

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA

MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE LICENCIADO
EN QUIMICA FARMACÉUTICA



TITULO: Uso de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes de 30 - 70 años atendidos en Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos, Ortopedia y Cirugía, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Managua, Marzo - Septiembre 2011.

AUTORAS: Bra. Ana Daniela Pérez López.

Bra. Carmen Lisseth Hernández Merlo.

TUTORA: Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas.

Managua, 03 Octubre, 2011.

DEDICATORIA

Dedico mi tesis primeramente a Dios, quién es mi fuente de vida, sabiduría e inteligencia, inspiración y me ha abierto las puertas del cielo, y me ha guiado desde siempre, y sin Él no hubiese sido posible lograr mis metas y mis sueños.

Bendice al señor, alma mía, alabe todo mi ser su santo nombre. Salmo 103: 1

¡Bendito sea Dios, que no desvió mi suplica

Ni aparto de mí su amor! Salmo 66: 20

A mi mami Mercedes Hernández M, que me ha dado su cariño, apoyo y ha estado conmigo en los buenos momentos y en los difíciles!

A un ser muy especial que me ha brindado su cariño, paciencia, apoyo, a ti A. C. Z. R.

La sabiduría del hombre hábil consiste en saber a dónde va; la necedad de los tontos los desvía. Proverbios 13: 8.

Carmen Lisseth Hernández Merlo.

DEDICATORIA

Dedico esta investigación a seres que han sido pilares fundamentales para la realización de la misma y quienes me han brindado su ayuda en este arduo camino:

A Dios por haberme dado su fortaleza y sabiduría para la finalización de esta etapa universitaria en mi vida.

“Confía en el Señor y haz lo bueno,

Vive en la tierra y mantente fiel

Y Él cumplirá

Tus deseos más profundos.” Salmo37:3:4

A mi esposo Deivy René Mendoza y mi hija adorada Ashly Sarai Mendoza Pérez quienes han sido mi inspiración para alcanzar el éxito profesional, los amo.

A mis padres Consuelo del socorro López y Roger Pérez Canales por haberme brindado su apoyo incondicional, su amor, confianza en mí y ser ejemplos en mi vida.

“El hijo sabio alegra a sus padres; el hijo necio los hace sufrir” proverbios 10:1

Ana Daniela Pérez López

AGRADECIMIENTO

Con la alegría de llegar a la recta final, queremos ofrecer nuestros más sinceros y humilde agradecimiento a cada una de las personas que de una u otra manera, han ayudado a hacer realidad el sueño de poder coronar nuestra carrera profesional:

Nuestro más sincero agradecimiento a Dios, por habernos dado el existir, habernos brindado su sabiduría y esperanza, porque en Él creímos para poder culminar este sueño en nuestras vidas.

Queremos expresar nuestro especial agradecimiento a nuestros padres quienes con su amor, dedicación, sacrificio y apoyo nos han permitido terminar esta significativa etapa de nuestras vidas, gracias por darnos confianza y valiosos consejos, que nos han ayudado a ser perseverantes.

Gracias a nuestros queridos maestros, por ser amigos, mentores y guías en nuestro recorrido por el proceso del saber, por creer en nosotras y querer ser nuestros colegas.

Eterno agradecimiento a la directora del MINSA Dra Maritza Cuan y a la Dra Pacheco por habernos autorizado para realizar nuestro trabajo monográfico en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

A nuestra tutora Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas le ofrecemos las infinitas gracias por habernos apoyado en el transcurso de la elaboración de este trabajo monográfico a través de su dedicación, conocimientos y paciencia.

OPINION DEL TUTOR

Managua 20 de septiembre 2011

Tribunal Examinador Licenciatura en Química- Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua.

Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo monográfico de: Uso de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes de 30 - 70 años atendidos en Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos, Ortopedia y Cirugía, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Managua, Marzo - Octubre 2011 desarrollado en la temática de Estudio de Utilización de Medicamentos, realizada como producto de trabajo monográfico del año 2011, para optar al título de Licenciatura en Química- Farmacéutica de la Bra. Carmen Lisseth Hernández Merlo y la Bra. Ana Daniela Pérez López estudiantes de esta Universidad.

En este trabajo monográfico se evalúa la dosificación de heparinas según el diagnóstico de cada paciente, así como las otras enfermedades que presentan y las posibles interacciones medicamentosas, para determinar el riesgo de utilizar heparinas en cada uno de ellos.

La dedicación de los autores durante el período de elaboración de esta monografía, ha sido arduo, intenso, constante cumplimiento con los objetivos planteados, así como la calidad científica que las habilita para optar al título propuesto.

Atentamente:

Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas

Tutora

TABLA DE CONTENIDO

Apartado I. Generalidades

Contenido	Pág.
1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes.....	2
1.3 Justificación.....	3
1.4 Planteamiento del problema.....	4
1.5 Objetivos.....	5
1.6 Hipótesis.....	6

Apartado II. Marco Teórico

2.1 Fisiología de la Coagulación.....	7
2.2 Fisiología de la Hemostasia.....	7
2.3 Trombosis.....	13
2.4 Trombosis Venosa Profunda.....	13
2.5 Tromboembolismo Pulmonar.....	19
2.6 Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda.....	20

Apartado III diseño metodológico

3.1 Tipo de Estudio.....	39
--------------------------	----

3.2 Descripción del Ámbito de Estudio.....	39
3.3 Universo y Muestra.....	39
3.3.1 Criterios de Exclusión e Inclusión.....	40
3.4 Variables.....	40
3.4.1 Enumeración de las Variables.....	40
3.4.2 Operacionalización de las Variables.....	41
3.5 Materiales y Métodos.....	43

Apartado IV.

4.1 Resultados.....	44
4.2 Análisis y Discusión de Resultados.....	46

Apartado V

Conclusiones.....	56
Recomendaciones.....	57

Bibliografías.....	58
--------------------	----

Anexos

RESUMEN

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos (EUM) del tipo indicación-prescripción, retrospectivo y de corte transversal. Se tomaron datos de los expedientes clínicos, correspondientes a los meses de marzo a septiembre 2011 en el hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en las áreas de medicina interna, unidad de cuidados intensivos, ortopedia y cirugía, teniendo como objetivo principal evaluar el uso de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes de 30 a 70 años.

La muestra del estudio corresponde a 80 pacientes entre las edades de 30 a 70 años que se les administro heparina en el tratamiento de trombosis venosa profunda, de los cuales 42 pacientes (52.5%), corresponden al área de medicina interna; unidad de cuidados intensivos 25 pacientes (31.3%), ortopedia 8 pacientes (10%), y cirugía 5 pacientes (6.3%) en cuanto a género 59 pacientes (73.75%) corresponden al sexo femenino y 21 pacientes (26.25%) corresponden al sexo masculino; el grupo etáreo más representativo es el de 61 a 70 años con 20 pacientes (25%).

36 pacientes (45%) presentan trombosis venosa profunda aguda (TVPA) y 44 pacientes (55%) presentan trombosis venosa profunda crónica (TVPC), estos también presentan otras enfermedades como: diabetes mellitus tipo dos, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, hipertensión arterial y anemia.

Las heparinas más utilizadas es la enoxaparina de bajo peso molecular y se utiliza en pacientes con trombosis venosa profunda que presentan otra enfermedades asociadas a diferencia de las heparinas no fraccionada en este caso la heparina sódica, que se utiliza en trombosis venosa profunda (TVP) sin asociación de otras enfermedades.

Las dosis utilizadas de heparinas según diagnóstico del paciente, son para trombosis venosa profunda sin asociación a otra enfermedad, 5000 a 10000 UI vía intravenosa de heparina sódica; para trombosis venosa profunda asociada a otras enfermedades como: cardiopatía

isquémica 5000 UI vía subcutánea; insuficiencia renal 4000 UI vía subcutánea; diabetes mellitus II 7500 UI vía subcutánea; hipertensión arterial y anemia 6000 UI vía subcutánea.

Entre los medicamentos administrados simultáneamente con las heparinas se encontró la metformina, furosemida, insulina, enalapril. Según los resultados expuestos anteriormente las heparinas están indicadas correctamente según el diagnóstico de cada paciente, de la misma forma los medicamentos que se les administra concomitantemente con la heparina, como la metformina que potencializa los efectos anticoagulantes y la furosemida que inhibe los efectos anticoagulantes, no representan un riesgo mayor que el beneficio de administrar heparinas, ya que se puede controlar a través de exámenes de sangre.

Las dosis de heparina están dentro del rango correcto de utilización, aunque no se utiliza un esquema de tratamiento, ni se refleja el peso del paciente el cuál se desea tomar en consideración para la dosificaciones, lo que con lleva a una práctica médica evidenciada por otros casos de pacientes, por lo que se recomienda a las autoridades correspondientes del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, retomar el protocolo para el uso de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda, así como también que los expedientes clínicos sean llenados correctamente para que facilite los estudios posteriores relacionados a este tema.

APARTADO I.

GENERALES

1.1 Introducción

El sistema venoso está formado por un conjunto de venas que recogen la sangre de todo el cuerpo permitiendo su retorno al corazón. En los miembros inferiores consta de un sistema venoso profundo y un sistema venoso superficial, el flujo sanguíneo que va desde las piernas hasta el corazón, circula a través de las venas superficiales que retornan principalmente la sangre de la dermis y de la epidermis y la parte principal de la sangre es transportada por el sistema venoso profundo.

La trombosis venosas profundas (TVP) consiste en la presencia de un coágulo dentro de una vena profunda. Suele localizarse en las extremidades inferiores, aunque también puede producirse en las superiores y en la pelvis. Los casos más graves son los que afectan la región superior del muslo y las venas ilíacas. El 98% de las TVP se localizan en las extremidades inferiores y sólo un pequeño número lo hacen en las superiores.

Esta enfermedad cuando presenta síntomas pueden notarse en las extremidades inferiores: dolor, hinchazón, inflamación, cambios en la coloración cutánea y temperatura de la piel y a largo plazo deja secuelas locales, que pueden ser causa de várices secundarias, alteraciones tróficas cutáneas y úlceras venosas. En la mayoría de los casos, la trombosis venosa profunda (TVP) no presenta síntomas y se descubre con la manifestación de sus complicaciones graves como es la embolia pulmonar (EP) que se produce cuando el trombo de una TVP se desprende y migra hacia el pulmón, donde queda alojado, bloqueando el flujo sanguíneo.

La heparina es una sustancia natural de la sangre que interfiere con el proceso de la coagulación sanguínea. Es el medicamento de elección en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), específicamente las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que han demostrado ventajas en la farmacocinética, seguridad y eficacia frente a las heparinas no fraccionadas (HNF)) que son utilizadas a dosis bajas. El objetivo principal del presente estudio es valorar el uso de las heparinas en pacientes de 30 a 70 años en el tratamiento de trombosis venosa profunda en el hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez marzo-septiembre 2011.

1.2 Antecedentes

A nivel Nacional no se encontró publicado ningún estudio de utilización de Heparinas, en pacientes que presentan trombosis venosa profunda, por lo que carecemos de antecedentes nacionales.

En cuanto a estudios internacionales se encontró un artículo publicado en Brasil:

Título: Farmacovigilancia de heparina en Brasil.

Autores: Daniela Rezende García, Thércia Guedes Viana, Eliane R. de M. Peixoto, Fabiana C. R. de Barros, Edson Perini, Publicado el 14 / 02/ 2011.

La heparina es un agente natural con acción anticoagulante, los fármacos comercialmente disponible y extraído de mucosa intestinal porcina y del tejido pulmonar bovino.

El proceso de aislamiento y extracción de heparina con lleva a la degradación parcial de las cadenas de glucosaminoglicanos, que se componen, produciendo un fármaco formado por fragmentos moleculares de peso moleculares heterogéneos variando de 3000 a 30000 daltons, conocida como heparina no fraccionada (HNF), o heparina convencional.

Otro tipo de heparina comercialmente disponible es la heparina de bajo peso molecular (HBPM) la cual es obtenida por despolimerización ácida de heparina convencional, debido a la existencia de diferentes métodos de despolimerización existen diferentes heparinas de bajo peso molecular.

Las preparaciones de heparina de bajo peso molecular presentan propiedades farmacocinéticas y farmacodinamias más previsible, siendo entonces, las más convenientes en comparación con las heparinas no fraccionadas para utilizarse en diversas situaciones clínicas, el objetivo de la presente investigación es investigar el origen de las preparaciones de heparinas en la forma farmacéutica.

1.3 Justificación

La trombosis venosa profunda es ocasionada principalmente por: obesidad, cáncer, uso de anticonceptivos, estado de hipercoagulabilidad, ocurre en personas mayores de 40 años y su incidencia aumenta en relación directa con la edad, sin embargo en Nicaragua no se encontró datos que refieren de la incidencia de esta enfermedad, por lo que se considera que esta investigación se utilizará de referencia para estudios posteriores.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como las heparinas no fraccionada (HNF) constituyen la principal opción para la trombosis venosa profunda (TVP), la prevención de embolia pulmonar (EP) y tromboprofilaxis; actualmente existen consensos internacionales en cuanto a esquemas de tratamiento en el uso de heparinas aplicados en trombosis venosa profunda, sin embargo, en Nicaragua no están definidos los procedimientos farmacológicos dirigidos al tratamiento de esta enfermedad.

Por tanto el presente estudio de investigación tiene como objeto evaluar que el uso de heparinas se realice de acuerdo a la valoración individual del riesgo de los pacientes y de la necesidad del uso de estas a ese nivel, con el propósito de proporcionar a los prescriptores y a las autoridades responsables del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez datos fiables en cuanto al uso de heparina que les permitirá retomar el esquema de tratamiento utilizados en las áreas de medicina interna, unidad de cuidados intensivos, ortopedia y cirugía.

1.4 Planteamiento del Problema.

El uso de heparinas en el tratamiento de Trombosis venosa profunda debe de ser individualizado según las complicaciones ya que este debe ser reajustado o suspendido según situación y riesgos.

Hay que vigilar las complicaciones a largo o corto plazo que se presentan en los pacientes por el uso de heparinas de bajo peso molecular como la no fraccionada; estas complicaciones incluyen fundamentalmente: tromboembolismo recurrente, síndrome posflebítico, sangrado durante el tratamiento, trombocitopenia, y osteoporosis.

Por lo tanto se han formulado las siguientes preguntas para plantear el problema del estudio de esta investigación:

¿En pacientes con trombosis venosa profunda se realiza una valoración adecuada individual del riesgo al momento de utilizar heparinas?

¿El uso de heparina se realiza utilizando el protocolo de tratamiento para trombosis venosa profunda diseñado en el hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en las áreas de medicina interna, unidad de cuidados intensivos, ortopedia y cirugía?

1.5 Objetivos

Objetivo General:

Evaluar el uso de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes de 30 a 70 años atendidos en las áreas de medicina interna, unidad de cuidados intensivos, ortopedia y cirugía del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez marzo - septiembre 2011.

Objetivos Específicos:

- Definir la edad y el sexo de los pacientes que recibieron heparina como tratamiento.

- Determinar según la edad cuál es el nivel de riesgo de la enfermedad en los pacientes en estudio.

- Identificar el tipo de heparina según el diagnóstico de cada paciente.

- Analizar la dosificación de heparina según el diagnóstico de cada paciente.

- Analizar las posibles interacciones medicamentosas de la heparina con otro fármaco que se administra simultáneamente.

1.6 Hipótesis.

El uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y heparina no fraccionada (HNF) se realiza, de acuerdo al esquema de tratamiento y a una adecuada valoración individual del riesgo en los pacientes de 30 a 70 años, atendidos en las áreas de medicina interna, unidad de cuidados intensivos, ortopedia y cirugía del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez Managua, marzo - septiembre del 2011.

APARTADO II
MARCO TEÓRICO.

2.1 FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN

Concepto de Coagulación.

La coagulación es un proceso biológico que consiste en la transformación de la sangre líquida en una masa semisólida de aspecto gelatinoso llamado coágulo. El primer conocimiento que se tuvo de la coagulación, se debe a Marcelo Malphi quien, en el año 1666, demostró la presencia de fibras blanquecinas de fibrina en el conglomerado del coágulo sanguíneo, pero ha sido sobre todo en estos últimos treinta años, en los que se ha llegado a definir el mecanismo de coagulación. La coagulación es una parte esencial del conjunto de mecanismo que es la base del cese espontáneo de la hemorragia sanguínea, es decir, de la hemostasia. (Bertram G. Katzung (2004).

2.2 Fisiología de la Hemostasia.

El término hemostasia es un proceso fisiológico mediante el cual la sangre circula fluida por el torrente circulatorio y que pone en marcha una serie de fenómenos para evitar que salga del interior de los vasos sanguíneos. De esta forma la hemostasia repara una lesión vascular e impide que se forme un coagulo obstructivo de la circulación sanguínea. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre una serie de factores prohemostático y otros antihemostáticos, pero en situaciones patológicas este equilibrio se altera, y predominan. Así, se distinguen dos grandes cuadros clínicos, para los cuales existen dos grandes grupos de fármacos en la clínica diaria:

Hemorragia, es decir, la salida de la sangre del lecho vascular o la ineficiencia de los mecanismos hemostáticos defensivos. Este cuadro reconoce una causa traumática o bien un déficit funcional de los factores prohemostáticos o un exceso de los antihemostático, los medicamentos utilizados en estos procesos se denominan en general fármacos hemostáticos. Trombosis, es decir, formación de un coágulo hemostático excesivo o en ausencia de estímulo fisiológico. La consecuencia es la obstrucción del torrente sanguíneo. Los medicamentos utilizados se denominan fármacos Antitrombóticos. ¹

De forma didáctica, cabe distinguir tres elementos fundamentales en la fisiología de la hemostasia: la plaqueta y su interacción con la pared vascular, la fase plasmática de la coagulación y la fibrinólisis.

2.2.1 Activación plaquetaria.

Las moléculas de colágeno subendotelial interactúan con las glucoproteína de la membrana plaquetaria, originando de esta forma un primer nexo de unión plaqueta-subendotelio (adhesión plaquetaria).¹ La activación de las glucoproteína de membranas, juntamente con sustancias que proceden de otras plaquetas y de la coagulación plasmática, constituye el inicio de las vías de activación intraplaquetaria.

Los estímulos activadores se unen a receptores específicos de membrana y se facilita la activación de la fosfolipasa C (PLC), que pone en marcha el ciclo de fosfoinositol, formando inositoltrifosfato, el cual activa la salida de calcio de sus depósitos intracelulares al citoplasma. Este estimula la fosfolipasa A2 (PLA2), la cual libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana. Sobre el ácido araquidónico actúa la enzima ciclooxigenasa (COX), y se forman una serie de prostaglandinas intermedias, que al final, producen dos prostanoides de importancia: tromboxano A2 (TxA2) en la plaqueta y prostaglandina I2 (PGI) en la pared vascular. La salida de calcio va seguida de la concentración plaquetaria y consecuentemente acontece la liberación de su contenido. Éste tiene como misión activar nuevas plaquetas (TxA2, serotonina, ADP) y la fase plasmática de la coagulación (calcio, factores de la coagulación).

2.2.2 Fase Plasmática de la Coagulación.

La coagulación plasmática consiste en una cascada de acontecimientos en los cuales una proteína inactivada (Pi1) se une a una proteasa, a calcio, a una proteína activada (Pa) y a un sustrato fosfolipídico. El resultado de la formación de este complejo es la activación de la Proteína inactivada1 en Proteína activada 1.¹

➤ **Vía Intrínseca de la Activación**

La presencia de una superficie de contacto (subendotelio de un vaso dañado, material artificial protésico) es un estímulo para la activación del factor XII de la coagulación, el cual inicia la serie de activaciones hasta el Xa. Una vez activados estos factores, se forma un segundo complejo proteico (protrombinasa): factor Xa, factor VIIIa, fosfolípidos plaquetarios, calcio (Ca^{++}) y factor Va.

➤ **Vía Extrínseca de Activación**

Consiste en la participación de un factor tisular que es capaz de activar el factor VIIi. La formación del Factor VIIa, junto al factor Xi, fosfolípidos plaquetarios y calcio (Ca^{++}), participa en la activación del factor Xi en Xa, formando protrombinasa y entrando de esta forma en la vía común de la coagulación.

➤ **Vía Común**

La protrombinasa tiene como misión activar el paso del factor IIIi (protrombina) a IIa (Trombina), la cual actúa de factor estimulante del paso de fibrinógeno (Ii) a fibrina (Ia). En un principio, la red de fibrina es lábil, pero la participación del factor XIIIa produce una estabilización del polímero de fibrina, formando una fibrina insoluble y una red coagulativa estable, el cual se ven atrapadas plaquetas, eritrocitos y leucocitos.

➤ **Inhibidores Endógenos de la Coagulación.**

Existen sustancias endógenas que tienden a autolimitar el proceso coagulativo. Entre ellas destacan: antitrombina III (inactiva la trombina y a la trombina Xa) sistema de proteína C (cininógeno plasmático homólogo a los factores II, VII, IX y X, que disminuye la tasa de activación de la protrombina, proteoglicanos endoteliales (potencian el efecto de la antitrombina III) e inhibidor tisular de la Vía extrínseca.¹

2.2.3 Fibrinólisis

Se refiere al proceso de digestión de fibrina por la proteasa específica de fibrina, plasmina. El sistema fibrinolítico es similar al sistema de la coagulación en el hecho de que la forma precursora de la proteasa de serina plasmina circula de forma inactiva como plasminógeno. En respuesta a la lesión, las células endoteliales sintetizan y liberan el factor tisular activador del plasminógeno (t-PA), que transforma el plasminógeno en plasmina, ésta remodela el trombo y limita su extensión a través de la digestión proteolítica de la fibrina.

El plasminógeno y la plasmina tiene dominios proteínicos especializados que se unen a las lisinas expuestas en el coágulo de fibrina e imparten especificidad del coágulo al proceso fibrinolítico, como con la cascada de la coagulación, existen reguladores negativos de la fibrinólisis: las células endoteliales sintetizan y liberan el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI), que inhibe al t-PA; además, la antiplasmina α_2 circula en la sangre en altas concentraciones y bajo condiciones fisiológicas rápidamente inactiva cualquier plasmina que no se encuentre unida a un coágulo. Sin embargo, este sistema regulatorio se ve sobrepasado por las dosis terapéuticas de los activadores del plasminógeno.

Si los sistemas de coagulación y el sistema fibrinolítico se activan de forma patológica, el sistema hemostático puede salirse de control, ocasionando trombosis y hemorragia intravascular diseminada. Este proceso se llama coagulación intravascular diseminada (CID) y puede ocurrir después de una lesión tisular masiva, en cáncer avanzado, urgencias obstétricas como desprendimiento prematuro de la placenta o retención de productos de concepción, o sepsis bacteriana.

La regulación del sistema fibrinolítico tiene utilidad terapéutica. La fibrinólisis aumentada es un tratamiento eficaz para las enfermedades tromboticas. El activador del plasminógeno tisular, la urocinasa y la estreptocinasa activan el sistema fibrinolítico. Por el contrario, una fibrinólisis disminuida evita que los coágulos experimenten lisis y reduce la hemorragia por insuficiencia hemostática. El ácido aminocaproico es un inhibidor clínicamente útil de la fibrinólisis. La heparina y los anticoagulantes orales no afectan el mecanismo fibrinolítico.

El factor VIIa de la coagulación es uno de los mecanismos que activan también la fibrinólisis, de forma que, a la vez que se forma el tapón hemostático y se repara la lesión, se

elimina el exceso de fibrina formado. Bioquímicamente consiste en la destrucción química de la fibrina por la plasmina. En condiciones normales, la plasmina no circula como tal, sino en forma del precursor inactivo plasminógeno; por ello, es fundamental su activación. Esta se puede realizar mediante dos vías, una intrínseca y otra extrínseca.

➤ **Vía Intrínseca de Activación de la Fibrinólisis.**

En este caso, el factor VIIa y el sistema del cininógeno plasmático facilita la formación de calicreína, la cual estimula el paso de prouroquinasa plasmática a activador del plasminógeno tipo uroquinasa, el cual activa el paso plasminógeno a plasmina.

➤ **Vía Extrínseca de la Fibrinólisis.**

Esta vía depende del activador del plasminógeno tisular (tPA), que se encuentra en las células endoteliales. El tPA es prácticamente inactivo, pero si se une a la fibrina, el complejo tPA- fibrina se une al plasminógeno y lo activa hacia la plasmina.

➤ **Actuación de la Plasmina.**

Una vez formada la plasmina, se une a la fibrina y realiza proteólisis sucesiva, lo cual origina la formación de unos dímeros o productos de degradación de la fibrina, totalmente inactivos, que pueden ser cuantificados en el plasma, como índice del estado fibrinolítico de una persona. La plasmina también tiene cierta afinidad por el fibrinógeno, formando asimismo unos productos de degradación del fibrinógeno que también pueden ser cuantificados en el laboratorio.

➤ **Inhibidores Endógenos de la Fibrinólisis.**

El organismo dispone de una serie de mecanismos que intentan que la fibrinólisis no sea ilimitada: Inhibidores de los activadores del plasminógeno (PAI) e Inhibidores de la Plasmina.¹

¹ Autores Colectivos (2003), Farmacología Fundamental, (Primera Edición). McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U. Página 532- 535.

2.2.4 Inhibidores de la Coagulación

Un proceso biológico de la naturaleza de la coagulación no puede existir sin la presencia de mecanismo inhibidores que lo frenen. De no ser así, la coagulación se formaría desmedidamente e incluso sin motivo alguno, es decir, sin que hubiera daño tisular o vascular, que necesitara de su activación. A este fin, el organismo dispone de inhibidores de los productos de la coagulación. Estos son

- **Continuidad del Endotelio:** Sin la ruptura del endotelio no se activa el factor XII por ausencia del factor contacto, las plaquetas no se adhieren entre sí, ni a la pared vascular y no se produce la liberación de tromboplastina tisular, al torrente circulatorio. Con respecto a la no adhesión de las plaquetas, estas se deben a que, las mismas poseen cargas negativas en la superficie de su membrana, y el endotelio también está cargado negativamente, por lo que, por una ley física, ambas cargas se repelen, los que impiden entonces que las plaquetas se adhieran a la pared de los vasos.
- **Heparina:** Es un mucopolisacarido con elevado contenido de ácido sulfúrico, y con cargas fuertemente negativa, producida por las células cebadas en el hígado, pulmón y otros órganos. A estas propiedades, química y eléctrica, respectivamente, se les atribuye su acción anticoagulantes. La acción de la heparina es compleja y afecta todo los periodos del proceso de la coagulación, con excepción de la activación del factor XII por el factor contacto. Inhibe la etapa final de la reacción trombina-fibrinógeno por su antagonismo con la trombina, interfiere en la conversión de la protombina e inhibe la generación del complejo tromboplastico.
- **Antitrombina y Tromboplastina:** la antitrombina inhibe directamente a la trombina, desapareciendo esta del torrente sanguíneo, aunque no esté formado el coágulo. La tromboplastina en la sangre, pierde su actividad en un lapso que oscila entre pocos minutos a una hora.
- **Inhibidores Adquiridos:** son los que el organismo forma en condiciones especiales, como el antifactor VIII o antihemofilico. Se cree que sería análogo a un fenómeno inmunológico.

2.3 TROMBOSIS.

La trombosis es la resultante de la interacción de múltiples factores que llevan finalmente al desequilibrio entre los mecanismos protrombóticos y los anticoagulantes. En muchos casos, no basta la presencia de un solo factor, sino que la suma de los factores de riesgo es el que al traspasar el umbral determina la formación del coágulo. Generalmente, una asociación de circunstancias externas y una predisposición heredada o adquirida del sujeto a la trombosis solo un 30 a 40% parecieran ser espontáneos. De esto se difiere que el hecho de ser portados de un defecto congénito protrombóticos no es una causa, sino un factor de riesgo más para el desarrollo de trombosis. Por ello existe convicción en la actualidad que el fenómeno tromboembólico es una enfermedad multicausal.²

2.4 TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

La trombosis venosa profunda es el resultado de la formación de un coágulo obstructivo en las venas. Ocurre principalmente en las venas profundas de la pierna, desde algunas de las fracciones del coágulo a menudo embolizan hacia los pulmones. Menos del cinco por ciento de todas las trombosis venosas se presentan en otros sitios. La trombosis venosa es común y a menudo se presenta en forma espontánea, pero suele acompañar a trastornos médicos y quirúrgicos, tanto extrahospitalarios como intrahospitalarios.

Los síntomas de trombosis venosa no son específicos y por tanto es difícil el diagnóstico clínico y requiere estudios objetivos con imágenes. Las principales complicaciones de la trombosis incluyen un síndrome posttrombótico invalidante y la muerte consecutiva a Embolia Pulmonar fatal, el tratamiento con anticoagulante debe ser rápido y adecuado. Se conocen muchos factores de riesgo para la trombosis, todos los cuales están relacionados con la inmovilización o con la hipercoagulabilidad. Varios factores de riesgo adquiridos son tan importantes que requieren tratamiento anticoagulante, tanto en pacientes que tienen un antecedente de trombosis como en aquellos que no la tienen.

² Guyton Hall. (2001) Tratado de la Fisiología Médica. (Décima Edición). McGraw-Hill Interamericana. Pág 509-521

2.4.1 Epidemiología

La frecuencia de una primera trombosis venosa es de uno a tres por 1000 personas por año. De 1 a 10% de las trombosis venosas resultan letales y las defunciones ocurren sobre todo, pero no exclusivamente, en ancianos o en pacientes con enfermedades graves subyacentes, sobre todo cáncer. La incidencia de trombosis venosa tiene relación exponencial con la edad, donde se aplica una regla de 10: en los niños la incidencia es de uno por 100000 por año; en los adultos jóvenes de uno en 10000 por año; en individuos de edad mediana, uno por 1000 por año; en los ancianos la incidencia es de 1% por año, hasta casi 10% por año en los muy ancianos. La tasa de recidiva de la trombosis venosa es de 3 a 10% por año.

Entre los factores genéticos de esta enfermedad tenemos como es el factor V que son los más habituales, la alteración característica es un factor Va que no se activa por la acción de la proteína C, en consecuencia, se pierde una importante vía de contrarregulación antitrombótica. Entre el 2% y el 15% de la población de la raza blanca es portadora de una mutación del factor V (conocida como el factor de Leiden, la frecuencia es mucho más elevada en pacientes con trombosis venosa profunda. El factor V (conocida como mutación de Leiden) se debe a una mutación en la región 3' no traducida del gen de la protombina (mutación G20210A) se asocia a una elevación de las concentraciones de trombina y, por tanto una mayor tendencia de Trombosis Venosa Profunda.

Otros estados de hipercoagulabilidad menos comunes son las deficiencias hereditarias de anticoagulantes como antitrombina III, proteína C y proteína S, los pacientes afectados presentan trombosis venosa profunda durante la adolescencia y los primeros años de la vida adulta, probablemente al ejercer efectos inhibidores sobre la antitrombina III y la trombomodulina endotelial. Esta enfermedad predomina más en el género femenino debido a que su factor V se ve alterado por otras causas adquiridas y por consecuencia su sistema anatómico se vuelve vulnerable, debido a causas externas como es el uso de anticonceptivos y estado de hiperestrogénico del embarazo, la hipercoagulabilidad se debe en parte al

aumento de la síntesis hepática de factores de coagulación y esto hace que haya una menor síntesis de antitrombina III.³

2.4.2 Etiología

Las causas de la trombosis pueden dividirse en las relacionadas con la inmovilización, que por lo general son adquiridas y las que acompañan a la hipercoagulabilidad, que pueden ser genéticas o adquiridas. La trombosis venosa es una enfermedad que obedece a múltiples causas y que ocurre cuando se presenta con mucha frecuencia varios factores de riesgo en una combinación particular. La trombosis venosa profunda (TVP) afecta principalmente las venas grandes en la parte inferior de la pierna y el muslo. (Anexo 1). El coágulo puede bloquear el flujo sanguíneo y causar hinchazón y dolor. Cuando un coágulo se desprende y viaja a través del torrente sanguíneo, se denomina émbolo, el cual se puede atascar en el cerebro, los pulmones, el corazón o en otra área, llevando a daño grave.

La etiología a menudo es multifactorial (estasis prolongada, trastornos de la coagulación, traumatismo en la pared vascular). Los siguientes son factores de riesgo de trombosis venosa profunda: sangre que es más propensa a coagularse (hipercoagulabilidad), cáncer visceral, tomar estrógenos o pastillas anticonceptivas, edad mayor o igual a 60 años, gestación o puerperio precoz, este riesgo es aún más alto si fuma, permanecer sentado por períodos prolongados al viajar puede incrementar el riesgo de trombosis venosa profunda y es muchísimo más probable cuando también están presentes uno o más de los factores de riesgo antes mencionados.

2.4.3 Modelo de probabilidad clínica pre-test en la Trombosis Venosa Profunda

Cáncer activo (Bajo tratamiento actual, o en los 6 meses previos, o en tratamiento paliativo).

Parálisis, paresia, o inmovilización reciente (férula) en extremidad inferior.

Encamado recientemente más de 3 días o cirugía mayor en las 4 semanas anteriores.

Molestias localizadas a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo.

Hinchazón de toda la pierna.

³ Kamar Cotran Robbins. (2004) Patología Humana. Séptima Edición. Elsevier. Madrid. Madrid. Pág.84-94.

Aumento del perímetro de la pantorrilla mayor de 3 cm comparado con la otra pierna (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial).

Edema con fóvea (mayor en la pierna sintomática).

Circulación venosa colateral superficial (no varicosa).

Diagnóstico alternativo tanto o más probable que una TVP.

2.4.4 El espectro etiológico ha llevado a clasificar la enfermedad en dos grandes grupos:

La trombosis venosa profunda se clasifica en:

➤ Trombosis venosa profunda aguda

➤ Trombosis venosa profunda crónica

Los criterios para el diagnóstico que ayudan a distinguir entre TVP aguda y crónica son los siguientes:

- **En la Trombosis Venosa Profunda aguda las características son:**

Ecogenicidad (sensible más oscuro) del trombo es hipocogénico (formación sólida)

Tamaño de la luz venosa esta distendida

Compresibilidad de las venas es parcial

Las venas colaterales están ausentes

- **En la Trombosis Venosa Profunda Crónica las características son:**

Ecogenicidad (trombos más claros) del trombo es ecogénico (propiedad de algunos tejidos y estructura de reflejar los ultrasonidos, lo que permite generar imágenes claras)

En la luz venosa hay una disminución del calibre, y el cordón fibroso

Compresibilidad es rígida, e incompresible

Venas colaterales están presentes

Cabe mencionar que debemos de tomar en cuenta que el flujo sanguíneo normal es laminar, de forma que las plaquetas fluyen en posición central de la luz, separadas del endotelio por una zona de plasma acelular que se mueve con mayor lentitud, por tanto la turbulencia se atribuye a una trombosis porque hay una lesión y disminución en las venas e impiden la viscosidad de la sangre y por ende su continuo movimiento.

Los pacientes que han tenido una trombosis venosa profunda tienen alto riesgo de sufrir otra. No obstante factores de riesgo documentados a un estado de hipercoagulabilidad (por ejemplo el factor de Leiden, protombina y elevación de la concentración de los factores de la coagulación VII, IX y XI) se acompañan de una recidiva. Incluso las anomalías protrombóticas más importantes como son las deficiencias de antitrombina, proteína C, proteína S, aumentan el riesgo de trombosis recidivante en el 50% cuando mucho, pero es poco probable que haya recidiva de una primera trombosis después de una cirugía o una inmovilización de un miembro inferior por la colocación de yeso.

Ciertos factores de riesgos adquiridos, como intervenciones quirúrgicas, inmovilización o personas con cáncer, aumentan el riesgo de trombosis recidivante, ya que incrementan el riesgo de un primer episodio son por eso que en una sospecha clínica de una trombosis venosa profunda aguda se convierte en una trombosis venosa crónica cuando se presentan uno de estos factores.⁴

2.4.5 Síntomas de Trombosis Venosa Profunda Aguda y Crónica

Cambios en el color de la piel en una pierna (enrojecimiento), aumento del calor en una pierna, dolor de pierna, en una sola (puede doler el hecho de colocar todo su peso sobre esta pierna al pararse), sensibilidad en una sola pierna, piel que se siente caliente al tacto, inflamación (edema) de una pierna.

2.4.6 Signos y exámenes

El médico en el examen físico puede revelar enrojecimiento, inflamación o sensibilidad en la pierna. Se pueden realizar los siguientes exámenes: ecografía doppler venoso de una extremidad, examen de sangre para determinar el dímero D, pletismografía de las piernas, radiografías que muestran las venas en el área afectada (venografía), Se pueden hacer exámenes de sangre para verificar si hay aumento de la posibilidad de coagulación de la sangre (hipercoagulabilidad), tales como: tiempo de protrombina(PT), tiempo parcial de

⁴ Rosenberg RD (1990) Hemorrhagic disorders I. Protein interactions in the clotting Mechanism in Hematology. (Cuarta Edición. Cambridge, MIT Press. Pág. 441-443

tromboplastina(TPT), INR(cociente normalizado internacional mide el tiempo que toma su sangre en coagularse) como expresión del resultado, los exámenes se medirán cada 8 horas.

2.4.7 Complicaciones

Un coágulo de sangre se puede desprender de la pierna y viajar a los pulmones (émbolo pulmonar) o a cualquier otra parte en el cuerpo y es potencialmente mortal. El tratamiento rápido de la trombosis venosa profunda ayuda a prevenir este problema. El síndrome posflebítico se refiere a la hinchazón (edema) prolongada en la pierna que tenía la trombosis venosa profunda. También se pueden presentar cambios en el color de la piel y dolor. Estos síntomas se pueden notar de inmediato o pueden no presentarse durante uno o varios años después. Este problema se denomina síndrome protrombóticos.

2.4.8 Prevención

Los médicos pueden prescribir anticoagulantes para ayudar a prevenir la trombosis venosa profunda en personas de alto riesgo o personas que se van a someter a una cirugía de alto riesgo. La decisión para aplicar tratamiento anticoagulante a largo plazo o de por vida, es decir, más allá del periodo de mayor riesgo, depende de la presentación clínica más que de las anormalidades protrombóticas. Antes de prescribir el tratamiento anticoagulante a largo plazo, los clínicos tendrán presente el riesgo anual acumulado de hemorragia grave que es de 1 a 2 por ciento. Los pacientes con un antecedente de trombosis venosa no deben de utilizar fármacos que contengan estrógenos, es decir, están contraindicados la hormonoterapia y para la anticoncepción son preferible los métodos mecánicos⁵

⁵ Tinsley T.R. Harrison, Dennis L. Kasper. M.D.(2005). Principios de la Medicina Interna. Tomo I. 17ª Edición pág. 731-734.

2.5 Tromboembolismo Pulmonar

El Tromboembolismo pulmonar es una situación clínico- patológica desencadenada por la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado in situ o de otro material procedente del sistema venoso. De ello resulta un defecto de oxígeno en los pulmones. Es una de las principales emergencias médicas. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal; el diagnóstico no es fácil, pues a menudo existen pocos signos que puedan orientar al médico. Más del 70% de los pacientes con Tromboembolismo Pulmonar presentan trombosis venosa profunda, aunque los trombos no sean detectables clínicamente. Por otra parte, aproximadamente el 50% de pacientes con Trombosis Venosa Profunda desarrollan Tromboembolismo Pulmonar, con gran frecuencia asintomáticos.

2.5.1 Etiología y Epidemiología

La tromboembolia casi nunca se origina en la circulación pulmonar, llega allí por vía venosa. Por tanto, la tromboembolia pulmonar es una consecuencia secundaria de otra enfermedad, es decir, trombosis venosa. Más de 95% de casos de tromboembolia pulmonar se origina de trombos de las venas profundas de los miembros inferiores: las venas poplíteas, femorales e iliacas. La trombosis venosa por debajo de las venas poplíteas, o que se produce en las venas superficiales de los miembros inferiores, es frecuente en la clínica, pero no es un factor de riesgo de embolia pulmonar.

Los trombos en estos sitios pocas veces migran a la circulación pulmonar sin antes extenderse por encima de las rodillas, como menos de 20% de los trombos de las pantorrillas se extienden a las venas poplíteas, las trombosis aisladas de pantorrillas solo se observan con pruebas seriadas para excluir la extensión al sistema profundo y no se requiere siempre anticoagulación. En ocasiones, se producen trombosis venosa de los miembros superiores, o en el lado derecho del corazón; esto sucede en presencia de catéteres intravenosos o catéter cardiacos para marcapasos. Por tanto, los factores de riesgo de tromboembolia pulmonar son factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa en las venas profundas de los miembros inferiores (trombosis venosa profunda).

El factor de riesgo en los pacientes hospitalizados es la estasis por inmovilización, en especial en aquellos sujetos a procedimientos quirúrgicos. La incidencia de trombosis venosa

de las pantorrillas en pacientes que no reciben profilaxis con heparina después de un reemplazo total de rodillas, llegan a niveles tan alto, como 84%; es superior a 50% después de cirugía de cadera o prostatectomía. El riesgo de tromboembolia pulmonar mortal en estos pacientes, pueden ser tan alto como en 5%. Por tal razón los médicos que atienden a estos pacientes deben de tener conciencia de la magnitud del riesgo e instituir una terapéutica profiláctica adecuada.

2.5.2 Fisiopatología.

Los trombos venosos están constituidos por una masa fiabile de fibrina, con muchos eritrocitos, y unos cuantos leucocitos y plaquetas entremezclados al azar. Cuando un trombo venoso se desplaza a la circulación pulmonar, causa una gama amplia de alteraciones fisiopatológicas. Las siguientes anomalías ocurren en la fisiopatología de la embolia pulmonar: la hipertensión pulmonar con insuficiencia ventricular derecha y shock, la disnea, con taquicardia e hiperventilación.

2.5.3 Signos y síntomas

Los síntomas de tromboembolismo pulmonar son fundamentalmente un comienzo súbito, dolor torácico intenso en un solo lado, con tos con o sin hemoptisis, la piel se vuelve "azulada", disnea, taquipnea, y en grados severos hipertensión, pérdida de conciencia e incluso muerte. El diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, con sospecha clínica sobre la base de dificultades en la respiración (disnea) y dolor en el tórax, con o sin radiografía de tórax anormal, puede ser confirmado con una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (gammagrafía V/Q Scan), presentando áreas de pulmón no perfundidas pero bien ventiladas.⁶

2.6 TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

La incidencia de Trombosis Venosa Profunda, Embolismo de Pulmón y muerte debida a éste puede reducirse significativamente solo mediante la adopción de medidas profilácticas. Los pacientes que fallecen debido a tromboembolismo pulmonar lo hacen en las primeras horas, por tanto, ninguna medida terapéutica puede tener un impacto comparable a la profilaxis, es

⁶ Ganong William (2001) Principios de la Patología Medica. (Décima Edición). Una Introducción a la Clínica. Primera Edición. Pág. 200-2005.

fundamental que todos los pacientes se han evaluados y estratificados de acuerdo con el riesgo de embolismo pulmonar y que se instaure el régimen profiláctico adecuado. Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de las enfermedades tromboembolicas pueden ser divididos:

➤ Los que afectan la agregación o la adhesión de las plaquetas (antiplaquetarios):

Estos fármacos, un ejemplo de anticoagulante tenemos la aspirina, impide que se formen los coágulos sanguíneos. La aspirina es un medicamento que puede salvar su vida si usted tiene problemas de corazón. No necesita receta para comprarla, pero es tan importante como cualquier otro medicamento y su médico debe saber que la toma y le dirá cómo debe hacerlo. No se la tome de otra forma excepto la que le recomiende su médico. Hay que tener en cuenta que la aspirina: Evita la coagulación de la sangre, Ha demostrado reducir el riesgo de un segundo infarto de miocardio, ictus cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, No debe tomarse junto con anticoagulantes, excepto por prescripción médica. Debe administrarse según las recomendaciones del médico, la mayoría de las veces a pequeñas dosis diarias o a días alternos.

No debe tomarla si se va a someter a una intervención quirúrgica. La Aspirina inhibe la función de las plaquetas, los nuevos compuestos antiplaquetarios incluyen las drogas que bloquean la acción de la adenosina difosfato (ADP) (clopidogrel, prasugrel) los inhibidores de la fosfodiesterasa (dipiridamol), los que bloquean los receptores plaquetarios llamadas globalmente integrinas (abciximab) y otras muchas que se han empleado experimentalmente pero que no están aún disponibles para la terapéutica.

➤ Los que impiden la formación de la fibrina (anticoagulantes): como la Warfarina y las heparinas.

➤ Los que digieren la fibrina (trombolíticos) o estimularan la lisis natural de la fibrina (estimulantes de la fibrinólisis): Los trombolíticos funcionan disolviendo rápidamente un coágulo grande, lo que ayuda a restablecer el flujo sanguíneo al corazón y a prevenir un daño al músculo cardíaco. Los trombolíticos pueden detener un ataque cardíaco que de otro modo sería mortal. El medicamento restablece parte del flujo sanguíneo de los pacientes. Sin embargo,

es posible que el flujo sanguíneo no sea completamente normal y aún se puede presentar una pequeña cantidad de músculo dañado.⁷

Los anticoagulantes y los antiplaquetarios se utilizan con fines eminentemente profilácticos, y aunque estos fármacos pueden prevenir el depósito de un trombo, una vez que este se ha formado solo puede limitar su extensión. Los estimulantes de la fibrinólisis también tienen un valor profiláctico potencial en los pacientes con tendencia a presentar una enfermedad oclusiva. Por el contrario, los trombolíticos no tienen utilidad profiláctica, pero, si se administran suficientemente pronto, puede facilitar la lisis de los trombos preformados. El tratamiento de la trombosis venosa profunda se inicia con heparina no fraccionada o de Heparina de Bajo Peso Molecular durante los primeros 5 a 7 días, con sobreposición con warfarina. Una vez que los efectos terapéuticos se han establecidos, la terapéutica con warfarina se continúa con un mínimo de 3 a 6 meses. En los pacientes con enfermedad recurrente o identificable, los factores de riesgo no reversibles pueden tratarse indefinidamente. Los trombos pequeños confinados a las venas de las piernas pueden manejarse sin anticoagulante si se documenta que los trombos no se han extendidos. La warfarina cruza fácilmente la placenta. Puede causar hemorragia en cualquier momento durante el embarazo, así como defectos del desarrollo cuando se administra durante el primer trimestre. Por tanto, la enfermedad tromboembolia venosa en embarazadas generalmente se trata con heparina, administrada mediante inyección subcutánea.

El tratamiento habitual de la Trombosis Venosa Profunda consiste en un esquema inicial de Heparinas de Bajo Peso Molecular, que se administra una o dos veces al día por medio de inyección subcutánea, la Heparina no fraccionada administrada por vía intravenosa es una alternativa a la de heparina de bajo peso molecular, en caso en que unos pacientes presentes primer episodio de Trombosis Venosa Profunda y que requiera de dosis altas, la desventaja de utilizar este de tipo Heparina es la necesidad de infusión intravenosa continua y la necesidad de laboratorio frecuente, así como los ajustes en las dosis. En cambio se puede administrar heparina de bajo peso molecular en dosis constante ajustadas únicamente para el peso corporal y además la mayoría de los pacientes que son tratados en estas heparinas pueden administrarle en su hogar por completo o después de una breve hospitalización.

⁷ Luis Goodman y Gilman Alfred. (2005). Las Bases de la Farmacología de la Terapéutica. Séptima Edición.

2.6.1 Heparina

La heparina fue descubierta en 1916 por el estudiante Mclean mientras investigaba la naturaleza procoagulantes solubles en éter, hizo el hallazgo fortuito de un fosfolípidos anticoagulantes, el uso de heparina in vitro para evitar la coagulación de la sangre vertida llevo a su uso in vivo para tratar la trombosis venosa. La sugerencia de Best, en 1948, de que los inhibidores endógenos que mantienen la fluidez de la sangre podrían tener utilidad clínica presagio la posibilidad del tratamiento con dosis pequeñas de heparina; la eficacia de este procedimiento no se demostró hasta más de 20 años después.

• Química y origen:

La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacaridos aniónicos de cadena recta, llamada glucosaminoglicanos, cuyo peso molecular promedio es de 15.000 daltons. Menos del 1% de los glucosaminoglicanos nativos obtenidos por hidrólisis alcalina de un núcleo proteico conjugado de unión covalente es heparina. La heparina comercial consiste en polímeros de dos unidades repetidas de disacáridos: ácido D-glucosamina-L-idurónico y ácido D-glucosamina-D-glucurónico. En la estructura que aparece a continuación, la unidad superior de disacáridos se compone de un ácido idurónico y de un resto de glucosamina, y la unidad inferior contiene restos de ácido glucurónico y glucosamina. (Anexo 2)

La heparina no posee un peso molecular fijo, se haya formada por múltiples cadenas de pesos moleculares variables lo que le otorga una gran heterogenidad. Pero todas las cadenas están integradas por la combinación de dos azúcares: el ácido urónico y la glucosamina. La gran mayoría de cadenas poseen más de 18 azúcares. A pH fisiológico es un compuesto aniónico, con cargas negativas en los grupos carboxílicos y grupos sulfatos. Por ello se fija de forma inespecífica a numerosos compuestos biológicos y proteínas plasmáticas, otorgándole actividades farmacológicas sobre otros sistemas distintos de la coagulación sanguínea (metabolismo lipídico, crecimiento celular, fibrinólisis, inflamación)

La heparina es muy ácida por su contenido de grupos sulfatos y ácido carboxílico de unión covalente. Sulfamidas y sulfatos esterés se forman en las posiciones 2 y 6, respectivamente, de la glucosamina y un sulfato ester se encuentra también en el grupo 2-OH del ácido idurónico. En comparación con la heparina estándar, las fracciones heparínicas de bajo peso

molecular ejercen un mayor efecto inhibitorio sobre la actividad del factor Xa en relación con su capacidad de prolongar el tiempo parcial de tromboplastina.⁸

2.6.2 La heparina de bajo peso molecular

Tiene una mayor eficacia o en un menor grado de hemorragia para cualquiera de las fracciones de bajo peso molecular requiere aún la realización de ensayos clínicos. La heparina comercial se prepara con pulmón de bovino y mucosa intestinal porcina, pero también puede obtenerse de ovejas y ballenas. Aunque la heparina de mucosa porcina es más potente en su actividad antifactor Xa y su actividad lipolitica plasmática que la del pulmón bovino. Todas las heparinas son biológicamente equivalentes. Sin embargo, la frecuencia de trombocitopenia es menor con la heparina de mucosa porcina.

• Propiedades farmacológicas

Cuando se inyecta por vía intravenosa, la heparina tiene dos efectos farmacológicos principales: deterioro de la coagulación sanguínea y reducción de la concentración plasmática de triglicéridos.

• Factores de Riesgo Predisponentes

El cociente normalizado internacional se creó para normalizar el informe de los resultados de las pruebas del tiempo de protrombina (TP). Era necesaria una normalización ya que la gran variedad de tromboplastinas utilizadas como reactivo en las pruebas protombina, presentan diferentes capacidades de respuesta frente a los efectos anticoagulantes, es por ello que a los pacientes que se les administra este tipo de tratamientos se les realiza exámenes de estos tipos para evitar una inadecuada heparinización, con forme a sus dosis administradas.

Resulta importante una comprensión del Cociente Normalizado Internacional (CNI)- el cual se desarrolló para normalizar el informe del tiempo de protrombina (TP) y proveer una consistente regulación de la anticoagulación-. El rango de tratamiento recomendado para el CNI (el cual se calcula a partir del TP del paciente, un TP medio de control, y del índice de sensibilidad internacional), para el tratamiento anticoagulante oral de la mayoría de los

⁸Vademécum. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Heparina. 2010.
Disponibile en: <http://www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultada> 02/08/2010.

estados patológicos es de 2,0 hasta 3,0. La inadecuada heparinización durante el primer día de tratamiento es una causa común de la progresión de enfermedades tromboembólicas venosas y del fracaso del tratamiento.

• **Acción sobre la coagulación sanguínea y la antitrombina III**

El efecto anticoagulante de la heparina es esencialmente inmediato y se produce in vitro e in vivo. La heparina actúa indirectamente por medio de un cofactor plasmático. El cofactor de la heparina, o antitrombina III, es una alfa globulina y un inhibidor de la proteasa que neutraliza varios factores coagulantes activados: XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa y XIIIa. Aunque se creía que la antitrombina III era la única macromolécula capaz de inactivar la trombina, se sabe ahora que otras proteínas plasmáticas poseen esta actividad. La antitrombina III y el recientemente descrito cofactor de heparina II forman complejos irreversibles con la trombina, y en secuencia ambas proteínas son inactivadas.

La heparina acelera marcadamente la velocidad, pero no el grado de reacción. Bajas concentraciones de heparina aumentan la actividad de la antitrombina III, particularmente contra el factor Xa y la trombina; esta es la base de la administración de dosis bajas de heparina como régimen terapéutico. Los pacientes que reciben tratamiento intermitente o continuo con heparina sufren reducción progresiva de la actividad de antitrombina III hasta valores aproximados de un tercio de lo normal. De este modo, una reducción inducida por la heparina de la actividad de la antitrombina III puede aumentar paradójicamente la tendencia trombótica en el hombre.

• **Absorción, Destino y Excreción:**

La administración de grandes dosis de heparina se logra mediante la inyección por vía intravenosa continua o intermitente. La actividad anticoagulante de la heparina desaparece de la sangre por aparente cinética de primer orden, pero la vida media depende de la dosis. Cuando 100, 400, u 800 unidades/kg de heparina se inyectan por vía intravenosa, la vida media aproximada de la actividad anticoagulante es de 1, 2.5, y 5 horas, respectivamente, curiosamente, las concentraciones basales de heparina pueden no alcanzarse incluso después

de 48 horas de infusión continua debido a la cinética dependiente de la dosis y a la captación por el sistema reticuloendotelial.⁹

La heparina es metabolizada en el hígado por una enzima llamada heparinas, los productos metabólicos inactivados se excretan por la orina, la heparina en si aparece en la orina sólo después de la administración por vía intravenosa de grandes dosis. En los pacientes con insuficiencia renal o cirrosis hepática, la vida media de la actividad anticoagulante de la heparina es mucho más larga que en los sujetos normales. Los pacientes con embolia pulmonar requieren dosis mayores de heparina por el aclaramiento más rápido de la droga.

• **Vía de administración y dosis.**

Como ya hemos mencionado, la heparina se debe administrarse por vía parenteral. La coagulación Sanguínea in vitro se impide fácilmente con una concentración de 1 unidad/ml de sangre entera. Un bolo de 10.000 unidades de heparina administrado por vía intravenosa a un paciente que pesa 70 kg produce una concentración plasmática inicial de heparina de unas 3 unidades /ml, y la actividad anticoagulante desaparece con una vida media de 1.5 horas. El tratamiento intravenoso intermitente se realiza mejor por medio de una aguja de punta de goma en posición (o sello de heparina); se administra una dosis inicial de 10.000 unidades, seguida de dosis de 5.000 a 10.000 unidades cada 4 a 6 horas.

La cantidad y frecuencia de las dosis de mantenimiento dependen del peso de las paciente y especialmente de la respuesta a las dosis previas del anticoagulante. Esta respuesta debe medirse una hora antes de la dosis siguiente. A la administración de dosis bajas de heparina en el preoperatorio para la profilaxis primaria de la trombosis venosa profunda comienza dos horas antes de la intervención quirúrgica con 5000 unidades de heparina administrada por vía subcutánea; esta dosis se repite cada 8 a 12 horas durante 7 días o hasta que el paciente sea dado de alta. Sin embargo, todos los pacientes deben ser evaluados antes del tratamiento para garantizar su adecuada respuesta hemostática.

⁹ Gerald M. Doherty, Jennifer K. Lowney, John E. Mason, y Scott I. Reznik (2005). Washington Cirugía, School of Medicine. Edición Original. Capítulos 5, 17 al 25.

La dosis reducida de heparina se recomienda en el caso de paciente sometido a intervenciones quirúrgicas mayores o internados durante un periodo prolongado que se encuentran en situación de riesgo de tromboembolias (por ejemplo, aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, obesidad, antecedentes de tromboembolismo o con estasis venosa crónica de las extremidades inferiores) se ha recomendado la administración de dosis ultra reducida de heparina (1 unidad/kg/ hora) por infusión intravenosa continua durante tres a cinco días durante una intervención quirúrgica mayor y después de ella; esta medida tiene como objetivo disminuir la incidencia de trombosis venosa profunda postoperatorias y evitar problemas de hemorragia , anafilaxias, trastornos en la curación de las heridas.

La eficacia de esta terapéutica con dosis ultra reducidas es comparable a la del tratamiento con dosis bajas. La infusión intravenosa continua se inicia con una dosis de carga de 5.000 a 10.000 unidades de heparina inyectada directamente en los tubos de la infusión. Una bomba de difusión constante o una bomba de jeringa mecánica controlan la velocidad de flujo y el volumen de líquido.

• **Contraindicaciones**

La heparinoterapia está contraindicada en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol hipersensibles a la droga, con hemorragia activa o con hemofilia, purpura, trombocitopenia, hemorragia intracraneal, endocarditis bacteriana, tuberculosis activa, mayor permeabilidad capilar, lesiones ulcerosas del tracto gastrointestinal, hipertensión severa, amenaza de aborto o carcinoma visceral.

Se debe comprender la diferencia entre los dos tipos de heparina como es la Heparina no fraccionada y bajo heparina de peso molecular (BPM), al igual clasificar los tipo de heparinas que existen, entre la heparina no fraccionada tenemos la Heparina Sódica, y en las Heparinas de Bajo Peso Molecular tenemos la Exanoparina, Bemiparina y Dalteparina.¹⁰

¹⁰ Vademécum. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Heparina. 2010.

➤ **Clasificación de Heparinas de Bajo Peso Molecular.**

a. Bemiparina

• **Indicaciones y Posología**

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general con riesgo moderado o a cirugía ortopédica de alto riesgo. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis y en pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, sin riesgo hemorrágico conocido. Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Cirugía general (riesgo moderado de tromboembolismo venoso): El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (SC), 2 horas antes de la misma. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa SC, cada 24 horas.

Cirugía ortopédica (alto riesgo de tromboembolismo venoso): El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa SC, 2 horas antes de la intervención. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa SC, cada 24 horas. En pacientes no quirúrgicos: cuando el riesgo es bajo-moderado, la posología será de 2.500 UI una vez al día en inyección SC y cuando el riesgo es alto, 3.500 UI una vez al día en inyección subcutánea.

El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis: en los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la misma. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a emplear será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a emplear será de 3.500 UI.

Técnica de la inyección: la inyección debe ser realizada en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, alternativamente en el lado derecho e izquierdo. La aguja debe ser introducida de forma completa, perpendicularmente y no tangencial.

• **Contraindicaciones y Precauciones**

Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia, salvo en caso de coagulación intravascular diseminada, no atribuible a una heparina. Hipersensibilidad a Bemiparina sódica. Trombopenia en pacientes que presenten un test de agregación positivo in vitro en presencia de Bemiparina sódica. Endocarditis bacteriana aguda. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (p. ej., ulcus gastroduodenal, colitis ulcerosa). Accidentes vasculares cerebrales (salvo en el caso de embolia sistémica). Embarazo y lactancia No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de la Bemiparina en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

La Bemiparina no se debe administrar por vía intramuscular. Se impone una cierta prudencia en los casos de insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de ulcus gastroduodenal o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, en caso de enfermedad vascular de coroides y retina o anestesia espinal o epidural. Con las heparinas de bajo peso molecular, también existe la posibilidad de una trombopenia inducida por heparina, a veces de pronóstico grave. Por ello, se recomienda un control regular del recuento plaquetas durante el tratamiento con Bemiparina.

• **Interacciones**

No se aconseja la asociación con: ácido acetilsalicílico y otros salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y ticlopidina. Todos estos medicamentos aumentan el riesgo hemorrágico ya que inhiben las funciones plaquetarias. Se deberá emplear con precaución cuando se utilice en asociación con anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K), glucocorticoides por vía general y dextrano.

• **Reacciones Adversas**

Manifestaciones hemorrágicas, pequeños hematomas en el punto de inyección, raramente manifestaciones alérgicas cutáneas o generales y riesgo de trombopenia en casos excepcionales. El signo clínico mayor de sobredosificación es la hemorragia. El efecto anticoagulante inducido por la Bemiparina sódica se neutraliza completamente con la protamina, lográndose una neutralización de la actividad anti-Xa de sólo un 25%. Se administrará 1 mg de protamina para neutralizar el efecto de 100 UI. Las hemorragias menores raras veces requieren tratamiento específico. Debe considerarse el uso de protamina únicamente en los casos graves.

- **Presentación:** Solución inyectable. Dosis 2.500 UI/0,2 ml- Solución inyectable. 3.500 UI/0,2 ml. No existen publicaciones internacionales sobre las propiedades farmacológicas y clínicas de la Bemiparina. La única información disponible es la facilitada por el fabricante.¹¹

b. Enoxaparina.

Se caracteriza por un peso molecular medio de 4.500 daltons (3.500-5.500). La distribución del peso molecular es la siguiente: fracciones <2.000: <20%, fracciones de 2.000 a 8.000: >68% y fracciones >8.000: <15%. Posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una débil actividad anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg). La relación entre estas dos actividades es de 3,6, aproximadamente.

- **Propiedades Farmacodinámicas:** A las posologías utilizadas para la profilaxis del tromboembolismo, la enoxaparina no influye negativamente de forma significativa sobre los tests globales de coagulación. No modifica la agregación plaquetaria ni la fijación del fibrinógeno sobre las plaquetas.
- **Biodisponibilidad:** tras la inyección por vía subcutánea, la absorción del producto es rápida y completa, directamente proporcional a la dosis administrada en el intervalo 20-80 mg (2.000-8.000 UI), lo que indica que la absorción de la enoxaparina es lineal, la biodisponibilidad, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100%.

¹¹ Vademécum. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Heparina. 2010. Disponible en: <http://www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultada> 02/08/2010.

• **Absorción:** la actividad anti-Xa plasmática máxima se observa 3 a 4 horas después de la inyección subcutánea y alcanza 0,18, 0,43 y 1,01 UI anti-Xa/ml, tras la administración subcutánea de dosis de 20 mg (2.000 UI), 40 mg (4.000 UI) y 1 mg/kg (100 UI/kg), respectivamente. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente 4 horas después de la administración de 40 mg (4.000 UI), mientras que no se detecta con un nivel de dosis de 20 mg (2.000 UI), utilizando el método amidolítico convencional. Tras la administración de 1 mg/kg (100 UI/kg), el máximo de actividad anti-IIa en plasma es de 0,11 anti-IIa/ml.

• **Eliminación:**

La semivida de eliminación de la actividad anti-Xa es aproximadamente de 4 horas. La actividad anti-Xa está presente en el plasma durante 16-24 horas después de la administración subcutánea de 40 mg (4.000 UI) de enoxaparina. Con dosis de 1 mg/kg (100 UI/kg) 2 veces al día, el estado estacionario de $C_{máx}$ de actividad anti-Xa se alcanza entre el 2º y el 6º día del tratamiento.

• **Biotransformación:** el hígado es probablemente el lugar principal de biotransformación. La enoxaparina se metaboliza por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo, consecuentemente con potencia biológica muy reducida. Excreción: en voluntarios varones sanos, con dosis única de enoxaparina de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI), por vía subcutánea, la excreción urinaria basada en actividad anti-Xa es del 7,4% y 9,3%, respectivamente, de la dosis administrada. La eliminación de la enoxaparina y sus metabolitos sucede por las vías renal y biliar.

Ancianos: la vida media de eliminación de actividad anti-Xa se prolonga ligeramente, hasta las 6 ó 7 horas. Ello no requiere un ajuste de dosis o de frecuencia de inyección. Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.), la vida media de eliminación aparente de la actividad anti-Xa se prolonga en una hora, tras la administración única subcutánea de una dosis profiláctica de 40 mg (4.000 UI). Ello no requiere un ajuste de dosis o de frecuencia de inyección.

Hemodiálisis: la velocidad de eliminación permanece inalterada en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. En los estudios clínicos realizados, los niveles de

actividad anti-Xa oscilaron entre 0,25 y 1 UI/ml, en los pacientes en los que las pautas de tratamiento recomendadas fueron eficaces y seguras.

• **Indicaciones y Posología**

Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado. enoxaparina 20 mg (2.000 UI jeringas y ampollas) y enoxaparina 40 mg (4.000 UI jeringas y ampollas). Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. enoxaparina 60 mg (6.000 UI), enoxaparina 80 mg (8.000 UI) y enoxaparina 100 mg (10.000 UI), enoxaparina 20 mg (2.000 UI) ampollas y enoxaparina 40 mg (4.000 UI) ampollas. Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar).

- **Advertencia:** Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.¹²

c. **Dalteparina**

• **Composición:**

Jeringa desechable 2.500 U.I.: de 0.2 ml, Jeringa desechable 5.000 U.I.: Cada jeringa desechable de 0.2 ml contiene, 5.000 U.I. (anti-Xa). Jeringa desechable 7.500 U.I.: Cada jeringa desechable de 0.3 ml, 7.500 U.I. (anti-Xa). Jeringa desechable 10.000 U.I. / 1 ml: Cada jeringa desechable de 1 ml contiene, 10.000 U.I. (anti-Xa). Ampolla 10.000 U.I./1 ml: Cada ampolla de 1 ml ,10.000 U.I. (anti-Xa). Jeringa desechable 12.500 U.I.: Cada jeringa desechable de 0.5 ml, 12.500 U.I. (anti-Xa). La potencia está descrita en Unidades Internacionales (U.I.) Anti-Xa del Primer Estándar Internacional para Heparina de Bajo Peso Molecular.

¹² Vademécum. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Heparina. 2010
Disponibile en: [http:// www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultado.02/08/2010](http://www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultado.02/08/2010)

• **Indicaciones:**

Está indicado para la enfermedad de trombosis venosa profunda (TVP) que puede conducir a embolismo pulmonar (EP): En pacientes sometidos a cirugía de cadera. En pacientes sometidos a cirugía abdominal que estén en riesgo de complicaciones tromboembólicas.

- **Posología:** Trombopprofilaxis durante la cirugía: Cirugía general con riesgo asociado de complicación tromboembólica: 2.500 UI se administran subcutáneamente 1-2 horas antes de la operación y después 2.500UI subcutánea cada mañana hasta que el paciente se movilice, en general 5-7 días o más. Cirugía general asociada con otros factores de riesgo y cirugía electiva de cadera: 5.000 UI se administran por vía Subcutánea la noche antes de la operación y 5.000 UI.

• **Prevención de la coagulación durante la hemodiálisis y hemofiltración:**

Falla renal crónica, pacientes sin riesgo de sangramiento: Hemodiálisis y hemofiltración por un máximo de 4 horas: Dosis como se indica más abajo o sólo 1 inyección I.V. de 5.000 UI. Hemodiálisis o hemofiltración por más de 4 horas: Inyección I.V. de 30-40 UI/kg de peso corporal seguida por una infusión intravenosa de 10-15 UI/kg de peso corporal/hora. Pacientes que sufren hemodiálisis crónica con dalteparina normalmente requieren de sólo unos ajustes de dosis y por lo tanto sólo unos pocos chequeos de los niveles anti-Xa. Falla renal, pacientes con alto riesgo de sangramiento: Inyección I.V. de 5-10 UI/kg de peso corporal seguido por una infusión I.V. de 4-5 UI/kg de peso corporal/hora. Los pacientes que sufren hemodiálisis aguda tienen un intervalo terapéutico más estrecho y debieran ser sometidos a un control de monitoreo de los niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos debieran fluctuar dentro del rango de 0.2-0.4 UI anti-Xa/ml.

- **Presentaciones:** Genérico Dalteparina y comercial Fragmin 2.500 U.I./0.2 ml: Envases conteniendo 1 y 10 jeringas desechables. Fragmin 5.000 U.I./0.2 ml: Envases conteniendo 1 y 10 jeringas desechables. Fragmin 7.500 U.I./0.3 ml: Envases conteniendo 1 y 10 jeringas desechables. Fragmin 10.000 U.I./1 ml: Envases conteniendo 10 ampollas. Envases conteniendo 1 y 10 jeringas desechables. Fragmin 10.000 U.I./4 ml: Envase conteniendo 1 frasco-ampolla. Fragmin 12.500 U.I.: Envase conteniendo 5 jeringas desechables de 0.5 ml.

Fragmin 15.000 U.I.: Envase conteniendo 5 jeringas desechables de 0.6 ml. Fragmin 18.000 U.I.: Envase conteniendo 5 jeringas desechables 0.72 ml.

2.6.3 Heparina no fraccionada

Es una sustancia natural, presente en todos los vertebrados. Hallándose particularmente en el hígado, el pulmón y en el intestino de los mamíferos. No existe heparina circulante en condiciones normales y su equivalente sería el sulfato de heparan (un heparinoide) que se hallaría en el endotelio, en contacto con la sangre y contribuiría a la no trombogenicidad del endotelio. Hay que señalar que la heparina no es inmunógena, no provoca la aparición de anticuerpos, cualquiera que sea el origen animal del que proceda. La heparina no posee un peso molecular fijo, se haya formada por múltiples cadenas de pesos moleculares variables lo que le otorga una gran heterogeneidad. Pero todas las cadenas están integradas por la combinación de dos azúcares: el ácido urónico y la glucosamina. A pH fisiológico es un compuesto aniónico, con cargas negativas en los grupos carboxílicos y grupos sulfatos. Por ello se fija de forma inespecífica a numerosos compuestos biológicos y proteínas plasmáticas, otorgándole actividades farmacológicas sobre otros sistemas distintos de la coagulación sanguínea (metabolismo lipídico, crecimiento celular, fibrinólisis, inflamación)

• Mecanismo de acción de heparina no fraccionada.

Las heparinas actúan potenciando el efecto de la Antitrombina III un anticoagulante natural que poseemos y que tiene la capacidad de neutralizar algunos de los factores activados de la coagulación, fundamentalmente la trombina o factor II, el factor X activado, pero también neutraliza al factor IX activado y el factor XI activado. En cambio no neutraliza VII activado. Esta neutralización se realiza por bloqueo del centro activo, es una unión que se realiza con lentitud, pero la velocidad de esta reacción puede acelerarse por cambios alostéricos (de estructura) de la Antitrombina III, como los que se producen al unirse esta proteína con la heparina, sobre todo con el fragmento pentasacárido de la heparina.

➤ Clasificación de la Heparina no fraccionada

Actualmente se dispone de dos tipos de heparina no fraccionadas las cuales son: la heparina sódica y Cálctica para administración intravenosa. Dado que varían los métodos utilizados para la preparación de las distintas heparinas, se ha hecho difícil hallar un consenso sobre la

unidad internacional a elegir. Ya que todas poseen actividad antiXa se ha escogido esta propiedad para definir las unidades, pero este término se halla sujeto a variaciones por el método usado en la determinación del factor Xa.

a. Heparina Sódica: Es un glucosaminoglucano que se encuentra en los gránulos de los mastocitos y que posee propiedades anticoagulantes. Fue aislado inicialmente en 1916 por Mclean a partir del hígado de un perro. Actualmente la heparina es obtenida del pulmón de buey y de la mucosa intestinal del cerdo. Su acción depende de la proteasa plasmática antitrombina III que es el cofactor de la heparina.

• **Farmacocinética**

La heparina no se absorbe por vía digestiva por lo que su administración es por vía parenteral. Por vía intravenosa la vida media de la heparina sódica es de 90 minutos y depende de factores tanto farmacológicos como clínicos. Se absorbe en mayor cantidad por el endotelio vascular, acción que tiene importancia en el tratamiento de la trombosis. Es eliminada por el sistema retículo endotelial y en menor proporción es excretada por vía renal.

• **Farmacodinamia**

Los efectos de la heparina se producen al actuar como cofactor de la antitrombina III, la antitrombina III inhibe los siguientes factores de la coagulación: protrombina, Xa, IXa, XIa, XIIa y calicreína; además previene la conversión de fibrinógeno a fibrina, la administración de heparina acelera 1000 veces la acción de la antitrombina III. La heparina se une con la antitrombina III provocándole un cambio conformacional, con lo que la enzima expone su parte activa y pueda interactuar más rápido con los factores de la coagulación. Una vez que la antitrombina actúa sobre los factores de la coagulación es liberada la molécula de heparina que está lista para actuar con otra antitrombina.

• **Indicaciones.**

Su utilización está dirigida hacia patologías donde se necesite anticoagulación. El control del nivel óptimo de anticoagulación se lo realiza mediante el tiempo parcial de tromboplastina, que en la mayoría de patologías se lo trata de mantener entre 1,5 a 2,5 veces de su valor basal. La monitorización se le debe realizar a diario.

- **Situaciones Especiales**

La heparina no atraviesa la placenta y no es excretada por la leche materna en el embarazo.

- **Contraindicaciones**

La heparina se contraindica en pacientes con hemorragia o con riesgo de hemorragia, en trombocitopenia, úlceras pépticas, desórdenes cerebrovasculares, endocarditis bacteriana, hipotensión severa y várices esofágicas.

- **Efectos Secundarios**

Efectos locales: prurito, hematoma en el sitio de inyección subcutánea, efectos hematológicos: hemorragias, trombocitopenia, reacciones de hipersensibilidad: urticaria, rinitis, efectos hepáticos: aumento de enzimas hepáticas, efectos músculo esqueléticos: osteoporosis (raro).

- **Precauciones**

Se debe tener precaución al administrar heparina con agentes antiagregantes plaquetarios. Se debe controlar la coagulación sanguínea con valoración del Tiempo Parcial de Tromboplastina (TTP), especialmente si se están utilizando concomitantemente anticoagulantes orales. Se debe evitar la administración intramuscular porque puede producir un hematoma en el sitio de inyección.

- **Interacciones**

La asociación de heparina con antiagregantes plaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia. La dihidroergotamina potencia los efectos de la heparina contribuyendo a la inhibición de los factores de la coagulación antes mencionados por lo que su asociación puede ser beneficiosa en la prevención de trombos venosos profundos. Los digitálicos, la nicotina y las tetraciclinas antagonizan los efectos anticoagulantes de la heparina.

- **Sobredosis, Toxicidad y Tratamiento**

La sobredosis se manifiesta con hemorragias. En casos de dosis excesivas de heparina se puede administrar protamina, la cual forma un complejo con la heparina con una vida media de dos horas. No se han reportado casos de toxicidad por heparina.

- **Posología**

La heparina sódica no es efectiva por vía oral, por lo que su administración debe realizarse por una inyección intravenosa, la dosis de heparina sódica debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de tiempos de coagulación del paciente.

- **Dosis:** Dosis inicial 5000 unidades por vía intravenosa. Seguido por 10 000 a 20 000 unidades de una solución concentrada.

- **Farmacocinética**

La heparina no se absorbe por vía digestiva por lo que su administración es por vía parenteral. Por vía intravenosa la vida media de la heparina sódica es de 90 minutos y depende de factores tanto farmacológicos como clínicos. Se absorbe en mayor cantidad por el endotelio vascular, acción que tiene importancia en el tratamiento de la trombosis. No atraviesa la membrana placentaria y no es excretada por la leche materna. Es eliminada por el sistema retículo endotelial y en menor proporción es excretada por vía renal.

b. Heparina Cálcica.

- **Indicaciones:** Tratamiento profiláctico y curativo de accidentes tromboembólicos.
- **Presentación:** Ampolleta con 0,2 mL conteniendo 5 000 unidades, en cajas de 4 ampolletas. Ampolleta con 0,3 mL conteniendo 7,500 unidades en cajas de 4 ampolletas. Ampolletas con 0,7 mL conteniendo 17,500 unidades en cajas de 2 ampolletas. Ampolleta con 1 mL conteniendo 25,000 unidades en cajas de 2 ampolletas.
- **Forma farmacéutica:** Inyección subcutánea.
- **Composición:** Cada mL contiene 25,000 UI de heparina cálcica, obtenida de mucosa intestinal de cerdo. Contiene alcohol bencílico al 0,9 % como preservativo.
- **Posología:** Las dos principales sales de heparina para administración parenteral son la sódica y la cálcica y las mismas se consideran igualmente efectivas. Las vías de administración comprenden: inyección intravenosa, infusión intravenosa continua e inyección subcutánea.¹³

¹³ Vademécum. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Heparina. 2010
Disponibile en: [http:// www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultado.02/08/2010](http://www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultado.02/08/2010)

APARTADO III
DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos (EUM) del tipo indicación-prescripción ya que se analiza a que dosis se utilizan las heparinas según el diagnóstico del paciente y el grado de riesgo que tiene el paciente al momento de prescribirle heparina. Los datos utilizados para el estudio corresponden a los meses de marzo a septiembre 2011 y se tomaron de los expedientes clínicos del hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez lo que indica un estudio retrospectivo con un diseño de corte transversal.

3.2 Descripción del ámbito de estudio

El estudio se realizó en el hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, es un centro médico- quirúrgico y docente de referencia nacional, ubicado en el distrito V sector oriental de Managua sobre la pista suburbana, cuenta con una fuerza laboral de 807 trabajadores. Construido en el año 1974, iniciando labores un 2 de septiembre del mismo año con el nombre de hospital oriental y para una vida útil de 8 años. La extensión del terreno es de 40,055 mts², área construida es de 10 mtrs², tomando en cuenta que los servicios tales como cirugía cuenta con 18 camas en la sala de varones y 17 camas en la sala de mujeres, el servicio de ortopedia cuenta con 21 camas para varones y 13 camas en la sala de mujeres, el servicio de medicina interna cuenta con 30 camas para varones y 42 para mujeres en el servicio de unidad de cuidados intensivos cuenta con 10 camas para ambos sexos.

3.3 Universo y muestra

Para seleccionar el universo y la muestra se utilizó un método no probabilístico, seleccionados a conveniencia durante el proceso de recolección de datos en el hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en las áreas de medicina interna, unidad de cuidados intensivos, ortopedia y cirugía.

El universo del estudio está conformado por 250 casos descritos en expedientes clínicos que equivalen a 250 pacientes que ingresaron en el período de marzo a septiembre que se le administró heparina como tratamiento de elección en complicaciones tromboembólicas.

La muestra del estudio está representada por 80 casos descritos en expedientes clínicos que equivalen a 80 pacientes entre las edades de 30 a 70 años derivados de los 250 pacientes

que ingresaron en el período de marzo a septiembre 2011 a los cuales se le administro heparina en el tratamiento profiláctico de trombosis venosa profunda.

3.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes de 30 a 70 años, ambos géneros,

Pertenecientes a las especialidades de unidad de cuidados intensivos, medicina interna, ortopedia y cirugía.

Con diagnóstico de trombosis venosa profunda.

Criterios de exclusión

Pacientes que no presentan trombosis venosa profunda como primer diagnóstico.

Pacientes que pertenecen a las especialidades de ginecología, obstetricia, oncología, neonatos.

3.4 Variables

3.4.1 Enumeración de las variables

Variables Independientes

Edad

Sexo

Variables Dependientes

Trombosis venosa profunda.

Heparina

Dosis

Duración del tratamiento

Heparina	La heparina es un glucosaminoglucanos que se encuentra en los gránulos de los mastocitos y que posee propiedades anticoagulantes.	Heparina de Bajo Peso Molecular	Enoxaparina, Bemiparina, Dalteparina.
		Heparina no Fraccionada	Heparina sódica.
Dosis de Heparina	Cantidad de un agente terapéutico que se prescribe para conseguir una determinada acción	Heparina de Bajo Peso Molecular	2000UI 3000 UI 5000UI
		Heparina no Fraccionada	5000UI/ 10000UI

3.5 Materiales y métodos para recolectar datos.

Se utilizó como fuente de información a los expedientes clínicos los cuales se solicitaron al departamento de estadística del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Para la recopilación de los datos se diseñó como instrumento una ficha que comprende: edad sexo, Sala, control de signos vitales, estudio doppler venoso, diagnóstico, antecedentes, dosis, (anexo 3)

Otra fuente de información que se utilizó: web grafía, y libros relacionados con la investigación.

3.6 Materiales y métodos para procesar la información.

Los datos recopilados se registraron en tablas de microsoft excel que reflejan los resultados de la investigación, estos se ilustraron en gráficos de barras que permiten la comparación de los datos obtenidos.

APARTADO IV

RESULTADOS Y

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADO.

El presente estudio se realizó con una muestra de 80 casos o pacientes medicados con heparinas de bajo peso molecular y heparinas no fraccionadas en el tratamiento de trombosis venosa profunda en el hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de marzo a septiembre 2011 obteniendo los siguientes resultados:

Objetivo 1

Del 100% de los pacientes que son tratados con heparinas 59 pacientes (73.75 %) corresponden al sexo femenino y 21 pacientes (26.25%) corresponden al sexo masculino, divididos en los siguientes grupos etáreos: de 30 a 40 años 9 mujeres(11.25 %) y 4 varones (5 %); de 41 a 50 años 15 mujeres (18.75 %) y 5 varones (6.25 %); de 51 a 60 años 15 mujeres (18.75%) y 4 varones (5%); de 61 a 70 años 20 mujeres (25%) y 8 varones (10%) (anexo 4)

El número de pacientes que corresponden a las áreas del hospital seleccionadas para el estudio, es el siguiente: en la sala de medicina interna 42 (52.5%), unidad de cuidados intensivos 25(31.2%), sala de ortopedia 8 (10%) y en cirugía 5(6.3%). (anexo 5)

Objetivo 2

Los pacientes con trombosis venosa profunda aguda (TVPA) según la edad se encontró que en los grupo etarios de: 61 a 70 años hay 11 pacientes (13.75%), de 51 a 60 años 12 pacientes(15%), de 41 a 50 años 9 pacientes(11.25%) y de 30 a 40 años 4 pacientes(5%); para un total de 36 pacientes (45%).

En la trombosis venosa profunda crónica tenemos que de 61 a 70 años hay 17 pacientes (21.25%), de 51 a 60 años 7 pacientes (8.75%), de 41 a 50 años 11 pacientes (13.75%) y de 30 a 40 años 9 pacientes (11.25%); que suman un total de 44 pacientes (55%). (anexo 6)

Objetivo 3

Las heparinas más utilizadas en el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) son las heparinas de bajo peso molecular como la enoxaparina que se administró a 36 pacientes (45%) Y bemiparina que se administró a 12 pacientes (15%), la heparina no fraccionada (heparina sódica) se administró a 32 pacientes (40%). (anexo 7).

Según el diagnóstico a 7 pacientes (8.75%) con cardiopatía isquémica, 13 pacientes (16.75%) con insuficiencia renal, 15 pacientes(18.75%) con diabetes mellitus tipo 2 , 9 pacientes(11.25%) con hipertensión arterial, 4 pacientes (5%) con anemia se les administro heparina de bajo peso molecular. a 32 pacientes (40%) que presentan trombosis venosa profunda (TVP) sin asociación de otra enfermedad se le administró heparina no fraccionada (HNF). (anexo 8).

Objetivo 4

Las dosis de heparinas utilizada según diagnóstico del paciente, para trombosis venosa profunda sin asociación a otra enfermedad, oscilan de 5000 a 10000 UI vía intravenosa de heparina sódica; las dosis de heparinas de bajo peso molecular utilizadas para trombosis venosa profunda asociada a cardiopatía isquémica 5000 UI vía subcutánea; insuficiencia renal 4000 UI Vía subcutánea; diabetes mellitus tipo 2 7500 UI vía subcutánea; hipertensión arterial y anemia 6000 UI vía subcutánea. (anexo 9)

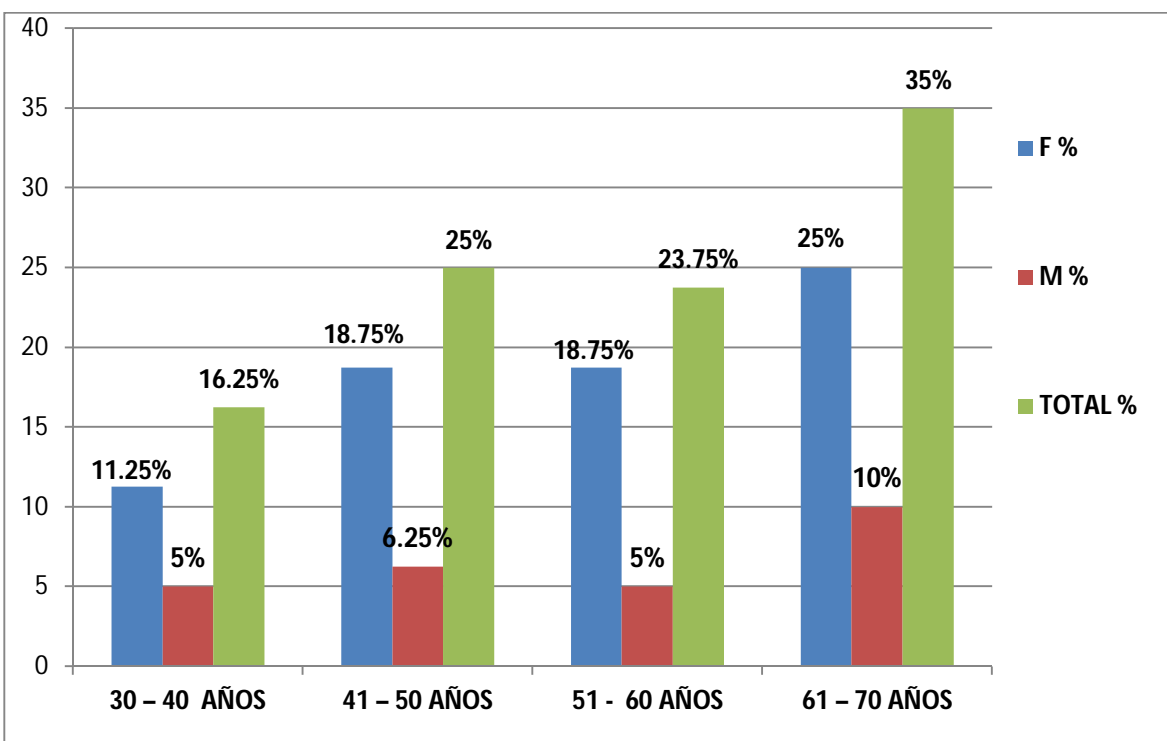
Objetivo 5

Entre los medicamentos administrados simultáneamente con las heparinas se encontró la administración con metformina, furosemida, insulina, enalapril. (anexo 10)

4.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Grupos etarios en pacientes tratados con heparinas y que presentan trombosis venosa profunda (TVP).

Gráfico 1



Fuente: Tabla 1

De acuerdo a Kamar Cotran Robbins, "Patología Humana". La trombosis venosa profunda predomina más en el género femenino debido a que su factor V se ve alterado por otras causas adquiridas y por consecuencia su sistema anatómico se vuelve vulnerable, debido a causas externas como es el uso de anticonceptivos y estado de hiperestrogénico del embarazo, la hipercoagulabilidad se debe en parte al aumento de la síntesis hepática de factores de coagulación y esto hace que haya una menor síntesis de antitrombina III.

La utilización de anticonceptivos y el tratamiento hormonal sustitutivo, se ha ligado al aumento del riesgo de la formación de los trombos venosos, los estudios realizados a mujeres que utilizan anticonceptivos se les ha encontrado un cociente de 3,0 a 5,0 para el riesgo de

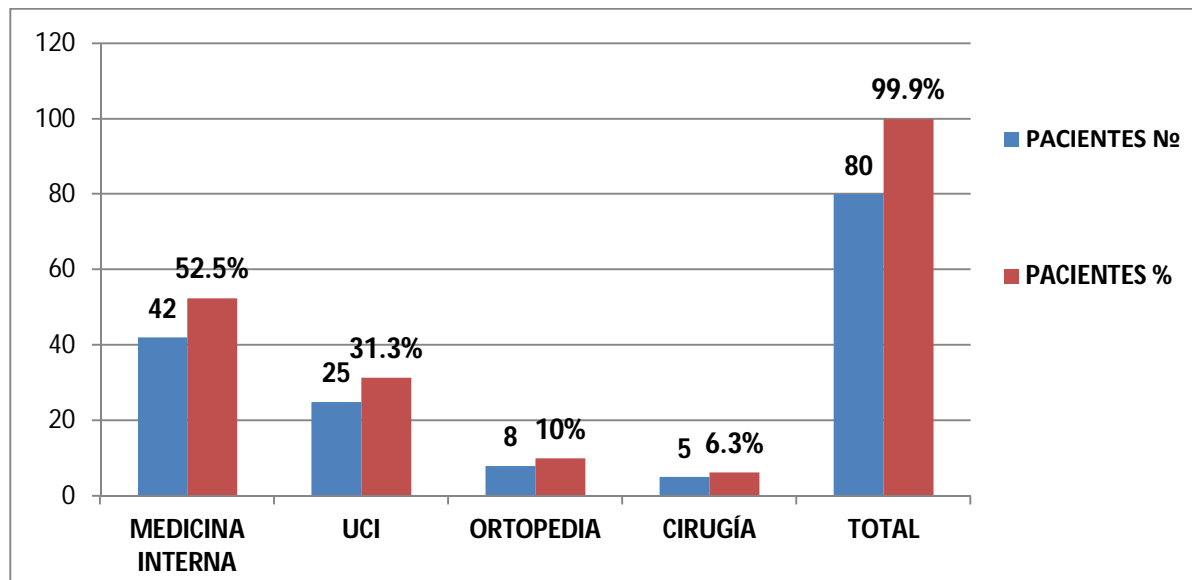
trombosis venosa profunda en comparación con las que no las toman, este riesgo se encuentra aún más en pacientes que utilizan anticonceptivos de tercera generación que contienen nuevos progestágenos, en las mujeres mayores con tratamiento hormonal sustitutivo tienen un riesgo mayor a desarrollar trombosis venosa profunda.

Entre los factores genéticos de esta enfermedad tenemos como es el factor V que son los más habituales, la alteración característica es una factor Va que no se activa por la acción de la proteína C, en consecuencia, se pierde una importante vía de contrarregulación antitrombótica. Entre el 2% y el 15% de la población de la raza blanca es portadora de una mutación del factor V (conocida como el factor de Leiden, la frecuencia es mucho más elevada en pacientes con trombosis venosa profunda. El factor V(conocida como mutación de Leiden) se debe a una mutación en la región 3' no traducida del gen de la protombina (mutación G20210A) se asocia a una elevación de las concentraciones de trombina y, por tanto una mayor tendencia de trombosis venosa profunda.

Otros estados de hipercoagulabilidad menos comunes son las deficiencias hereditarias de anticoagulantes como antitrombina III, proteína C y proteína S, los pacientes afectados presentan trombosis venosa profunda durante la adolescencia y los primeros años de la vida adulta, probablemente al ejercer efectos inhibidores sobre la antitrombina III y la trombomodulina endotelial.

Pacientes distribuidos en las diferentes áreas del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez seleccionadas para el estudio.

Gráfico 2.



Fuente: Tabla 2

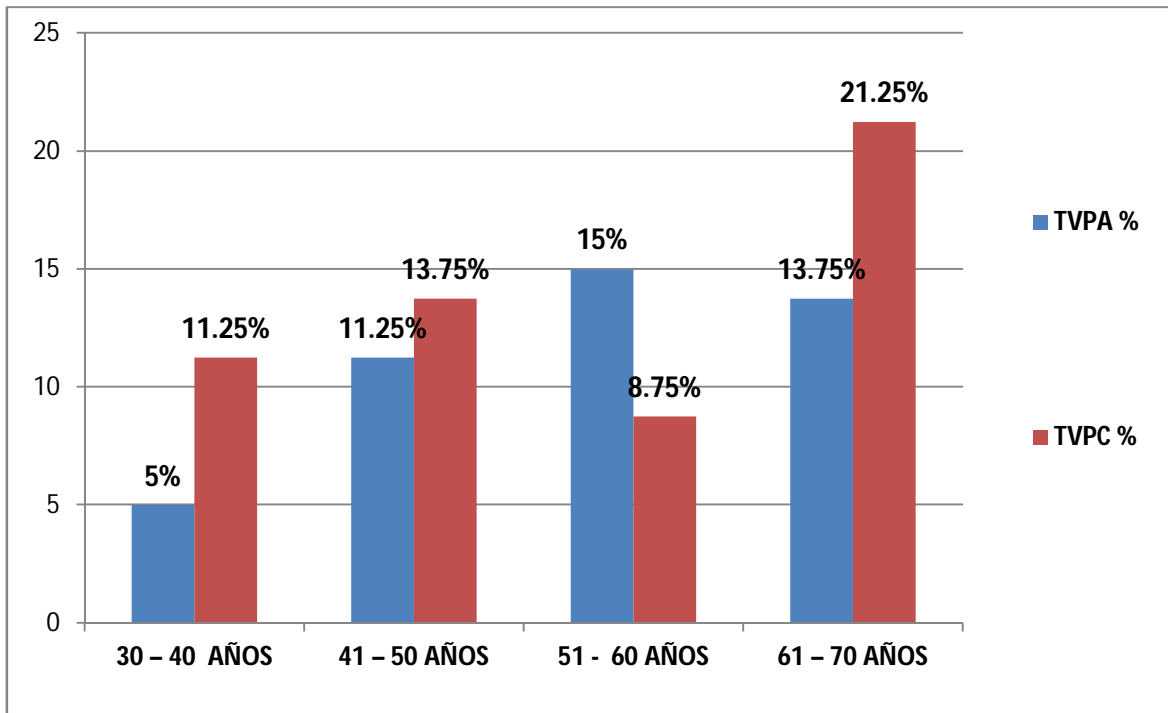
La sala de medicina interna fue el área que mayor porcentaje tuvo de pacientes ingresados con trombosis venosa profunda este resultado esta relaciona debido a que los pacientes también tenían patologías asociadas al diagnóstico de base y factores de riesgo médico (los cuales se explicaran en cuadro posteriores.) por lo cual aparte del tratamiento para trombosis venosa profunda se les trató su otro problema médico.

La segunda sala con mayor incidencia fue UCI debido a complicaciones de trombosis venosa profunda y enfermedades asociadas las cuales no se especificaban en los expedientes revisados.

Sala con menor incidencia fueron ortopedia y cirugía era porque tenían ulcera, por estasis prolongada, pie diabético.

Pacientes que presentan trombosis venosa profunda aguda (TVPA) y trombosis venosa profunda crónica (TVPC) según la edad.

Gráfico 3



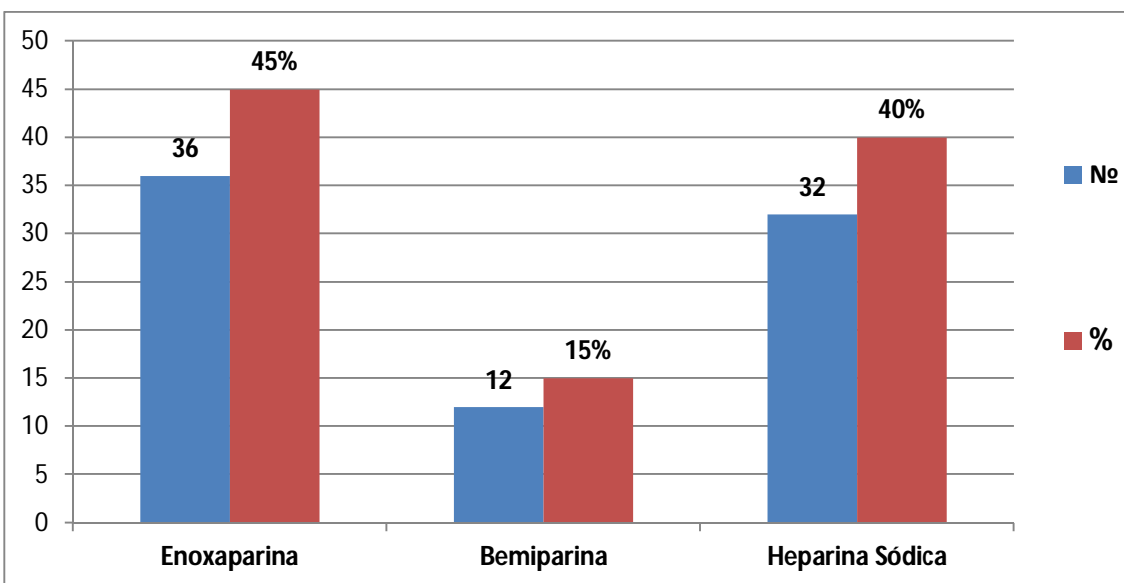
Fuente: Tabla 3

El libro de Rosenberg RD “Hemorrhagic disorders I. Protein interactions in the clotting Mechanism in Hematology” indica que a menudo la trombosis venosa profunda en fase aguda es multifactorial (estasis prolongada, trastornos de la coagulación, traumatismo en la pared vascular). Los siguientes son factores de riesgo de trombosis venosa profunda: sangre que es más propensa a coagularse (hipercoagulabilidad), tomar anticonceptivos, edad mayor o igual a 60 años, puerperio precoz. Permanecer sentado por períodos prolongados al viajar puede incrementar el riesgo de trombosis venosa profunda y es muchísimo más probable cuando también están presentes uno o más de los factores de riesgo de la lista de arriba.

Ciertos factores de riesgos adquiridos, como intervenciones quirúrgicas, inmovilización o personas con cáncer, aumenta el riesgo de trombosis recidivamente, ya que incrementan el riesgo de un primer episodio son por eso que en una sospecha clínica de una trombosis venosa profunda aguda se convierte en una trombosis venosa crónica cuando se presentan uno de estos factores.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) Y Heparina No Fraccionada (HNF) utilizadas en el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP).

Gráfico 4

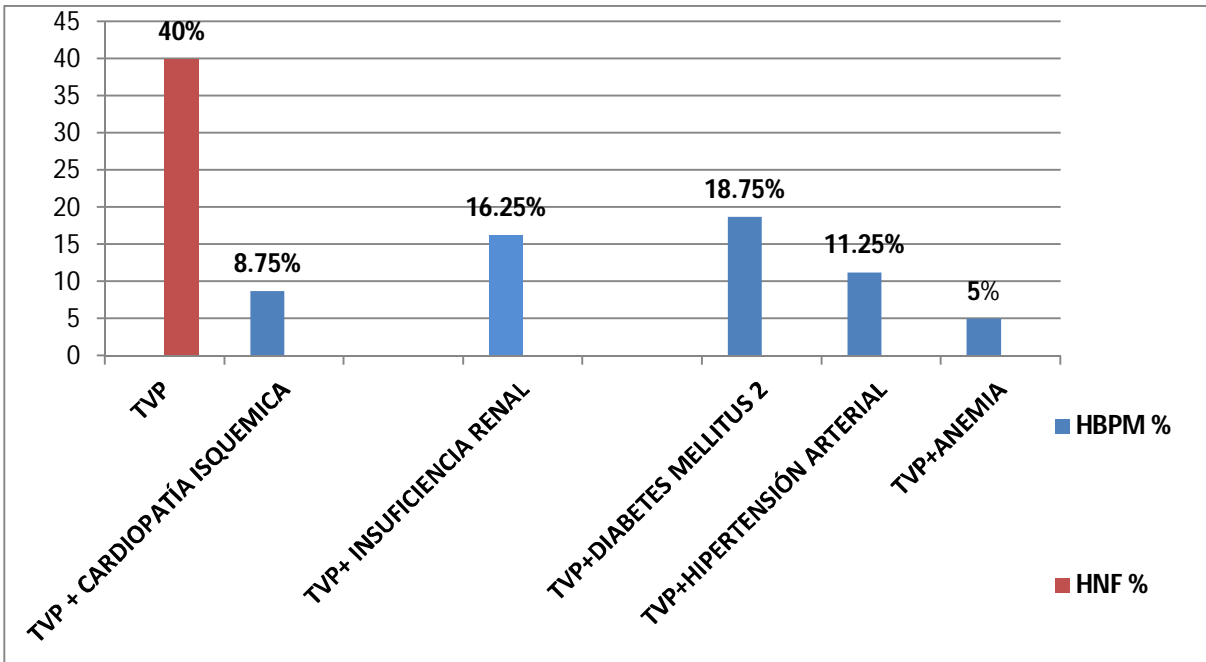


Fuente: Tabla 4

En el libro de Gerald M. Doherty, Jennifer K. Lowney, John E. Mason, y Scott I. Reznik “Washington Cirugía”, Indica que las ventajas de las heparinas de bajo peso molecular incluyen un efecto anticoagulante más fácilmente previsible, menos interacción con las plaquetas y al igual con otros tratamientos concomitantes, las heparinas de bajo peso molecular tienen una vida media más prolongada, por eso su dosificación se basa en el peso y no se necesitan controles adicionales de monitorización en el laboratorio, las heparinas de bajo peso molecular son efectivas en la prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar y se administra por vía subcutánea. La heparina no fraccionada administrada por vía intravenosa es una alternativa a la de heparina de bajo peso molecular, en caso en que unos pacientes presentes primer episodio de trombosis venosa profundan y que requiera de dosis altas, la desventaja de utilizar este de tipo heparina es la necesidad de infusión intravenosa continua y la necesidad de laboratorio frecuente.

Heparinas utilizadas según diagnóstico del paciente.

Gráfico 5.



Fuente: Tabla 5

En el libro de Gerald M. Doherty, Jennifer K. Lowney, John E. Mason, y Scott I. Reznik “Washington Cirugía”, indica que al administrar heparinas de bajo peso molecular en pacientes con trombosis venosa profunda más cardiopatía isquémica, se debe de tomar en cuenta la administración de las dosis en estos pacientes que presentan estas enfermedades al realizarle examen de sangre para medir a el (cociente normalizado internacional (INR) es 2,5 a 3,5 del control, en la administración de las heparinas reduce el riesgo de tromboembolismo pulmonar, y no le afecta en nada a la otra enfermedad.

La trombosis venosa profunda más insuficiencia renal la anticoagulación se considera segura con un INR por debajo de los 1,5 y los pacientes con un INR de 2,0 y 3,0 resulta importante una comprensión del cociente normalizado internacional (CNI)- el cual se desarrolló para normalizar el informe del tiempo de protrombina (TP) y proveer una consistente regulación de la anticoagulación.

La vida media de eliminación aparente de la actividad antitrombina se prolonga en una hora, tras la administración única subcutánea de una dosis profiláctica de 40 mg (4.000 UI), ello no requiere un ajuste de dosis o de frecuencia de inyección.

La trombosis venosa profunda más diabetes mellitus no hay una mayor incidencia al administrar heparinas de bajo peso molecular ya que la diabetes puede mantenerse de una forma segura cuando se controla la dieta del paciente y las dosis de heparinas.

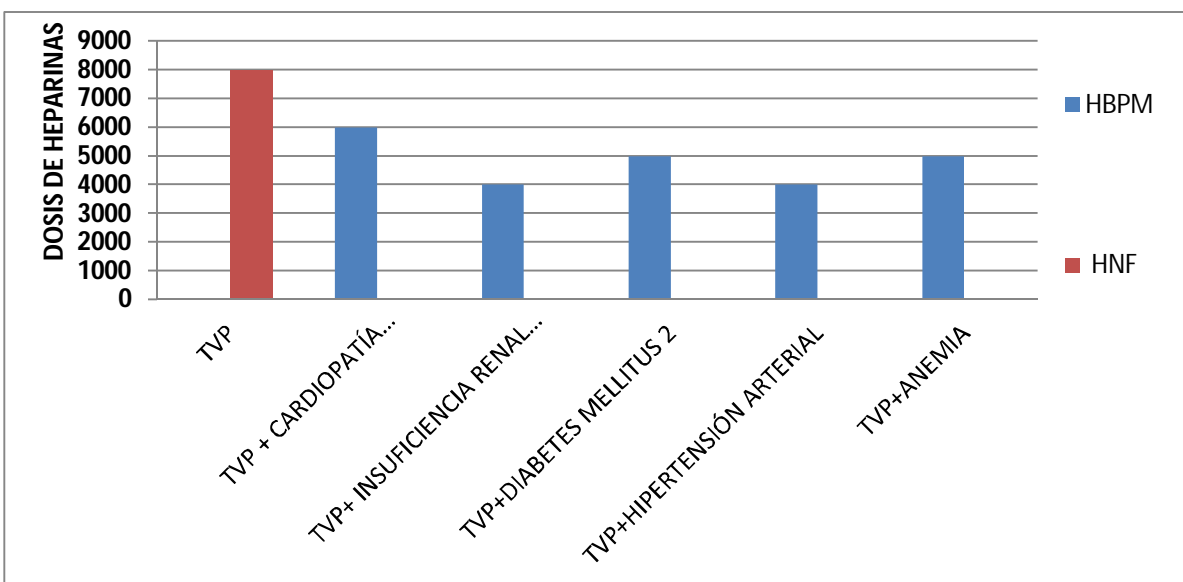
La trombosis venosa profunda más hipertensión arterial si no se trata con medida aumenta la posibilidad de trombosis coronaria, no incide la aplicación de heparinas de bajo peso molecular ya que si se le administra su dosis adecuada y tiene una dieta adecuada.

La trombosis venosa profunda y la anemia su incidencia se debe a la depleción de las plaquetas y de factores de la coagulación, la transfusión de plaquetas, factores de la coagulación o crioprecipitados no se debe realizar empíricamente, sino debe realizarse en la situación clínica y en los datos de laboratorio, antes de administrar heparina de bajo peso molecular debe de tomarse en cuenta estos parámetros.

La prevención de la trombosis venosa profunda depende del conocimiento de los factores de riesgo en los pacientes individuales y que presentan un primer episodio, el tratamiento de trombosis venosa profunda si es detectada a tiempo la enfermedad y se le administra heparina no fraccionadas en su dosis correcta, por vía subcutánea cada 12 horas resulta más eficaz que las heparinas a dosis bajas.

Dosis de heparinas utilizada según diagnóstico del paciente, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y heparina no fraccionada (HNF).

Gráfico 6



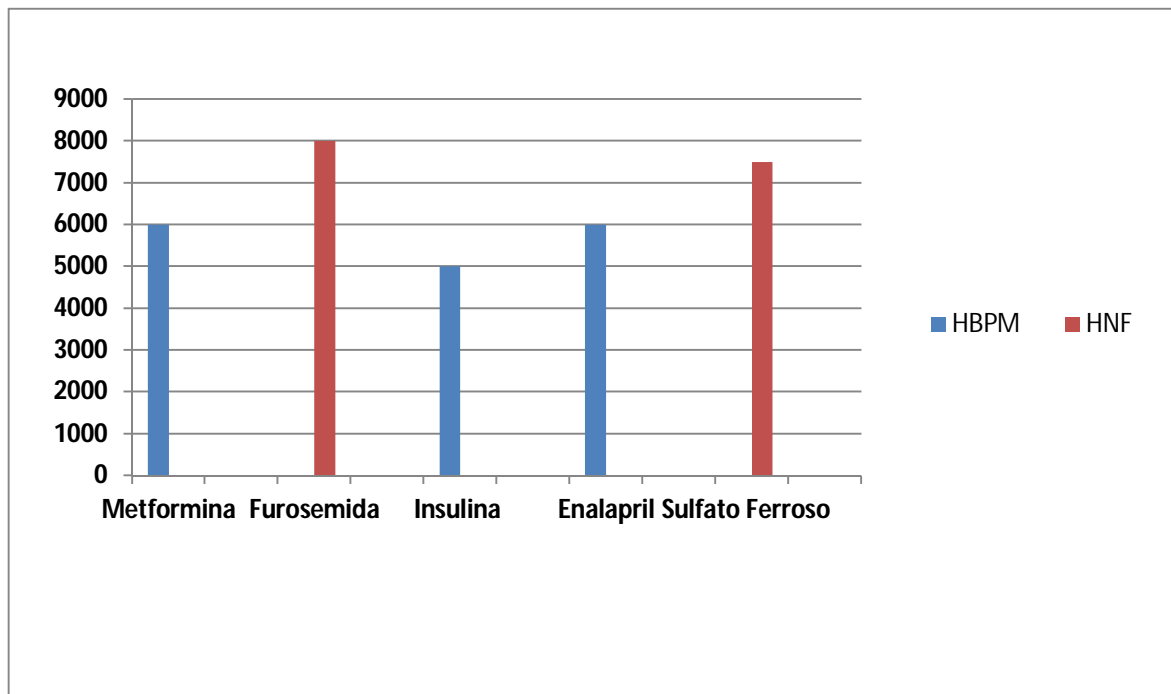
Fuente: Tabla 6

Las dosis de mantenimiento de heparina indicada por vademécum 2010, T.R Harrison y Bertram Katzung, para la trombosis venosa profunda son: heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea y se ajustan las dosis según el peso corporal y la heparina no Fraccionada por vía intravenosa.

Al momento de revisar los expedientes clínicos no nos indicaba el peso del paciente y las dosis administradas eran las correctas, pero una de las limitantes fue no encontrar el peso de cada paciente reflejado en los expedientes clínicos, por lo que se interpreta que no utilizan el peso.

Otros medicamentos administrados a los pacientes durante el tratamiento con heparinas.

Gráfico 7



Fuente: Tabla 7

En el libro de Gerald M. Doherty, Jennifer K. Lowney, John E. Mason, y Scott I. Reznik “Washington Cirugía”, Indica que el estudio revela que los pacientes son tratados simultáneamente con heparinas y otros medicamentos ; esto es debido a las otras patologías que presentan, lo que nos lleva a analizar cada uno de estos medicamentos encontrando que : la metformina potencializa el efecto de los anticoagulantes ya que reduce la agregación plaquetaria in vitro e in vivo. Este efecto es probablemente el resultado de la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa, la cual interviene en la formación de tromboxano A.

Las heparinas al usarse simultáneamente con furosemida los efectos anticoagulantes pueden disminuir; como consecuencia de la disminución del volumen plasmático, dando lugar a la concentración de factores de coagulación en sangre.

Sin embargo no se encontró que la insulina, el enalapril y sulfato ferroso tenga un efecto negativo en el uso concomitante con las heparinas.

CAPITULO V.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

En la Evaluación del uso de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes de 30 a 70 años atendidos en las áreas de medicina interna, unidad de cuidados intensivos, ortopedia y cirugía del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez se concluye:

- El sexo femenino es el más afectado por la trombosis venosa profunda.
- Entre las edades de 60 a 70 años predomina la trombosis venosa profunda tanto para el sexo femenino como el masculino.
- Trombosis venosa profunda crónica es la que prevalece en los pacientes en estudio
- Las heparinas de bajo peso molecular específicamente la exanoparina es la más utilizada en pacientes que presentan trombosis venosa profunda y otras enfermedades asociadas.
- Las dosis de heparinas están dentro del rango correcto de utilización, aunque no se tiene definido un esquema de tratamiento, ni se refleja el peso del paciente el cual se desea tomar en consideración para la dosificación lo que conlleva a una práctica medica evidenciada por otros casos de paciente, el cual se deduce que toman en cuenta los exámenes de laboratorio como son tiempo de protrombina(TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), cociente internacional normalizado (INR), y ecografía doppler; para realizar la dosificación.
- Los medicamentos administrados simultáneamente con las heparinas como la metformina, furosemida, insulina, enalapril y según los resultados expuestos anteriormente las heparinas están indicadas correctamente según el diagnóstico de cada paciente, de la misma forma los medicamentos que se les administra concomitantemente con la heparina, como la metformina que potencializa los efectos anticoagulantes y la furosemida que inhibe los efectos anticoagulantes, no representan un riesgo mayor que el beneficio de administrar heparinas, puesto que se controlan a través de exámenes clínicos .

RECOMENDACIONES

Atráves de este estudio se recomienda a las autoridades correspondientes del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez lo siguiente:

- Retomar el protocolo Terapéutico para el uso de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda.

- Realizar el llenado de los expedientes clínicos detalladamente (peso, diagnóstico, dosificación, intervalo de dosis) para que faciliten los estudios posteriores relacionados a este tema.

BIBIOGRAFIA

1. Autores Colectivos (2003), Farmacología Fundamental, (Primera Edición). McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U. Página 532- 535.
2. Guyton Hall. (2001) Tratado de la Fisiología Médica. (Décima Edición). McGraw-Hill Interamericana. Pág 509-521
3. Kamar Cotran Robbins. (2004) Patología Humana. Séptima Edición. Elsevier. Madrid. Madrid.Pág.84-94.
4. Rosenberg RD (1990) Hemorrhagic disorders I. Protein interactions in the clotting Mechanism in Hematology. (Cuarta Edición. Cambridge, MIT Press. Pág. 441-443
5. Tinsley T.R. Harrison, Dennis L. Kasper. M.D. (2005). Principios de la Medicina Interna. Tomo I. 17ª Edición pág. 731-734.
6. Ganong William (2001) Principios de la Patología Medica. (Décima Edición). Una Introducción a la Clínica. Primera Edición. Pág. 200-2005.
7. Luis Goodman y Gilman Alfred. (2005). Las Bases de la Farmacología de la Terapéutica. Séptima Edición. Pág. 1273-1285
8. Thomson PML. (2005) Diccionario de especialidades Farmacéutico, 35^{ava} Edición. Información Aventis pharma.
9. Gerald M. Doherty, Jennifer K. Lowney, John E. Mason, y Scott I. Reznik (2005). Washington Cirugía, School of Medicine. Edición Original. Capítulos 5, 17 al 25.
10. Bertram G. Katzung (2004) farmacología básica y clínica 10ª edición. Pág 559.

Web Grafía

11. Vademécum. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Heparina. 2010.

Disponible en: [http:// www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultada](http://www.aisnicaragua.org/download/Boletines.consultada) 02/08/2010.

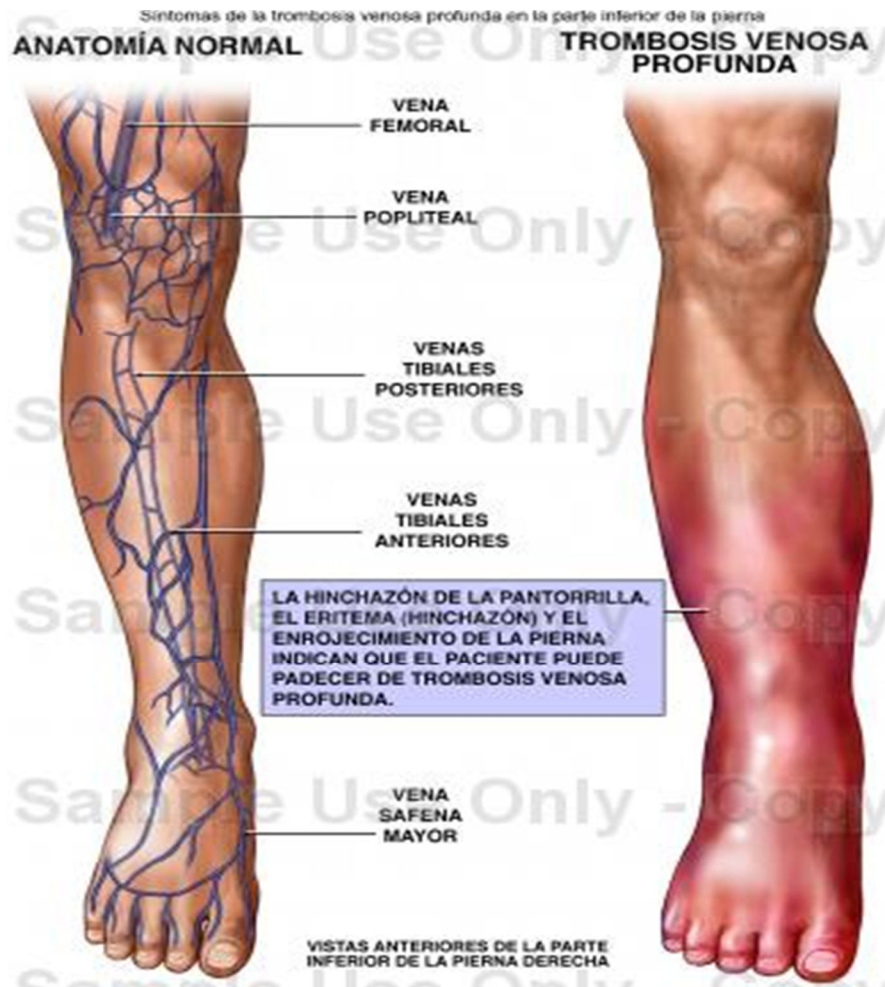
12. AIS- Nicaragua. Boletín de Información médica terapéutica. Farmacovigilancia.

Nicaragua. Setiembre 2005

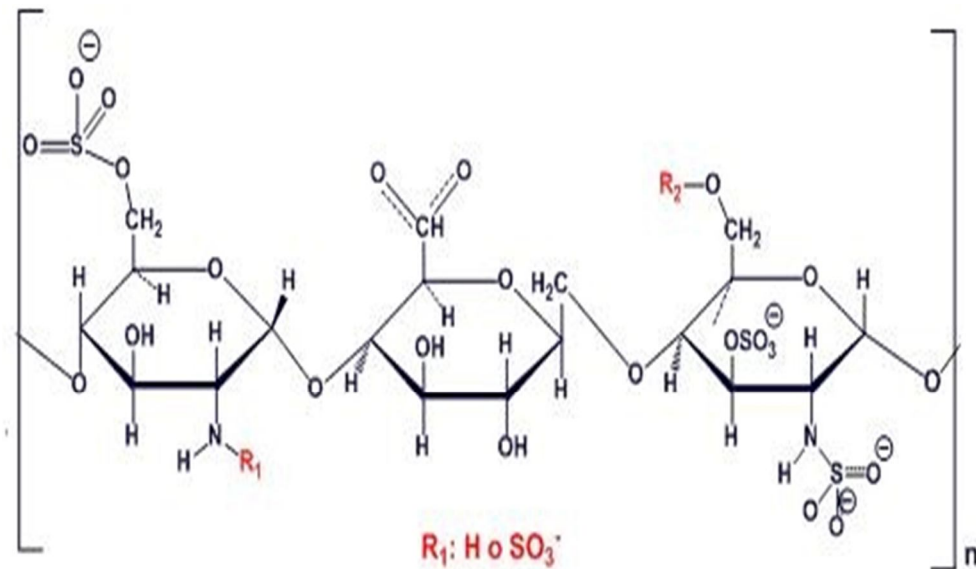
Disponible en: [http:// www.aisnicaragua.org/download/boletin/Bol.pof](http://www.aisnicaragua.org/download/boletin/Bol.pof). Consultada
25/09/2010.

ANEXOS

Síntomas de la trombosis venosa profunda en la parte inferior de la pierna.



Fuente: <http://goto.nucleusinc.com/imagescooked/27887W.jpg>



$R_2: (-\text{SO}_3^- \text{ o } -\text{CO}-\text{CH}_3)$

HEPARINA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN - MANAGUA



Fuente: Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez
Ficha de recolección de datos

Uso de heparina

0.1.- Sexo: F { } M { }

0.2.-Edad: _____ Peso _____

0.3.- Sala: _____

0.4.- Control de signos vitales intervalo { }

0.5.- Estudio Doppler venoso: Si () No ()

Resultado del Estudio

0.6 El trombo es Hipoecogénico: Si ()

El trombo es Ecogénico: Si ()

0.7.- Diagnóstico:

0.8.- otros medicamentos administrados durante el tratamiento con Heparinas:

11.- Dosis ADMINISTRADA:

Observaciones: _____

**GRUPOS ETARIOS TRATADOS CON HEPARINA Y QUE PRESENTAN
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)**

TABLA Nº 1

GRUPO ETAREO	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
30 – 40 AÑOS	9	11.25	4	5	13	16.25
41 – 50 AÑOS	15	18.75	5	6.25	20	25
51 - 60 AÑOS	15	18.75	4	5.00	19	23.75
61 – 70 AÑOS	20	25	8	10	28	35
TOTAL	59	73.75%	21	26.25%	80	100 %

PACIENTES DISTRIBUIDOS EN LAS DIFERENTES ÁREAS DEL HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ SELECCIONADAS PARA EL ESTUDIO

TABLA Nº 2

ÁREAS	PACIENTES	
	Nº	%
MEDICINA INTERNA	42	52.5
UCI	25	31.3
ORTOPEDIA	8	10
CIRUGÍA	5	6.3
TOTAL	80	99.9%

PACIENTES QUE PRESENTAN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA AGUDA (TVPA) Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA CRÓNICA (TVPC) SEGÚN LA EDAD.

TABLA Nº 3

GRUPO ETAREO	TVPA		TVPC		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
30 – 40 AÑOS	4	5	9	11.25	13	16.25
41 – 50 AÑOS	9	11.25	11	13.75	20	25
51 - 60 AÑOS	12	15	7	8.75	19	23.75
61 – 70 AÑOS	11	13.75	17	21.25	28	35
TOTAL	36	45%	44	55%	80	100%

ANEXO Nº 7

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM) Y HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF) UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP).

TABLA Nº 4

HBPM	Nº	%	HNF	Nº	%
Enoxaparina	36	45%	Heparina Sódica	32	40%
Bemiparina	12	15%	-	-	-
Dalteparina	-	-	-	-	-

HEPARINAS UTILIZADAS SEGÚN DIAGNOSTICO DEL PACIENTE

TABLA N^o 5

DIAGNOSTICO	HBPM		HNF		TOTAL	
	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
TVP	-	-	32	40	32	40
TVP + CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	7	8.75	-	-	7	8.75
TVP+ INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	13	16.25	-	-	13	16.25
TVP+DIABETES MELLITUS 2	15	18.75	-	-	15	18.75
TVP+HIPERTENSIÓN ARTERIAL	9	11.25	-	-	9	11.25
TVP+ANEMIA	4	5	-	-	4	5
TOTAL	48	60%	32	40 %	80	100%

DOSIS DE HEPARINAS UTILIZAS SEGÚN DIAGNOSTICO DEL PACIENTE, HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM) Y HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)

TABLA № 6

DIAGNOSTICO	HBPM	HNF
	DOSIS UI	DOSIS UI
TVP	-	8000UI
TVP + CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	6000UI	-
TVP+ INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	4000UI	-
TVP+DIABETES MELLITUS 2	5000UI	-
TVP+HIPERTENSIÓN ARTERIAL	4000UI	-
TVP+ANEMIA	5000UI	-

OTROS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS A LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO CON HEPARINAS**TABLA Nº 7**

MEDICAMENTOS	HEPARINAS	
	HBPM	HNF
Metformina	6000UI	-
Furosemida	-	8000UI
Insulina	5000UI	-
Enalapril	6000UI	
Sulfato Ferroso + Ácido Fólico	-	7500UI