ha demostrado en múltiples estudios, que el uso de dosis pequeñas de heparina administradas periódicamente por vía subcutánea ("minidosis"), reduce significativamente el riesgo de trombosis postoperatoria y en enfermos inmovilizados en cama. El esquema más recomendado ha sido el uso de una dosis fija de 5.000 UI de heparina no fraccionada, administrada cada 12 horas, e incluso cada 8 horas (en pacientes muy obesos o de mayor riesgo) durante el período de riesgo, iniciando la terapia dos horas antes de la intervención, en caso de cirugía. Las aprehensiones naturales respecto del riesgo excesivo de hemorragia perioperatoria no han sido confirmadas en dichos estudios. Ha sido nuestra práctica durante los últimos 20 años la utilización de esta forma de profilaxis en todos los pacientes de cirugía vascular mayor.

Recientemente, en la década de los 80 se desarrolló el fraccionamiento enzimático de la heparina, lográndose diversas formas de menor peso molecular (PM de aproximadamente 5.000) cuya actividad antitrombótica resultó comparable con la heparina no fraccionada al

conservar la actividad anti-factor X activado, pero presentando un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas durante su uso.

Comercialmente existen diversas preparaciones de distinta eficacia, listas para su administración en jeringuillas *ad hoc*. Para fines profilácticos se recomienda el uso de una dosis diaria subcutánea equivalente a 2.000 a 5.000 unidades anti-factor Xa. Si bien hay diferencias en el costo del tratamiento en comparación con la heparina no fraccionada, la tasa de complicaciones por uso prolongado (como la osteoporosis, o la trombosis trombocitopénica) son menos frecuentes que con la heparina fraccionada.³³

5.5.3 Embolia Pulmonar

Definición. Entre estas enfermedades encontramos la Embolia Pulmonar la cual es causa importante de morbi-mortalidad que, desafortunadamente, con frecuencia pasa desapercibida. La dificultad en el diagnóstico se debe a que no existe un cuadro clínico y paraclínico típico que identifique con seguridad al paciente con trombo-embolismo pulmonar. La clave diagnóstica la da la sospecha, por la presencia de factores de riesgo, conjuntamente con una serie de signos y síntomas inespecíficos, pero que adecuadamente interpretados, permiten aproximarse con certeza al problema y dar un adecuado tratamiento a una entidad con alta mortalidad, especialmente en pacientes de edad o con enfermedad cardio-pulmonar previa.

La embolia pulmonar se debe contemplar como una consecuencia Trombosis venosa profunda. Todas las medidas encaminadas a prevenirla, previenen a su vez la embolia pulmonar. El diagnóstico adecuado permite su tratamiento oportuno.

Fisiopatología. La tríada predisponente para el desarrollo de trombosis venosa profunda está constituida por:

- *Estasis venosa:* es importante en pacientes que deben guardar reposo por enfermedad neurológica, falla cardiaca, trauma de miembros inferiores o postoperatorios de cirugías extensas, especialmente abdominales.
- *Hipercoagulabilidad:* es causada por trastornos primarios como la deficiencia de antitrombina III, factor S, factor C o la presencia de anticoagulante lúpico y trastornos secundarios como los observados durante el embarazo, el síndrome nefrótico o el cáncer.
- *Daño vascular:* la ruptura de la íntima precipita la agregación plaquetaria, activa la cascada de la coagulación y favorece la formación de trombos.

La relación entre trombosis venosa profunda y embolia pulmonar es muy clara y el término enfermedad trombo-embólica posiblemente sea el que más acertadamente describe estas alteraciones. La gran mayoría de pacientes (90%) con embolia pulmonar presenta trombosis venosa profunda, y a pesar de ser asintomáticos pulmonares,

³³ VALDES ECHENIQUE. *Op cit.*, 1998.

presentan defectos de perfusión en la gammagrafía pulmonar, indicativos de embolias pulmonares silenciosas. La consecuencia más importante de esta relación, es la posibilidad de realizar prevención de la trombosis venosa profunda en pacientes de riesgo.³⁴

Manifestaciones clínicas. En el servicio de urgencias es fundamental hacer el diagnóstico de esta enfermedad lo antes posible, especialmente si el paciente ingresa con corazón pulmonar agudo y compromiso hemodinámico.

Por esto mismo, la clínica es parte fundamental en la sospecha diagnóstica de embolia pulmonar. El cuadro característico de disnea de aparición súbita, dolor pleurítico y tos con expectoración hemoptoica se presenta en raras ocasiones. Sin embargo, la presencia de alguno de estos síntomas en un paciente con trombosis venosa profunda o con factores de riesgo para desarrollarla debe incrementar la sospecha.

Al examen físico los hallazgos característicos son taquipnea y signos de dificultad respiratoria, taquicardia, cianosis y reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido. La auscultación pulmonar puede ser normal, revelar signos de derrame pleural o disminución de los ruidos respiratorios. Si el paciente presenta una embolia pulmonar masiva se encuentran signos de hipoperfusión periférica: palidez, hipotensión y alteración del sensorio.

Los hallazgos de trombosis venosa profunda son edema, calor y rubor de la extremidad afectada unidos a la presencia de dolor a la dorsiflexión del pie; la posibilidad de equivocarse al diagnosticar trombosis venosa profunda es muy alta, por lo cual ante la sospecha, es necesario practicar exámenes complementarios.³⁵

Laboratorio. Los exámenes básicos son la radiografía del tórax, la gasimetría arterial y el electrocardiograma. Las alteraciones en el cuadro hemático, las enzimas, la eritrosedimentación y en otras pruebas sanguíneas son completamente inespecíficas, pero pueden ayudar a descartar otras posibilidades diagnósticas.

Radiografía del tórax: lo más frecuente es que sea normal o muestre las alteraciones primarias del paciente como son los signos de falla cardiaca o la presencia de tumor primario o metastásico. El patrón característico del infarto pulmonar es una opacidad triangular con base hacia la pleura, imagen que se puede acompañar de derrame pleural; también se han descrito otras alteraciones como la pérdida de vascularización en alguna parte del pulmón o la amputación brusca de la arteria interlobar inferior derecha. Desafortunadamente, dichos signos no son lo suficientemente constantes ni específicos como para confirmar la sospecha clínica.

³⁴ SOLARTE, Iván, MD. *Embolia Pulmonar. Tomado y revisado de: Manual de Urgencias en Medicina Interna. Asociación Colombiana de Medicina Interna. Ediciones Acta Médica Colombiana. Actualizada a 09/01/2002.*

³⁵ Ibid., 2002.

Gasimetría arterial: puede señalar hipoxemia con aumento de la diferencia alvéolo arterial de oxígeno y alcalosis respiratoria. Una gasimetría arterial normal no excluye el diagnóstico.

Electrocardiograma: el hallazgo más frecuente en el electrocardiograma es la taquicardia sinusal. Se puede encontrar el patrón de S1Q3T3 característico de la sobrecarga de cavidades derechas así como la inversión asimétrica de las ondas T en la pared anterior o la aparición de bloqueo de rama derecha. La presencia de arritmia supraventricular no es infrecuente.

Gamagrafía pulmonar: es el examen de elección para el diagnóstico de embolia pulmonar, específicamente la gamagrafía pulmonar de ventilación / perfusión. Este examen aunque relativamente complejo, tiene buena sensibilidad y especificidad para aclarar el diagnóstico.

Gamagrafía normal: permite excluir el diagnóstico de una embolia pulmonar clínicamente presente. En ausencia de trombosis venosa profunda facilita tomar la decisión de no anticoagular. Cuando la sospecha clínica es muy elevada y el paciente presenta inestabilidad hemodinámica se deben realizar exámenes complementarios como la angiografía pulmonar. La gamagrafía es diagnóstica cuando muestra defectos de perfusión grandes o segmentarios en áreas de ventilación normal. Este paciente se debe tratar y no requiere exámenes complementarios a menos que esté clínicamente inestable, caso en el cual se debe realizar angiografía pulmonar.

Como la pletismografía de impedancia, el duplex de venas femorales y la gamagrafía venosa con fibrinógeno marcado que excluyan con certeza la trombosis venosa profunda que requiera tratamiento. Cuando alguno de estos exámenes es positivo en un paciente con sospecha de embolia pulmonar y con gamagrafía no diagnóstica, se requiere tratamiento como si hubiera embolia pulmonar.

Arteriografía pulmonar: está indicada en pacientes con inestabilidad clínica, hemoptisis persistente o compromiso hemodinámico cuya gamagrafía no sea diagnóstica. También es útil en aquellos con contraindicación para anticoagulación o que requieran otra terapia como un filtro en vena cava.³⁶

Complicaciones. La más frecuente es la hemorragia. El sangrado es más frecuente en pacientes de edad o con enfermedades gastrointestinales o renales que tengan posibilidad de sangrar. No se ha encontrado correlación entre el valor del PTTK y la presencia de sangrado. Otra complicación es la trombocitopenia, por lo cual hay que monitorizar con frecuencia el número de plaquetas. Se sugiere suspender la administración de heparina si las plaquetas disminuyen por debajo de 50.000/mm. En raras ocasiones se presentan reacciones alérgicas.

³⁶ SOLARTE, *Op cit*, 2002.

Hay consenso acerca de prolongar la terapia anticoagulante, por lo menos durante tres meses en pacientes con trombosis venosa profunda, y seis meses en pacientes con embolia pulmonar, excepto en los enfermos cuyo riesgo clínico desaparece y no presentan evidencia de trombosis venosa profunda residual.

El tratamiento a largo plazo se hace con Warfarina que se inicia al mismo tiempo con la heparina en pacientes con trombosis y después del cuarto día en los pacientes con embolia pulmonar. La heparina endovenosa no se debe suspender hasta lograr prolongar el tiempo de protrombina 1,3 a 1,5 veces del control normal. En pacientes con alguna contraindicación para el uso de Warfarina se puede utilizar heparina, 10.000 unidades subcutáneas cada 12 horas, la cual se puede iniciar luego de siete días de terapia endovenosa. La eficacia y los efectos secundarios de estos dos regímenes son comparables. El mejor tratamiento, desde todo punto de vista, es la prevención de la trombosis venosa profunda.³⁷

5.5.4 Fibrilación Auricular

Epidemiología. La Fibrilación auricular es la arritmia mas frecuente. Afecta casi al 1% de la población y su prevalencia aumenta con la edad, aumentando notablemente por encima de los 60 años. Casi el 10% de las personas de mas de 80 años tienen FA. Además, como la FA es a menudo asintomática, puede ocurrir que sea mas frecuente de lo que estas estimaciones sugieren.

Factores de Riesgo. El Framingham Heart Study identificó, además de la edad, los siguientes factores clínicos de riesgo para el desarrollo de FA: insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, hipertensión y valvulopatía. La hipertensión es especialmente frecuente, estando presente en la mitad de los individuos con FA.

Entre los parámetros ecocardiográficos, la dilatación auricular izquierda, la hipertrofia ventricular izquierda y la fracción de eyección deprimida son predictores independientes de FA en el futuro.

Clasificación. La FA puede clasificarse en transitoria (como consecuencia de cirugía cardiaca, hipertiroidismo) o no transitoria. La FA no transitoria es la mas prevalente, pudiendo ser sostenida o intermitente. La FA intermitente se denomina FA paroxística.³⁸

Las guías de práctica clínica mas recientes proponen refinar aún mas la clasificación de la FA según la respuesta al tratamiento. Las tres "P" de la nueva clasificación son "paroxística", "persistente" y "permanente". La FA paroxística termina sin tratamiento. La FA persistente precisa de una cardioversión eléctrica y/o farmacológica para su terminación. La FA permanente no es afectada por el tratamiento. Por tanto, hasta que no se instaure un tratamiento agresivo puede ser difícil determinar si una FA sostenida es

³⁷ SOLARTE, *Op cit*, 2002.

³⁸ FIBRILACIÓN AURICULAR. *CardioAtrio. JAMA* 2003; 2182-89.

persistente o permanente. Lo que si es fácil es definir si un paciente tiene como ritmo predominante FA o ritmo sinusal interrumpido por episodios de FA.

Alrededor de un 25% de los casos diagnosticados son FA paroxísticas. Los pacientes con FA paroxística tienden a ser mas jóvenes y tienen menos co-morbilidades que los pacientes con FA sostenida. Alrededor del 20% de los pacientes con FA paroxística progresarán a FA sostenida en un periodo de 4 años.

La FA suele asociarse a co-morbilidades. En una amplia cohorte comunitaria, sólo el 10% de pacientes con FA eran menores de 60 años y no tenían evidencia de otra enfermedad cardiovascular, hipertensión ni diabetes.

Curso clínico. La FA multiplica por 5 el riesgo de ictus. Es la responsable del 15% de los ictus. La gran mayoría de trombos se localizan en la orejuela izquierda. No está completamente dilucidado si la FA causa otros eventos cardiovasculares adversos aparte del ictus. Numerosos estudios han documentado que la FA se asocia a una mayor tasa de mortalidad, pero la relación causal es incierta. Uno de los mecanismos postulados sería la miocardiopatía inducida por la taquicardia.

El estudio AFFIRM, que enroló a mas de 4000 pacientes con FA y factores de riesgo de ictus y los siguió durante mas de 3 años, no demostró ningún beneficio de la estrategia agresiva de control del ritmo sobre la estrategia mas conservadora de control de la frecuencia. La estrategia de control del ritmo persigue principalmente controlar los síntomas que provoca la FA, no previene el ictus y precisa de anticoagulación en pacientes con riesgo alto de ictus.

Criterios para anticoagulación. Los pacientes menores de 65 años y sin otros factores de riesgo de ictus tienen una tasa anual de ictus sin tratamiento antitrombótico de 1% o menor. Parece razonable recomendar la anticoagulación oral, salvo contraindicación. a los pacientes con factores de riesgo de ictus o que son mayores de 75 años. Los pacientes menores de 65 años sin factores de riesgo tienen un riesgo lo suficientemente bajo como para recomendar solo aspirina. En los pacientes entre los 65 y 75 años sin factores de riesgo se puede recomendar aspirina o Warfarina, aunque el autor prefiere la Warfarina.³⁹

³⁹ FIBRILACIÓN AURICULAR. Op cit., paginas 2182-89.

6. HIPÓTESIS

El uso de las Heparinas no Fraccionadas en la terapia de anticoagulación en los pacientes de los servicios de Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) adultos y Observación adultos en el Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo”, produce la prolongación de los tiempos de coagulación (TPT) en la primera semana de tratamiento a diferencia de la Heparina de Bajo Peso Molecular que actúa desde la primera dosis.

7. VARIABLE

VARIABLE	DEFINICIÓN	SUB-VARIABLE	CATEGORÍAS	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
Factores socio-demográficos	Pacientes que presentan las indicaciones de anticoagulación.	Edad	Menores de 65 años.	Nivel de razón	Porcentual
			Entre los 65 y 75 años.		
			Mayores de 75 años.		
		Sexo	Masculino.	Nivel nominal	Porcentual
			Femenino.		
Indicaciones	Diagnostico del paciente hospitalizado que requiere terapia de anticoagulación.	IAM	SI NO	Nivel nominal	Porcentual
		FA			
		TVP			
		TEP			
		ICC			
Tiempo de coagulación	Serie de reacciones del sistema de coagulación plasmática que dan lugar a la formación de fibrina.	TP (11 a 15 segundos)	1° día.	Nivel de razón	Porcentual
			2° día.		
		TPT (32 a 46 segundos)	3° día.		
			4° día.		
		INR (1.0 a 2.0)	5° día.		
			6° día.		
			7° día.		
			8° día.		

8. MODELO METODOLÓGICO

8.1 TIPO DE ESTUDIO.

El lineamiento metodológico de nuestro estudio esta enmarcado dentro de los *Estudios Descriptivos Retrospectivo*, en búsqueda de lograr la medición de los pacientes que presentan prolongación de los tiempos de coagulación en su primera semana de tratamiento con la heparina sódica; el trabajo se incluyen en estudio de casos clínicos.

Este tipo de estudio busca únicamente describir situaciones o acontecimientos de modo sistemático las características de una población, situación o área de interés; básicamente no está interesado en comprobar explicaciones, ni en probar determinadas hipótesis, ni en hacer predicciones.⁴⁰

8.2 ÁREA DE ESTUDIO.

El área de investigación será el departamento del Huila en las instalaciones del Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*” de Neiva que comprende pacientes de toda la región Surcolombiana. Además, al ser un hospital de tercer nivel cuenta con la capacidad para ofrecer servicios como la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos y Medicina Interna, que son esenciales para la realización de nuestro trabajo de investigación.

8.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.

Población. El trabajo de investigación se realizará por medio de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que se encontraban en terapia de anticoagulación con Heparina, ya sea sódica o HBPM, en los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos Adultos y Medicina Interna del Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*” de Neiva durante el año 2003.

Muestra. La selección de nuestra muestra serán todos los pacientes que durante el año 2003 se encontraban internados en el Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*” de Neiva en los servicios arriba mencionados con los diagnósticos de infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, trombo-embolismo pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca congestiva con terapia de anticoagulación.

8.4 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

La técnica que utilizaremos para la recolección de la información será la Revisión Documental de las historias clínicas de los pacientes que estuvieron hospitalizados en los servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos Adultos en el periodo de Enero 1 y Diciembre 31 del año 2003.

⁴⁰ CASTRO B., Dolly. *Módulo de Investigación II*. 2004. Págs. 54-55

Para poder obtener acceso a las historias clínicas del periodo 2003 archivadas en la institución se le solicitará a través de una carta dirigida al director del Hospital Universitario de Neiva, el Dr. Mauricio Escobar, a nombre de los investigadores a cargo, igualmente se mandara una copia de la carta al Jefe de Archivo de la misma institución, en donde se explicarán los motivos y propósitos para la realización del trabajo de investigación, teniendo en cuenta las consideraciones éticas que le competen a este proceso.

Con la previa autorización de las directivas de la institución se clasificaran y enumeraran las historias clínicas de las pacientes con los diagnosticos de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Fibrilación Auricular (FA), Trombo-embolismo Pulmonar (TEP), Trombosis Venosa Profunda (TVP) e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) que estuvieron en terapia de anticoagulación con Heparina de Bajo Peso Molecular o Heparina Sódica. Seguido de esto, se recolectarán y tabularán los datos de laboratorio de los tiempos de coagulación (TP – TPT – INR) de los pacientes anticoagulados con heparina sódica.

8.5 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

El instrumento de recolección de datos que se utilizará en el estudio de investigación es la Guía de Revisión Documental de las Historias Clínicas de los pacientes que estuvieron internos en el Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*” en el periodo 2003. Para esto utilizaremos un Cuestionario diligenciado en un formato resuelto en forma escrita por los investigadores, con preguntas cerradas dicotómica y de elección múltiple que nos facilite la administración, procesamiento y análisis de los datos.⁴¹

Prueba Piloto. Al ser nuestro trabajo de investigación Descriptivo Retrospectivo la prueba piloto se realizó por medio de la asesoría de mas de un experto en el área de estudio. En este caso contamos con la colaboración del Dr. Diego Bravo, Medico Internista, especialistas en Cardiología y Electrofisiología y el Dr. Federico Benavides, Medico Internista, especialista en Hemato-Oncología, con su aporte realizamos y mejoramos el instrumento de recolección de información ajustándolo a las estrictas medidas científicas actuales, teóricas y practicas necesarias para la recolección de datos.

Las modificaciones que se realizaron al instrumento de recolección de datos se basaron en los protocolos de medición automatizada de las pruebas de coagulación en el laboratorio clínica del Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*” de Neiva acorde a lo exigido por los asesores para que la información recolectada tenga validez evitando así un sesgo de medición. (*ver Anexo*).

8.6 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN.

En este estudio la información recolectada se seleccionará de acuerdo al diagnostico de inclusión de los paciente a estudio (IAM, TEP, FA, TEP y ICC), en terapia de

⁴¹ MONJE A. Carlos; CASTRO B., Dolly. *Metodología de la Investigación. Recolección de datos.* 1996. páginas 79-80

anticoagulación con Heparina Sódica, con la codificación ya dada por la institución regida por los Códigos Internacionales de Enfermedades (CIE-9). Se tabulará la información por separado obteniendo datos específicos de cada diagnóstico seguido del procesamiento de los datos de cada paciente obtenidos por medio del instrumento de medición, (TP, TPT, INR), de interés para el estudio que valorarán la eficacia de la anticoagulación dada.

8.7 FUENTES DE INFORMACIÓN.

La principal y única fuente de información del estudio son las Historias Clínicas de los paciente que estuvieron internados en el periodo 2003 en el Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*”, mas exactamente, los datos de laboratorio (TP, TPT, INR) registrados en ella y las complicaciones que presentaron durante el tratamiento de anticoagulación con Heparina Sódica.

8.8 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

8.8.1 Tipo de Estadística.

En el estudio se utilizará la Estadística Descriptiva, donde los resultados tabulados y analizados sólo describirán los valores obtenidos de las pruebas de laboratorio de interés (TP, TPT, INR) con respecto a la población de estudio, en este caso los pacientes hospitalizados en el periodo 2003 con el diagnóstico de inclusión antes mencionados, debidamente codificados y tabulados, en terapia de anticoagulación, mostrando la prolongación de las pruebas de anticoagulación en la primera semana de tratamiento con Heparina Sódica. Igualmente, se analizarán los datos sociodemográficos de los pacientes en forma descriptiva la cual no alterarán los resultados finales del estudio.

8.8.2 Tipo de Prueba.

El tipo de prueba que se utilizará para los resultados obtenidos de las Historias Clínicas será el análisis porcentual de las pruebas de laboratorio a estudio de acuerdo con el diagnóstico de cada paciente. Se analizará por medio del Epi Info 3.3 del 2004, el cual es una serie de programas para Microsoft Windows de uso por los profesionales de salud pública para la investigación de brotes epidémicos, manejo de bases de datos de vigilancia de la salud pública y otras tareas y, en general, aplicaciones estadísticas y de base de datos que nos será de gran ayuda para la organización, tabulación y análisis de los datos.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En nuestro trabajo de investigación se obtendrá la información de las historias clínicas de los pacientes que estuvieron internos en el Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*”, en los servicios de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos Adultos entre el 1º de enero hasta el 31º de diciembre de 2003, con la previa autorización de la institución, la cual es la encargada legal de la información de índole confidencial. Por esta misma razón los datos personales de los pacientes registrados en las historias clínicas tales como Nombre, Teléfono, Dirección, Religión, Numero de Historia Clínica no serán mencionados en el informe escrito final, asegurando así el total anonimato de las personas incluidas en esta investigación.

TIEMPO	2005											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
ACTIVIDADES												
Autorización de la carta para la recolección de las H.C.												
Recolección de las historias clínicas.												
Codificación y tabulación de las historias clínicas.												
Elaboración de tablas y graficas de los resultados obtenidos.												
Corrección del análisis de los resultados.												
Sustentación del trabajo final.												

10.2 PRESUPUESTO.

10.2.1 Recursos Humanos. Se cuenta con la asesoría de dos (2) especialistas en el área de estudio, el Dr. Diego Bravo, Medico Internista, cardiólogo y electro-fisiólogo, con muchos años de experiencia y con el Dr. Federico Benavides, Medico Internista, especialista en Hemato-Oncología, con una basta experiencia en el área. También, contamos con la asesoría de la Docente Dolly Castro, Enfermera, Mg Sc Salud Publica, Especialista y Magíster en Epidemiología, quien nos guió en todo el proceso de la elaboración y estructura metodología.

Igualmente, los investigadores constan con una previa capacitación en el tema de estudio, obtenida durante su año académico de Medicina Interna en el segundo semestre del año 2002 y primer semestre del año 2003 en la carrera de Medicina que cursan actualmente. Además, de la amplia revisión documental realizada sobre el tema a investigar realizada durante el desarrollo del trabajo.

10.2.2 Recursos Institucionales. Tenemos el total apoyo y colaboración de la institución, en este caso el Hospital Universitario “*Hernando Moncaleano Perdomo*”, el cual nos autorizará la revisión de las Historias Clínicas de los pacientes que estuvieron internados en el periodo 2003 en los servicios Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos Adultos quienes serán los sujetos de estudio.

Asimismo, nuestra *alma mater*, la Universidad Surcolombiana, la Facultad de Salud y el Programa de Medicina nos brinda su colaboración con el préstamo de los equipos tecnológicos como computadores con acceso a Internet para la revisión documental y la capacitación de los investigadores, el préstamo de libros y revistas especializadas por parte de la biblioteca y hemeroteca de la Facultad de Salud que nos ayudaron a ampliar nuestro conocimiento en el tema de estudio, nos facilitan el uso del video-beam para la sustentación del trabajo de investigación a los asesores del proyecto y el uso de los espacios de estudio como las aulas y el auditorio de la Facultad de Salud como medio de socialización y presentación del trabajo de investigación a las colegas interesados.

10.2.3 Proyecto Tentativo del Presupuesto.

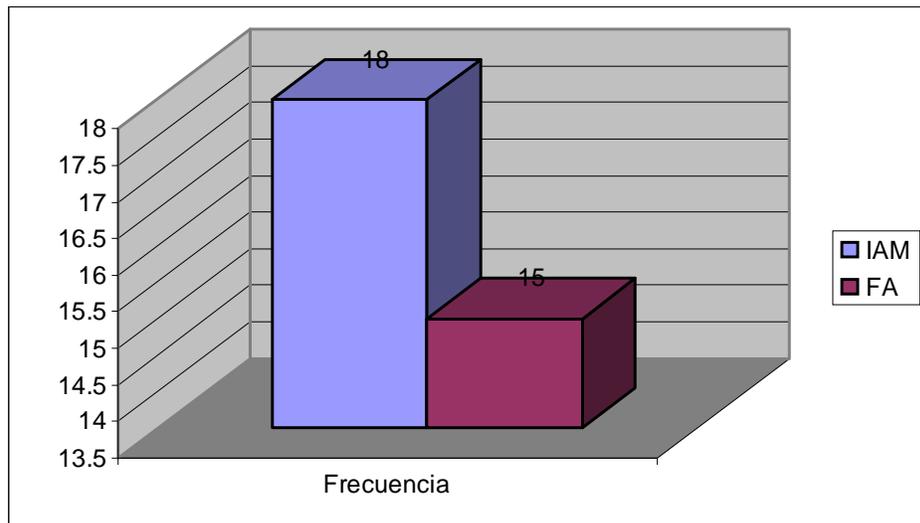
RUBRO		APORTES	TOTAL
Personal	Médicos especialistas	900.000	1'800.000
	Epidemióloga	700.000	700.000
	Investigadores	380.000	760.000
Papelería y útiles	Impresiones.	33.300	37.700
	Fotocopias.	4.400	
Transporte	Combustible.	25.000	153.000
	Transporte publico	128.000	
Medios de comunicación.	Telefonía celular.	30.000	80.000
	Telefonía fija.	40.000	
	Internet domiciliario	10.000	
TOTAL			3'350.700

11. ANÁLISIS DE RESULTADOS

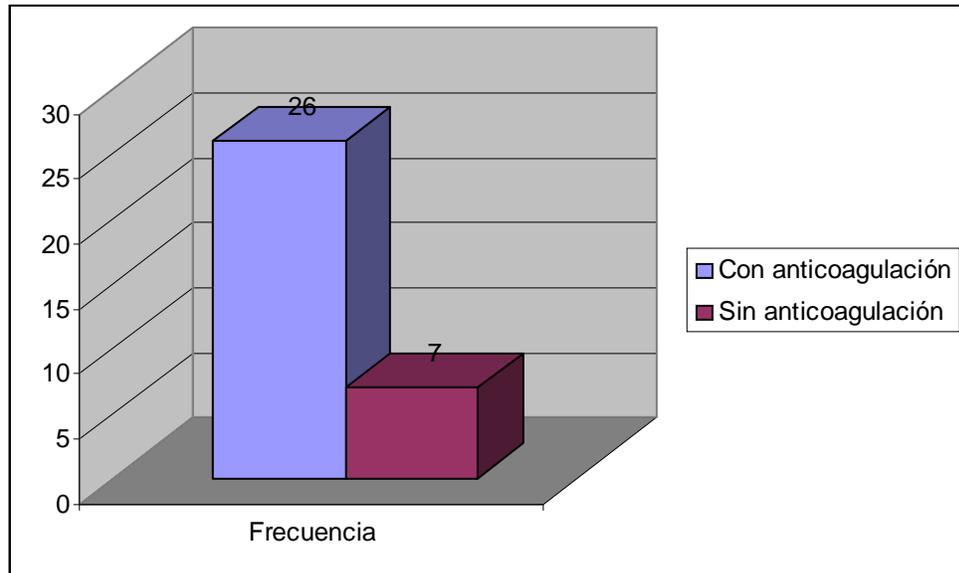
Los resultados obtenidos mediante el instrumento de recolección de datos de los pacientes con diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Fibrilación Auricular (FA), Trombo-embolismo Pulmonar (TEP), Trombosis Venosa Profunda (TVP) e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) en el periodo comprendido entre Enero a Diciembre de 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva, corresponde a una revisión de 73 historias clínicas (HC) las cuales se encontraban en el archivo de dicha institución.

De las historias clínicas utilizadas para el estudio, 33 fueron excluidas por no presentar controles de los tiempos de coagulación (TP, TPT, INR) diarios a pesar de tener como diagnóstico una enfermedad trombo-embólica. Se les realiza el análisis estadístico encontrándose que en 18 de ellas se reportó IAM (55%) y en 15 con FA (45%); de estas, solo en 26 se registró terapia de anticoagulación equivalentes al 78%, y en las 7 (22%) restantes no tenían terapia. De estas 26 historias clínicas en las cuales se documentó el uso de anticoagulantes, 19 corresponden a Heparina sódica y 7 a HBPM, el 73% y el 27% respectivamente.

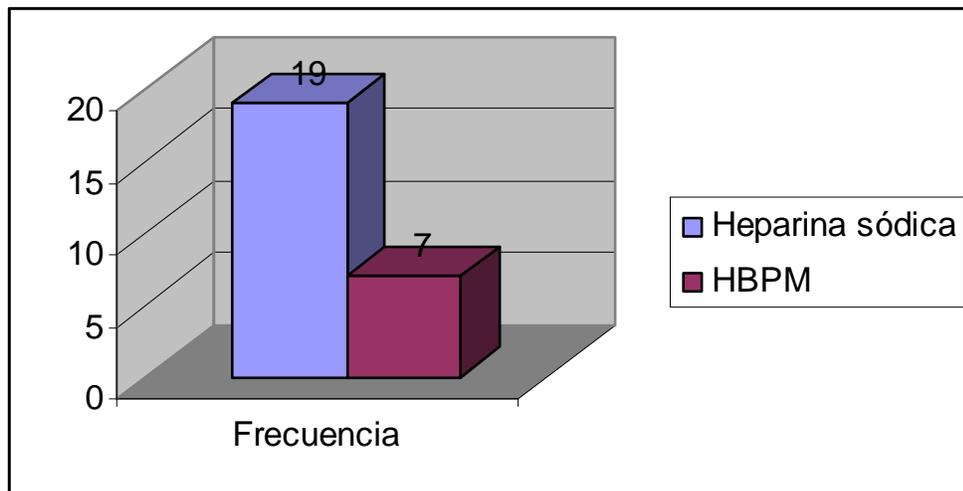
Grafica 1. Diagnostico de los pacientes excluidos del estudio que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003



Grafica 2. Frecuencia de los pacientes excluidos del estudio con terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003.

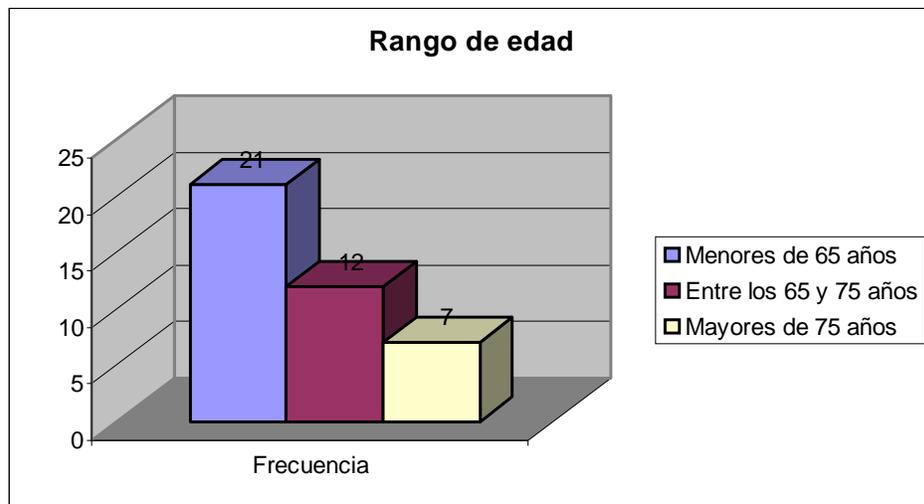


Grafica 3. Tipo de heparina utilizado en la terapia de anticoagulación en los pacientes excluidos del estudio en el año 2003



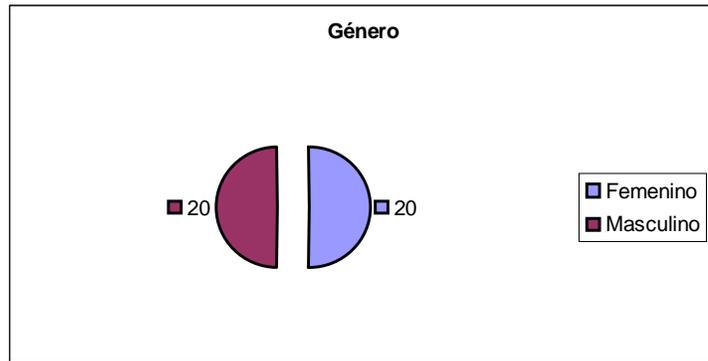
Para la investigación son utilizados 40 registros clínicos que cumplen con los requisitos de inclusión necesarios y son sometidos al análisis de variables socio-demográficas como son edad y sexo. Las variables de raza y nivel socio-económico no son valoradas por la falta de información en las historias clínicas que nos suministró la institución. Igualmente se realizó el estudio estadístico de los resultados de laboratorio de control (TP - TPT) de la terapia de anticoagulación con heparina de los pacientes objeto obtenidos de la revisión de los registros clínicos del año 2003.

Grafica 4. Distribución por grupo etáreo de los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.



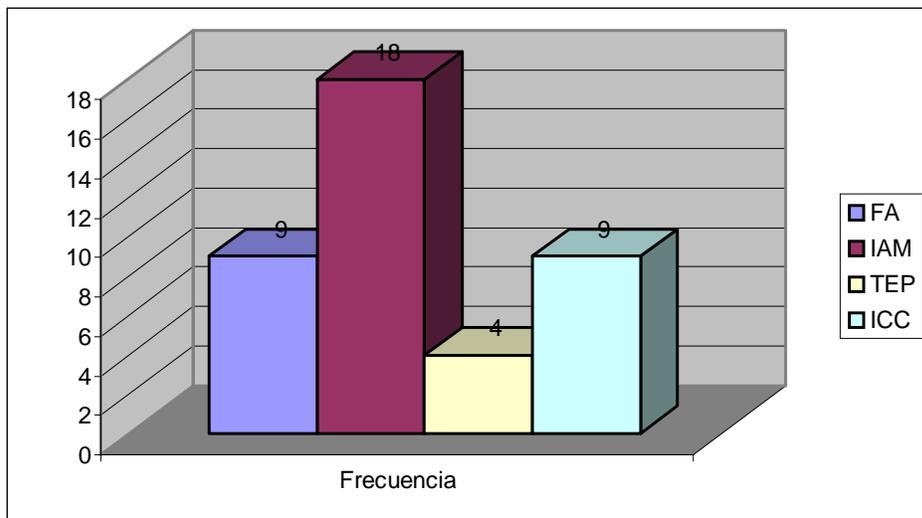
En los pacientes objeto de estudio, la distribución por grupo etáreo es realizada en la población de los adultos mayores, ya que es bien conocida la alta incidencia de las patologías nombradas en la investigación. En la grafica se muestra un alto predominio en los menores de 65 años representando el 52,5% de la población a estudio; debido a la mayor concentración poblacional en este grupo. Es importante recordar que estas entidades son diagnosticadas y manejadas oportunamente en la institución, llevando un control de los pacientes desde etapas muy tempranas de la enfermedad.

Grafica 5. Distribución por sexo de los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.



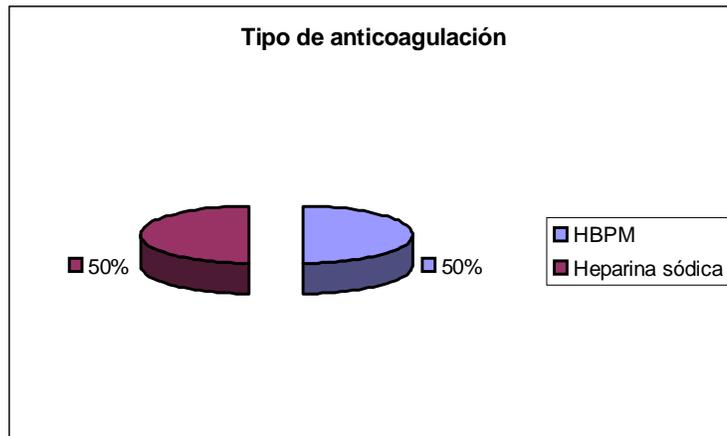
Como se puede apreciar en la grafica, la distribución por género en estos pacientes se encuentra equilibrada con un mismo porcentaje para ambos sexos. Con esto demostramos que se presenta una misma incidencia de estas patologías tanto en mujeres como en hombres (20) que asistieron a la institución para su manejo especializado.

Grafica 6. Diagnostico de los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.



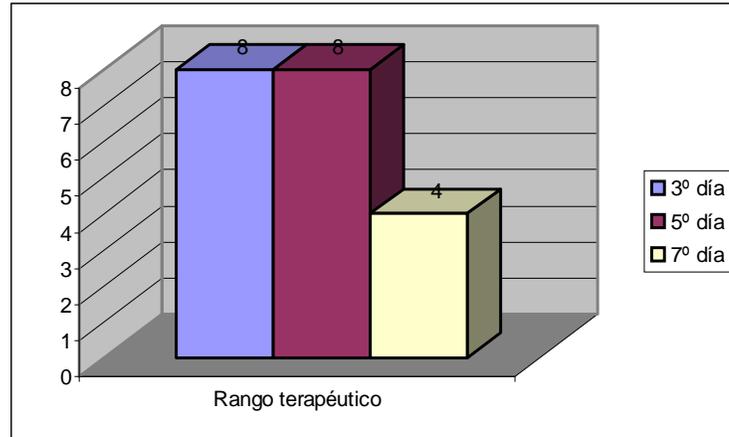
Los pacientes admitidos en la institución en el año 2003 que requirieron terapia de anticoagulación con heparina presentaron gran variabilidad en los diagnósticos de interés para el estudio. Como podemos observar en la grafica, hay un alto predominio del diagnóstico de IAM con un 46% de la población, seguido del diagnóstico de FA e ICC, cada uno con un 23%; y con un 8% de la población se encuentra el TEP. El elevado porcentaje del IAM es debido a la mayor incidencia de los factores de riesgo asociados a esta patología en la población huilense como la Hipertensión Arterial, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, entre otros.

Grafica 7. Tipo de heparina usada en los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.



En los pacientes que ingresaron a la institución en el año 2003 y requirieron terapia de anticoagulación con heparina presentaron una distribución equitativa en el tipo de heparina utilizada para el manejo de su patología. Se encontró que 20 de los pacientes fueron manejados con Heparina sódica y 20 con HBPM.

Grafica 8. Tiempo promedio necesario para que los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina sódica en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva alcanzaran el rango terapéutico de anticoagulación.



De los 20 pacientes quienes recibieron terapia de anticoagulación con Heparina sódica, en la grafica se observa el tiempo promedio necesario para alcanzar el rango terapéutico en la primera semana de tratamiento. En el 3º y 5º día, el 80% (8 cada uno) de los pacientes alcanzaron el rango terapéutico en comprobándose con los valores obtenidos en las pruebas de laboratorio de tiempos de coagulación, un TP mayor de 15 segundos y un TPT mayor de 35 segundos, demostrando la eficiencia de la anticoagulación. Y, el 20% alcanzó el rango terapéutico en el 7º día de terapia. Son resultados bastante prolongados teniendo como base de partida que las HBPM consiguen el rango terapéutico desde el primer día de tratamiento.

12. DISCUSIÓN

Numerosos ensayos clínicos en el campo de la profilaxis de patologías trombo-embólicas, tales como el IAM, la FA, el TEP, la TVP y la ICC, han demostrado en la última década que las HBPM tienen una eficacia similar y una mayor seguridad que la heparina sódica mejorando el pronóstico del paciente y disminuyendo sus complicaciones a largo plazo.⁴² Por medio de estos estudios internacionales se ha demostrado que las HBPM actúan desde la primera dosis administrada, siendo administrada por vía subcutánea una o dos veces diarias ajustadas para el peso corporal sin necesidad de seguimiento de laboratorio, pero nunca se ha evidenciado las limitaciones de la heparina sódica, que a diferencia de las HBPM es necesario su control por medio de pruebas de laboratorio; con esta pequeña investigación corroboramos la tardanza de las heparinas sódicas en conseguir la prolongación de los tiempos de coagulación hasta obtener los rangos terapéuticos en la primera semana de tratamiento.⁴³ Es de vital importancia comprender los grandes beneficios que trae consigo el uso de las HBPM en la actualidad para el manejo de estas patologías trombo-embólicas en la disminución de complicaciones.

Es de resaltar las características de las historias clínicas de los pacientes excluidos del estudio por no presentar la totalidad de los criterios de inclusión, para tratar de entender porque motivos no se realizó en ellos un control estricto de la anticoagulación.⁴⁴ De los resultados obtenidos de estos pacientes podemos observar un elevado número de pacientes con IAM, un 55%, y un 45% con FA, los cuales requerían una terapia de anticoagulación como protocolo de manejo de estas entidades; pero en cambio, tan solo el 78% presentaban terapia de anticoagulación. De estos pacientes, el 73% eran manejados con heparina sódica y el 27% restante con HBPM. Estos pacientes, al ser tratados con algún anticoagulante, es prioritario el control estricto de los tiempos de coagulación, para prevenir el riesgo de sangrados, como se documentan en estudios internacionales; a pesar de esto, ninguno de ellos tiene registrado los controles en la historia clínica, corriéndose el riesgo de un exceso en el manejo terapéutico y de la complicación del sangrado.⁴⁵

De los resultados obtenidos de las historias clínicas de los pacientes objeto del estudio, se realizó una distribución por grupo etáreo encontrándose un alto predominio de la población menor de 65 años, representada en un 52,5% de los pacientes estudiados. Esto es debido, principalmente, al mayor índice poblacional en este grupo; además, los factores de riesgo asociados estas patologías trombo-embólicas como son la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo; son diagnósticos cada vez en personas más jóvenes,

⁴² C. MARTÍNEZ RAMOS. A. LÓPEZ PASTOR. *Relación riesgo-beneficio de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad trombo-embólica venosa en cirugía general*. 2000.

⁴³ GOODMAN GILMAN, Alfred. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editorial Médica Panamericana. Novena edición. México D.F. Páginas 1537-1542.

⁴⁴ *Ibid.*, Páginas 1537-1542.

⁴⁵ MAGEE KD, SEVCIK W, MOHER D, ROWE BH. *Low Molecular Weight Heparins versus Unfractionated Heparin For Acute Coronary Síndromes (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*, tema 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (www.cochrane.org)

llegándose a presentar en épocas más tempranas de la vida.⁴⁶ Entre los 65 a 75 años encontramos el 30% de la población, caracterizado por pacientes con patologías crónicas de larga data de evolución y con un manejo descuidado de su patología por parte del paciente. El 17,5% restante se encuentra en los mayores de 75 años; en esta población se encuentra una alta mortalidad conocida en estas enfermedades.

En la distribución por género de estos pacientes, se encontró una división equitativa de los casos reportados tanto en el sexo masculino como femenino, representado en una relación 1:1. Estos resultados se correlacionan con la alta incidencia de los factores de riesgo de estas enfermedades trombo-embólicas tanto en las mujeres como en los hombres, como son el hábito de fumar, el consumo de alcohol, los cuales se observan cada vez con mayor frecuencia en las mujeres día a día; y la entrada a la menopausia con la alteración de los estrógenos y los factores genéticos inherentes en toda la población, igualando la morbi-mortalidad en ambos géneros.

Analizando los datos obtenidos a cerca de la distribución por diagnóstico que requirieron terapia de anticoagulación en los pacientes estudiados, se observó que el de mayor prevalencia era el IAM (46%), seguido de la FA y la ICC (23%) y en último lugar el TEP (8%). La TVP era una de las patologías en las cuales se esperaba un manejo con anticoagulantes, pero durante la revisión de los datos no se evidenció ninguna historia clínica con esta patología.⁴⁷

En los pacientes con las patologías anteriormente mencionadas que fueron manejados con terapia de anticoagulación, se observó una distribución equitativa en el tipo de anticoagulante utilizado, reportándose un 50% tanto para la heparina sódica como para las HBPM. Estos resultados se evidencian el cambio generacional de estos 2 fármacos, documentándose un incremento considerable del uso de las HBPM, actualmente, en la institución en donde se llevó a cabo el estudio, y un incremento aun mayor a nivel mundial. Este análisis deja abierta las expectativas para un nuevo estudio sobre el impacto de las HBPM en la actualidad y la reducción de las complicaciones previsibles en los pacientes con terapia de anticoagulación.

Los resultados en el análisis del tiempo promedio necesario para que los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina sódica alcanzaran el rango terapéutico de anticoagulación fue bastante prolongado partiendo desde el punto que las HBPM lo alcanzan desde su primera dosis. En el 80% de los pacientes el rango terapéutico se alcanzó en el 3° y 5° día de la terapia, y el otro 20% lo alcanzaron en el 7° día.⁴⁸

⁴⁶ J.J. MORENO-PALOMARES. Heparinas de bajo peso molecular frente a heparinas no fraccionadas en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Anales Medicina Interna*, volumen 18 N° 7. Madrid (España). Julio 2001.

⁴⁷ DRA LOURDES RAMOS PEREZ. Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular. Principales diferencias. III Congreso Estudiantil Virtual de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. 2002.

⁴⁸ HARRISON. Principios de Medicina Interna. De Eugene Braunwald et al. McGraw-Hill Interamericana Editores, decimoquinta edición, España. Volumen I, 2001.

En resumen, los datos obtenidos después del análisis de los resultados evidenció que el estudio de la anticoagulación con heparina sódica en las patologías trombo-embólicas (IAM, FA, ICC, TEP) obtienen sus efectos terapéuticos de 3 a 5 días después de la primera dosis, con la afirmación que las HBPM lo consiguen desde el primer día; similar al reportado en la literatura por los diferentes autores citados en el transcurso de la investigación.

13. CONCLUSIONES

- Durante la realización del estudio se evidenció que en la literatura mundial hay gran cantidad de investigaciones que corroboran los datos obtenidos en la anterior. Es importante documentar los datos con las estadísticas propias de la región para crear protocolos de manejo y la implementación de las HBPM en forma rutinaria para las patologías trombo-embólicas.
- En el estudio se evidencio una deficiencia en los controles de anticoagulación, demostrado por el alto porcentaje de sujetos excluidos del estudio; a pesar de tener terapia de anticoagulación (78%), ya fuere con heparina sódica (73%) o HBPM (27%).
- Según lo estipulado al inicio del estudio, se evidencia con el análisis de los datos, que la anticoagulación con heparina sódica en las patologías trombo-embólicas (IAM, FA, ICC, TEP) obtienen sus efectos terapéuticos de 3 a 5 días después de la primera dosis (80%), con la afirmación que las HBPM lo consiguen desde el primer día, respaldado por múltiples investigaciones internacionales.
- La terapia de anticoagulación se evidencia con mayor frecuencia en la población adulta mayor por la gran incidencia de los factores de riesgo para las patologías trombo-embólicas que fueron incluidas en este estudio y por la cronicidad de las mismas. Y, principalmente, en la grupo etáreo de los menores de 65 años por la alta concentración poblacional de la región.
- La mayor patología trombo-embólica en donde se emplea la terapia de anticoagulación, independientemente del tipo de heparina, es el IAM (46%). Y se evidencio que el tipo de heparina utilizada en estos pacientes estudiados corresponden a un porcentaje similar tanto para la heparina sódica y las HBPM (50%).

14. RECOMENDACIONES

- Es importante la realización de un estudio prospectivo para valorar más objetivamente la evolución del uso de las HBPM y la disminución de las complicaciones que implica la terapia de anticoagulación en los pacientes con enfermedades trombo-embolicas.
- Incentivar el uso de las HBPM en forma rutinaria en los pacientes con terapia de anticoagulación, puesto que, estas obtienen el rango terapéutico óptimo desde su primer día.
- Recalcar el control estricto de los tiempos de coagulación con el TP y TPT diarios en los pacientes manejados con anticoagulantes, para prevenir complicaciones como el sangrado que se puede presentar por el exceso en la dosificación.
- Establecer pautas para la realización de protocolos con el fin de llevar un control riguroso y objetivo de la anticoagulación con un formulario documentado en la historia clínica y detectar tempranamente los efectos adversos que se pueden presentar con la utilización de los distintos anticoagulantes.
- Realizar un control del reporte de las patologías que correspondan con el Manual de Códigos Internacionales de Enfermedades CIE-10, con el fin de facilitar las posteriores investigaciones y acceso mas adecuado a las historias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- GOODMAN GILMAN, ALFRED. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Médica Panamericana. Novena Edición. México D.F.
- HARRISON. Principios de Medicina Interna. De Eugene Braunwald et al. McGraw-Hill Interamericana Editores, decimoquinta edición, España. Volumen I, 2001.
- SHIRLYN B. MCKENZIE, PHD, CLS. Hematológica Clínica. Editorial el Manual Moderno. Segunda edición. México D.F.-Santafé de Bogota. 2000.
- C. MARTÍNEZ RAMOS. A. LÓPEZ PASTOR. Relación riesgo-beneficio de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general. 2000.
- MAGEE KD, SEVCIK W, MOHER D, ROWE BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (www.cochrane.org)
- COUNSELL C, SANDERCOCK P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). From *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (www.cochrane.org).
- DRA LOURDES RAMOS PEREZ. Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular. Principales diferencias. III Congreso Estudiantil Virtual de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. 2002.
- J.J. MORENO-PALOMARES. Heparinas de bajo peso molecular frente a heparinas no fraccionadas en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Anales Medicina Interna*, volumen 18 N° 7. Madrid (España). Julio 2001.
- MARC COHEN, M.D., CHRISTINE DEMERS, M.D., ENRIQUE P. GURFINKEL, M.D. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, volumen 337:447-452, Agosto 14, 1997, número 7.
- GÉRALD SIMONNEAU, M.D., HERVÉ SORS, M.D., BERNARD CHARBONNIER, M.D. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with

Unfractionated Heparin for Acute Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine, volumen 337:663-669, September 4, 1997, número 10.

- NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. *Heparin* and low molecular weight *heparin*. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy.. (www.guideline.gov).
- DR. REY, Eduardo A, OD. PUIA Sebastián A., OD. CASTILLO Wulfran. Implantes En Pacientes Anticoagulados. Artículo publicado en "Revista de la Fundación Juan José Carraro". 2001-2003.
- SOLARTE, Iván, MD. Embolia Pulmonar. Tomado y revisado de: Manual de Urgencias en Medicina Interna. Asociación Colombiana de Medicina Interna. Ediciones Acta Médica Colombiana. Actualizada a 09/01/2002.
- BOSCH X, FERNÁNDEZ-AVILÉS F. Tratamiento del infarto agudo de miocardio no complicado. Rev Esp. Cardiol 1994; 47 (supl 1): 9-26.
- DR. VALDÉS ECHENIQUE, Francisco; DR. MERTENS MARTÍN, Renato. Factores Predisponentes y Manejo de Trombosis Venosa Profunda. Boletín de la Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. Volumen 28, No. 3, 1998.
- FIBRILACIÓN AURICULAR. CardioAtrio. JAMA 2003;290:2182-89.
- CASTRO B., Dolly. Módulo de Investigación II. 2004. Págs. 54-55
- MONJE A. Carlos; CASTRO B., Dolly. Metodología de la Investigación. Recolección de datos. 1996. páginas 79-80

ANEXOS

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Historias clínicas con el diagnóstico de enfermedad trombo-embólica con terapia de anticoagulación suministradas por el Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” de Neiva-2003.

HC suministradas	Frecuencia
HC estudiadas	40
HC excluidas	33
Total	73

Tablas 2. Diagnóstico de los pacientes excluidos del estudio que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” de Neiva-2003.

Diagnostico	Frecuencia
IAM	18
FA	15
Total	33

Tabla 3. Frecuencia de los pacientes excluidos del estudio con terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003.

Terapia de anticoagulación	Frecuencia
Con anticoagulación	26
Sin anticoagulación	7
Total	33

Tabla 4. Tipo de heparina utilizado en la terapia de anticoagulación en los pacientes excluidos del estudio en el año 2003

Tipo de heparina	Frecuencia
Heparina sódica	18
HBPM	6
Total	26

Tabla 5. Distribución por grupo etáreo de los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.

Rango de edad	Frecuencia
Menores de 65 años	21
Entre 65 y 75 años	12
Mayores de 75 años	7
Total	40

Tabla 6. Distribución por sexo de los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.

Género	Frecuencia
Femenino	20
Masculino	20
Total	40

Tabla 7. Diagnostico de los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.

Diagnostico	Frecuencia
FA	9
IAM	18
TEP	4
ICC	9
Total	40

Tabla 8. Tipo de heparina usada en los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva.

Tipo de anticoagulación	Frecuencia
HBPM	20
Heparina sódica	20
Total	40

Tabla 9. Tiempo promedio necesario para que los pacientes que recibieron terapia de anticoagulación con heparina sódica en el año 2003 en el Hospital Universitario *Hernando Moncaleano Perdomo* de Neiva alcanzaran el rango terapéutico de anticoagulación.

Días terapéuticos	Alcanzaron el rango terapéutico
3º día	8
5º día	8
7º día	4
Total	20

EFICIENCIA DE LA HEPARINA SÓDICA Vs. HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA Y UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS ADULTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“HERNANDO MONCALEANO PERDOMO”.
NEIVA, 2003

Guía De Revisión Documental

Partiendo como base, sabemos que las Heparinas de Bajo Peso Molecular actúan desde la primera dosis, nosotros enfocaremos nuestra investigación en demostrar que el tratamiento de anticoagulación con Heparina no Fraccionada, tarda una semana en obtener los tiempos de anticoagulación en los niveles terapéuticos.

FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS

Nombre(s): _____
Apellido(s): _____
N° HC: _____

Edad: _____ años

Menores de 65 años	_____
Entre los 65 y 75 años	_____
Mayores de 75 años	_____

Sexo: F _____ M _____

INDICACIONES

1. Diagnostico del paciente hospitalizado que requirió terapia de anticoagulación
IAM _____ TVP _____ TEP _____ FA _____ ICC _____

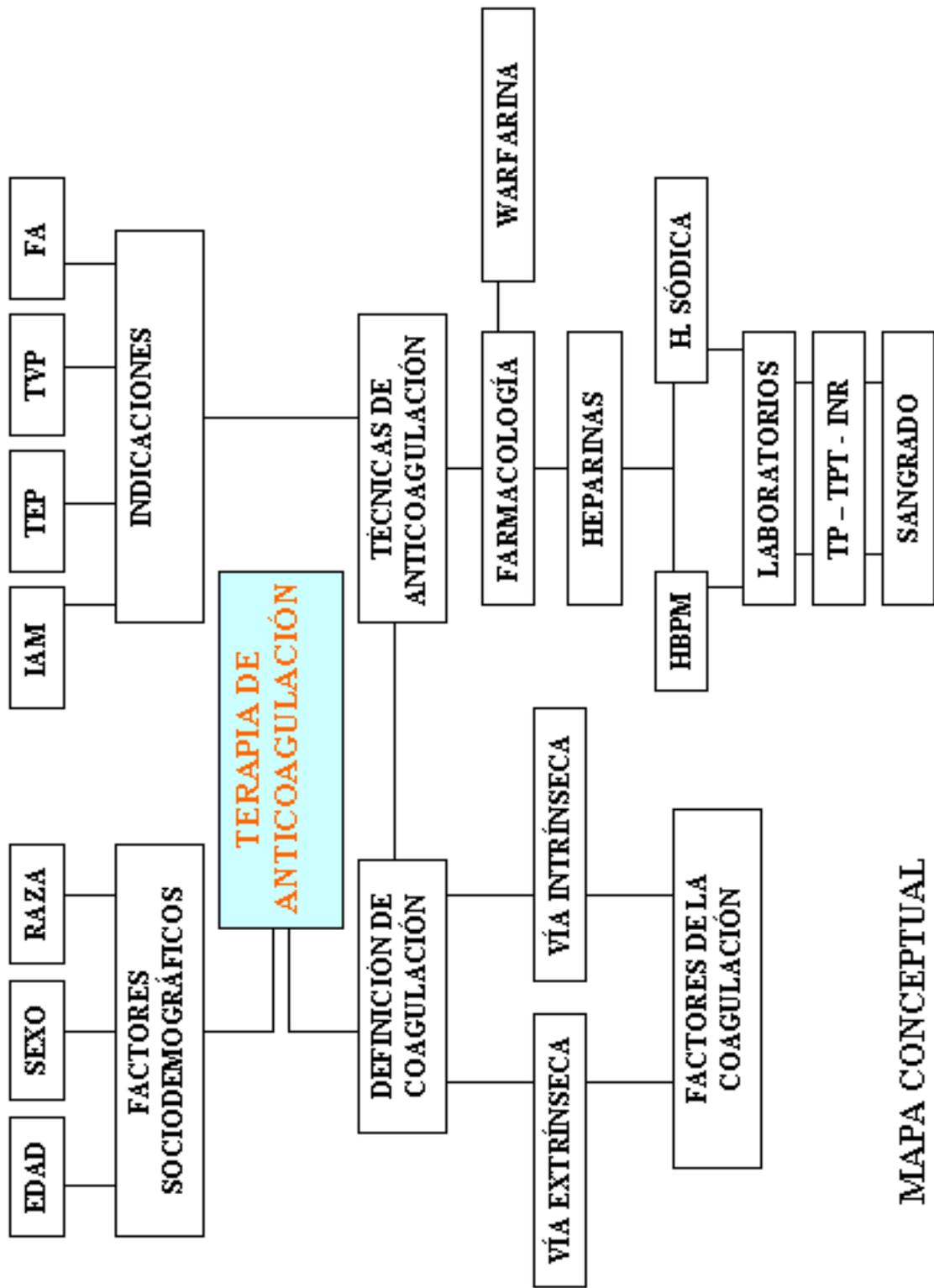
2. Tipo de anticoagulación
Heparina De Bajo Peso Molecular _____
Heparina Sódica _____

TIEMPOS DE COAGULACIÓN

1. Primer día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.

2. Segundo día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.

3. Tercer día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.
4. Cuarto día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.
5. Quinto día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.
6. Sexto día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.
7. Séptimo día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.
8. Octavo día:
TP _____ seg. TPT _____ seg. INR _____ seg.



MAPA CONCEPTUAL