

11205
26
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**"LA UTILIDAD DE LA HEPARINA DE BAJO PESO
MOLECULAR EN PACIENTES CON ANGINA
INESTABLE"**

T E S I S :

PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN :



C A R D I O L O G I A "

P R E S E N T A :

DR. SALVADOR OCAMPO PEÑA

hospital de especialidades

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE

POSTGRADO UNAM :

DR. ELIAS BADUI

ASESORES DE TESIS :

DR. ELIAS BADUI

DR. SERGIO SOLORIO

DRA. ROSALBA MADRID

DR. FERNANDO AYALA



MEXICO D.F.

FEBRERO DE 1995

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
DIPARTAMENTO DE POSTGRADO
O.F.M.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“LA UTILIDAD DE LA HEPARINA DE
BAJO PESO MOLECULAR EN
PACIENTES CON ANGINA INESTABLE”**

Este trabajo se lo dedico a Tere, mi esposa por su apoyo incondicional, comprensión y amor.

A mis padres: Valeria y Pedro porque gracias a ellos soy lo que soy.

A los siguientes Doctores por su apoyo, enseñanza y amistad:

**Dr. Elias Badui
Dr. Sergio Solorio
Dr. Héctor Murillo
Dr. Rogelio Hurtado
Dra. Rosalba Madrid
Dr. Fernando Ayala
Dr. Angel Carrillo**

**Dr. Humberto Cruz
Dr. Luis Lepe
Dr. Arturo Espinosa
Dr. Aquiles Valdespino
Dr. Arturo Almazán
Dra. Donají Olmedo
Dr. Alberto Dominguez**

INDICE:

Resumen.....	1
Antecedentes Históricos.....	3
Planteamiento del problema.....	7
Objetivo.....	9
Material y Metodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	19
Conclusión.....	21
Referencias.....	22

RESUMEN

Se estudiaron 28 pacientes con diagnóstico de angina inestable con cambios electrocardiográficos y se dividieron en dos grupos de los cuales en el grupo A se utilizó heparina estándar y en el grupo B heparina de bajo peso molecular (HBPM) para ello se monitorizó aspectos clínicos, electrocardiográficos, estudio Holter al inicio y final del tratamiento, ecocardiograma y cateterismo cardiaco con coronariografía bilateral selectiva. Desde el punto de vista clínico en ambos grupos los pacientes se estabilizaron en el grupo A, disminuyó el dolor aproximadamente a las 52 hrs. Y solo un paciente evolucionó a infarto agudo del miocardio, mientras que en el grupo B, disminuyó el dolor a las 42 hrs. Y ningún paciente evolucionó a infarto agudo del miocardio.

Se efectuó un monitoreo Holter en búsqueda de isquemia sintomática y silente, en el grupo A fue una media de de 27.5 minutos y al final del estudio no se detectó ningún episodio con una $p < 0.05$; mientras que en el grupo B presentó una media de 14 minutos y al final ningún episodio con una $p < 0.05$. En cuanto a isquemia silente en el grupo A, al inicio se presentó una media de 5.7 minutos y al final del estudio una media de 3.7 minutos; en el grupo B al inicio fué de 7.5 minutos y al final de 3.3 minutos con una $p < 0.05$.

Además se detectaron extrasístoles ventriculares de las cuales en el grupo A al inicio del tratamiento 9 pacientes presentaron extrasístoles ventriculares letales de las cuales al final del tratamiento revirtieron; mientras que en el grupo B en 8 pacientes presentaron extrasístoles ventriculares letales de las cuales al finalizar el tratamiento desaparecieron.

Por lo tanto nosotros concluimos que los pacientes con angina inestable se pueden utilizar varias modalidades terapéuticas incluyendo antiagregante plaquetario, nitratos, betabloqueadores, calcioantagonistas y el uso de heparina, en nuestro estudio se comprobó que tanto la heparina estándar como la HBPM son útiles para estabilizar al paciente con angina inestable y que existió una discreta mejoría con la HBPM sobre todo en el tiempo en disminuir los episodios de isquemia sintomática y silente así como la disminución o desaparición de arritmias letales.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Se ha demostrado por estudios angiográficos, angioscópicos y patológicos que la ruptura y fisura de la placa, con formación de un trombo mural oclusivo o no oclusivo es un importante mecanismo de la patogénesis del síndrome coronario agudo tales como angina e infarto agudo del miocardio ¹⁻³. La exposición del contenido de la placa da como resultado una superficie trombogénica por la interacción de las plaquetas desde la sangre arterial. Las plaquetas activan la liberación de sustancias vasoconstrictivas tales como serotonina, y tromboxano A, en adición el difosfato de adenosina (ADP), es liberado el cual puede contribuir y activar las plaquetas y crecimiento de trombos. ⁵

La ruptura de la placa puede resultar en liberación de tromboplastina tisular y activación del sistema de coagulación en la cual se produce la generación de trombina. En adición al catalizar la conversión de fibrinógeno a fibrina en la que estabiliza el trombo plaquetario, la trombina es un solo activador plaquetario y puede realzar la masa de trombo-plaqueta, por lo tanto el trombo intracoronario tiene un componente grande de plaquetas y fibrina con incremento en la producción de tromboxano A, y fibrinopéptido A sérico que se ha documentado en la angina inestable. ⁶

Por lo tanto el uso de drogas antitrombóticas previenen y reducen la formación y propagación del trombo mural.^{6-7.}

La heparina fue descrita por Mclean en 1916, las preparaciones de esta son extractos de mucosa de pulmón bovino y porcino, la heparina es una mezcla de cadena de mucopolisacáridos, la cual puede formar un complejo con antitrombina III, por lo que no únicamente inhibe la trombina sin otras serine proteasas (factor XIIIa, XIa, IXa, y Xa).⁷ Las preparaciones estándar de heparina son heterogéneas con un rango de peso molecular de 5000 a 30000. La heparina de bajo peso molecular pertenece al grupo terapéutico de los antitrombóticos glucosaminoglicanos de bajo peso molecular, caracterizados por un encadenamiento regular de un ácido urónico (D-glucorónico o L-idurónico) Y de una D-glucosamina (N-sulfato o N-acetil) correspondiente al 75% y este tiene poca afinidad para la antitrombina III y el 25% contiene secuencias irregulares de pentasacáridos que se interponen entre las cadenas regulares citadas y estos pentasacáridos son el lugar de unión de heparina de bajo peso molecular con la AT III⁸

La heparina de bajo peso molecular tiene una gran actividad antitrombótica y una débil actividad anticoagulante sus principales actividades biológicas son : Una fuerte actividad Xa, una débil actividad antifactor IIa, una relación actividad anti Xa/ IIa mayor de 4. Una elevada actividad antitrombótica,

una acción trombolítica indirecta y a dosis terapéuticas ausencia de efectos sobre el tiempo de sangrado¹²⁻¹⁵.

Algunos estudios farmacodinámicos han demostrado que la heparina de bajo peso molecular posee sobre la trombosis experimental un efecto trombolítico manifiesto superior al de heparina estándar.¹²⁻¹⁵

La aspirina inhibe la función plaquetaria por bloqueo irreversible de la enzima ciclooxigenasa y esta enzima convierte el ácido araquidónico a prostaglandina endoperóxidos a tromboxano A, que es un poderoso vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria¹⁵⁻¹⁸.

Existen dos interesantes descubrimientos que aumentan la seguridad de la terapia anticoagulante. El primero es el desarrollo de la heparina de bajo peso molecular y la segunda es el desarrollo de inhibidores de la trombina y los no dependientes de la antitrombina III¹⁸⁻²⁰. La heparina de bajo peso molecular reporta hemorragias menores en relación a la heparina estándar y es efectiva y segura en la prevención de tromboembolismo venoso, en cirugías y en pacientes con alto riesgo por que su relativa vida media plasmática prolongada es efectiva cuando se administra única dosis diaria de inyección subcutánea. Actualmente se está buscando en Europa y actualmente evaluada en Estados Unidos

de América dándole importancia en el manejo de pacientes con angina inestable, infarto agudo del miocardio, y con terapia adjunta a la trombolisis.²⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La gama clínica de la enfermedad aterosclerótica coronaria, es heterogénea : Un extremo de esta gama está representado por el enfermo con cardiopatía aterosclerótica asintomática. En tanto la otra incluye al paciente que sufre muerte súbita. En Estados Unidos de Norteamérica, a la aterosclerosis se atribuye casi 50 % de todas las muertes. Cada año cuando menos 200 000 estadounidenses menores de 65 años fallecen de lo que se ha llamado cardiopatía isquémica prematura, otros 5 millones de personas están afectadas por ésta. En el año de 1987 el costo económico de enfermedades por cardiopatía isquémica es mayor de 85 millones de dólares en gastos médicos y pérdidas en productividad.^{1,2}

Se ha estimado que las manifestaciones agudas de la enfermedad aterosclerótica son: Angina inestable, infarto agudo del miocardio y muerte súbita, ocupando aproximadamente 30% de los individuos con enfermedad aterosclerótica coronaria. La angina inestable en pacientes bajo tratamiento médico se relaciona con una mortalidad intrahospitalaria de 3-5% y mortalidad de 7-8% durante el primer año. El 8-10% de ellos evolucionan a infarto miocardio no letal durante las dos primeras semanas, la mortalidad está aumentada en quienes no mues-

tran respuesta al tratamiento inicial, disfunción grave del ventrículo izquierdo con cardiopatía aterosclerosa coronaria de múltiples vasos. Desde el punto de vista fisiopatológico la angina inestable está dada por la presencia de trombosis intracoronaria en el sitio de ruptura de la placa aterosclerosa y es por eso que se ha documentado en varios estudios que la terapia antitrombótica sobre todo en angina refractaria disminuye en forma considerable el Infarto al Miocardio y consecuentemente la mortalidad ¹⁻⁴. En la actualidad la heparina de bajo peso molecular se está utilizando en trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, en pacientes posterior angioplastia y recientemente en pacientes con angina inestable ²⁰⁻²³.

OBJETIVO:

OBJETIVO GENERAL:

Valorar la utilidad de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con angina inestable y compararla con la heparina estándar.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar si la heparina de bajo peso molecular tiene utilidad en pacientes con angina inestable y disminuye la frecuencia e intensidad de isquemia sintomática y silente, disminuye la presencia de arritmias, mejora la función ventricular y evita el infarto agudo del miocardio en comparación con la heparina estándar.

MATERIAL Y METODOS:

Se efectuó un estudio prospectivo, comparativo, al azar, en La División de Cardiología del HECMR -IMSS a partir del mes de marzo de 1994 a pacientes con diagnóstico de enfermedad aterosclerosa coronaria y angina inestable con presencia de cambios electrocardiográficos y que no respondieron al manejo convencional, dichos pacientes se manejaron intrahospitalariamente y se formaron dos grupos: Grupo A: En donde se manejaron con heparina estándar iniciando un bolo de 5000 U y posteriormente 1000 U por hora en infusión continua, tratando de obtener un TPT, de 1.5 -2 del control y el grupo B: con heparina de bajo peso molecular a dosis de 7500 U en amp. de 0.3 ml. subcutánea cada 12 hrs.

El seguimiento de ambos grupos se efectuó con historia clínica completa a su ingreso, toma de exámenes generales (B.H.C, QS, ES, PFH, tiempos de coagulación TP Y TPT ,perfil de lípidos, curva enzimática para descartar infarto agudo del miocardio, cada 8 hrs por tres tomas). electrocardiograma de 24 derivaciones a su ingreso y posteriormente de 12 derivaciones cada 24 hrs durante el tiempo que duró el tratamiento. Y para evaluar las alteraciones del segmento ST-T se realizó monitoreo Holter a su ingreso del paciente y

posteriormente un registro de control al terminar la terapia con heparina. (El estudio se efectuó en el servicio de registros gráficos con grabadora Medtronic utilizando las derivaciones internacionales para monitoreo Holter de dos canales V1-V5.

A todos los pacientes se le efectuó ecocardiograma modo M Y 2D Y DCC básicamente para evaluar la contractilidad segmentaria y fracción de expulsión antes y después del tratamiento. A su ingreso se solicitó gamagrama con pirofosfato y tecnecio para descartar infarto Agudo del Miocardio en evolución. También se realizará cateterismo cardiaco con coronariografía bilateral selectiva, ventriculografía para valorar fines quirúrgicos y/o angioplastia.

Se aceptaron pacientes de cualquier sexo, con diagnostico de angina inestable refractaria a manejo convencional con cambios electrocardiográficos y sin contraindicación para el uso de heparina, se excluyeron aquellos pacientes con angina estable, infarto agudo del miocardio en evolución menos de 48 hrs. Cirugía reciente.

Analisis estadístico: El analisis estadístico fue realizado usando la *t de student* para variables continuas con una $p < 0.05$, y la "*Chi cuadrada*" para variables nominales con una $p < 0.01$.

RESULTADOS:

Se estudiaron en la División de Cardiología del Hospital de Especialidades Centro Médico "LA RAZA" un total de 28 pacientes con diagnóstico de angina inestable con cambios electrocardiográficos se dividieron en dos grupos: el grupo A que consistió en 14 pacientes siendo manejados con heparina estándar, y el grupo B que fueron otros 14 pacientes manejándose con Heparina de bajo peso Molecular (HBPM). En el grupo fueron A, fueron 11 hombres (78.5%) y 3 mujeres (21.4%) mientras que en grupo B, 8 pertenecieron al sexo masculino (57%) y 6 al sexo femenino (42%). cuadro I y gráfica 1.

En el grupo A las edades oscilaron de 41 a 67 \pm 6.6 Y una media de 56 años y en el grupo B fueron de 36 a 71 \pm 10.3 y con una media de 57.1 años. Sin existir diferencia estadística significativa.

Dichos pacientes inicialmente se manejaron en la unidad coronaria, tratándose a base de medidas generales, antiagregante plaquetarios, nitratos por razón necesaria y si no existían contraindicación se administraron betabloqueadores y/o calcioantagonistas, a todos ellos inicialmente se solicitaron estudios para descartar la posibilidad de infarto agudo del miocardio en evolución incluyendo curva enzimática, gamagrama cardiaco con pirofosfatos y tecnecio, electrocardiogramas seriados inicialmente a

su ingreso de 24 derivaciones y posteriormente de 12 derivaciones, una vez descartado el infarto agudo del miocardio se inició al azar en el grupo A: Heparina estándar a dosis de 1000 U por hora y en el grupo B se inició HBPM a dosis de 7000 U subcutánea cada 12 hrs.

Una vez iniciada la heparina se efectuó monitoreo Holter durante 24 hrs. Al inicio de la heparina y posteriormente al final del tratamiento se efectuó otro monitoreo con Holter durante otras 24 hrs. Con el objeto de valorar isquemia sintomática y silente, para ello se tomaron como positividad desnivel negativo mayor de 1 mm y duración de mayor de 0.80 mseg.

En cuanto a los factores de riesgo coronario fue muy similar en ambos grupos : La hipertensión arterial fue en 13 pacientes (92.8%) en el grupo B, mientras que en el grupo A fueron solo 9 (64.2%), la Diabetes Mellitus en el grupo A fueron 9 (64.2%) y en el B 5 (35%) sin tener significancia estadística, en cuanto a la obesidad, sedentarismo, hipercolesterolemia, personalidad A, tabaquismo y antecedentes de cardiopatía isquémica fue muy similar en ambos grupos (cuadro no. I).

DIAGNOSTICO DE INGRESO Y TIPO DE ANGINA INESTABLE:

En cuanto al tipo de angina inestable en el grupo A prácticamente un 50% de los pacientes presentaron angina inestable postinfarto, mientras que en el grupo B el 43% fue angina inestable de reciente inicio, lo cual fue totalmente al azar, el resto de pacientes en menor proporción fueron otro tipo de angina inestable como patrón progresivo , patrón cambiante. Gráfica 2.

De estos en el grupo de heparina estándar dos pacientes tenían cambios electrocardiográficos en la región anterior extensa (14.2%) , 5 en la región anteroseptal(36%), 2 en región anterolateral (14.2%), 3 en cara inferior (21%) y dos en cara lateral alta (14.2%). Mientras que en grupo de HBPM tenían cambios en la cara anterior extensa 9 pacientes (64.2%), 2 anteroseptal(14.2%) y dos lateral baja(14.2%) y solo 1 en región anterolateral (7.2%). Gráfica 3.

Al finalizar el tratamiento se evaluó los electrocardiogramas de 12 derivaciones al inicio y final del tratamiento obteniéndose los siguientes resultados: En el grupo A 8 pacientes no presentaron modificaciones en relación al primer electrocardiograma, y en 6 pacientes (42.7) si existieron modificaciones de las cuales en 4 fueron

modificaciones parciales tales como disminución en la profundidad de la onda T o bien en desaparición de los cambios en cierta zona electrocardiográfica y en dos pacientes existió reversión total de los cambios electrocardiográficos, mientras que en el grupo B 7 pacientes (50%) no existió modificación y en otro 7 si existió modificación de los cuales 3 pacientes fue parcial y en 4 pacientes fue total, sin tener significancia estadística. Gráfica 4.

Se realizó una evaluación clínica en relación al dolor en el caso del grupo de la heparina estándar los cuadros anginosos desaparecieron entre un rango de tiempo de 24 a 72 hrs con una media de 52 hrs. Mientras que en el grupo de heparina de bajo peso molecular osciló entre 24 y 72 hrs. Con una media de 43 hrs. Sin tener significancia estadística. Gráfica 5 Y 6.

Durante el monitoreo Holter se evaluaron la presencia de trastornos del ritmo, obteniéndose los siguientes resultados : En el grupo A 11 pacientes presentaron extrasistoles ventriculares que variaron desde 1A, Hasta IVA de la clasificación de Bernard-Lown y de estos posterior al tratamiento revirtieron prácticamente las extrasistoles solo quedando 6 pacientes en clasificación IA. De estas es importante recalcar que en 9 pacientes fueron letales y que posterior a manejo prácticamente desaparecieron gráfica 7 y cuadro II

Mientras que en el grupo B 10 pacientes presentaron extrasistoles ventriculares que variaron desde IA hasta clase V de Bernard-Lown, posterior al tratamiento solo 3 pacientes quedaron en clase IA de Bernard-Lown. Y de estas 8 pacientes fueron letales de las cuales posterior a manejo revirtieron gráfica 7 y cuadro II.

También se realizó detección de isquemia sintomática y silente, tomando en cuenta los parámetros de desnivel negativo mayor de 1 mm y con duración de más de 0.80 mseg. En el grupo A 11 pacientes (78.5%) presentaron cambios para isquemia sintomática de los cuales 10 presentaron desnivel negativo y 1 paciente presentó desnivel positivo, de estos se detectaron 17 episodios con una duración total de 303 minutos incluyendo a un paciente que presentó angina progresiva que culminó con un infarto agudo del miocardio con una media de 27.5 minutos. Posterior al tratamiento ningún paciente presentó isquemia sintomática con una $p < 0.05$ como se muestra en el cuadro III.

En cuanto a la isquemia silente fueron 9 pacientes (64.2%) con 9 episodios con duración total de 52 minutos con una media de 5.7 minutos y al final del tratamiento solo fueron 4 pacientes que presentaron isquemia silente con tiempo total de 15

minutos con una media de 3.7 minutos ($p < 0.05$). Cuadro III.

En cuanto al grupo B que fue manejado con HBPM 10 pacientes (71%) presentaron isquemia sintomática con un total de 15 episodios con una duración total de 140 minutos, y con una media de 14 minutos, posterior al tratamiento ningún paciente presentó isquemia sintomática, con una $p < 0.05$. En cuanto a isquemia silente 8 pacientes (57%) presentaron 8 episodios con una duración total de 60 minutos con una media de 7.5 minutos y al finalizar el tratamiento solo 3 pacientes (21%) presentaron 3 episodios con duración de 10 minutos con una media de 3.3 minutos. Con una $p < 0.05$. Cuadro III.

Tres pacientes del grupo B (21%) presentaron taquicardia paroxística auricular intermitente autolimitada de los cuales desaparecieron posterior al tratamiento, y bloqueo auriculoventricular de primer grado en dos pacientes (14.2%), los cuales persistieron posterior a tratamiento. De manera intermitente se presentó bloqueo completo de rama izquierda del haz de His y posterior a tratamiento ya no se documentó. Mientras que en el grupo A dos pacientes presentaron bloqueo A-V de primer grado el cual persistió después el tratamiento, del cual consideramos que fue secundario a efecto farmacológico, 3 pacientes presentaron bloqueo completo de rama izquierda del haz de his de manera

intermitente el cual revirtió posterior a manejo.
Cuadro IV.

NUMERO DE VASOS AFECTADOS:

En el grupo A el 50% presentó afectación de tres vasos, y el 43% del grupo B, en cuanto a enfermedad de dos vasos en el grupo A fueron 5 pacientes, mientras que en el grupo B fueron dos pacientes, en el grupo B dos pacientes presentaron coronarias normales, descartándose vasoespasmo por lo que se pensó en la posibilidad de enfermedad de la microcirculación. Gráfica 8.

En cuanto al manejo que se realizó una vez estabilizado el paciente en el grupo de la heparina estándar 9 pacientes se sometieron a cirugía de revascularización ,5 pacientes solo se manejaron con tratamiento médico, debido a que tenían malos lechos distales y función ventricular muy deteriorada. En el grupo de HBPM, 6 pacientes se les realizó cirugía de revascularización, dos se sometieron a angioplastia y 6 a tratamiento médico. Gráfica 9.

DISCUSION:

El objetivo del manejo del paciente con angina inestable es evitar el infarto agudo del miocardio y la muerte súbita. El sustrato fisiopatológico es la presencia de una placa aterosclerosa complicada con fisura y formación de un trombo, el desarrollo de éste después de la fisura de la placa puede ser un determinante del síndrome clínico agudo. En general en el infarto agudo del miocardio está asociado con un trombo grande oclusivo y con gran cantidad de fibrina, a diferencia de la angina inestable el trombo es mural no oclusivo y puede ser relativamente más rico en plaquetas se han utilizado varios modelos terapéuticos incluyendo antiagregante plaquetario del tipo ácido acetilsalicílico, beta-bloqueadores y/o calcioantagonistas, nitratos e incluso el uso de terapia trombolítica sin tener éxito sobre todo ésta última ya que el trombo de la angina inestable no es rico en fibrina. Sin embargo el más aceptado es el uso de heparina en el que varios estudios se ha demostrado su utilidad y que la incidencia del infarto al miocardio es del 3% y en pacientes que no recibieron el manejo con heparina fue de 15% durante los 7 primeros días de tratamiento.²⁵ lo que permite estabilizar al paciente para estudiarlo y posteriormente efectuar un procedimiento de revascularización, cardiología intervencionista y/o tratamiento médico.^{2-5.}

En los últimos años la HBPM se ha utilizado en trombosis venosa y para prevenir complicaciones tales como tromboembolia pulmonar, el mecanismo de acción de la HBPM tiene una gran actividad anti-trombótica y una débil actividad anticoagulante siendo sus principales actividades biológicas una fuerte actividad anti Xa, una débil actividad antifactor IIa y se le ha dado una acción trombolítica indirecta incluso mayor que la heparina estándar.^{15-16,20}

Mientras que la heparina estándar es una cadena de mucopolisacáridos que actúa formando un complejo de antitrombina III en la cual no solo inhibe la trombina sino otros factores como el XIIa, XIa, y Xa efectuando la hemostasia y un efecto inhibitorio plaquetario.^{15-16,20}

Los efectos secundarios de la heparina estándar son: hemorragia, trombocitopenia, osteoporosis, reacciones de hipersensibilidad y necrosis de la piel.⁶ Además tiene como inconveniente manejarla en infusión continua y monitoreo de los tiempos de coagulación para valorar un efecto deseado. A diferencia la HBPM produce un efecto antitrombótico equivalente y reporta menos hemorragia y complicaciones en relación a la heparina estándar además es de más fácil administración y no se requiere control de los tiempos de coagulación .

CONCLUSIONES:

Nosotros demostramos en nuestro estudio que la HBPM estabilizó muy rápidamente en cuanto a la presencia de cuadros anginosos, además durante el monitoreo Holter se comprobó que disminuye substancialmente los cuadros de isquemia sintomática y silente y la estabilización en cuanto a la presencia de arritmias sobre todo de extrasistoles ventriculares letales, trastornos de la conducción interventriculares y taquicardia paroxística auricular. Además es de muy fácil aplicación y no tiene efectos secundarios, sobre los tiempos de coagulación y sangrado en comparación de la heparina estándar. Por lo tanto concluimos que la HBPM es una terapia alternativa para el manejo de pacientes con angina inestable reduce en forma importante los periodos de isquemia sintomática y silente y la presencia de arritmias y de esta manera permite una vez estabilizado el paciente estudiarlo y ofrecerle otra modalidad terapéutica llámese tratamiento de revascularización y/o angioplastia. Consideramos que la mejoría que existió de la HBPM en relación a la heparina estándar es su mayor efecto antitrombótico y su actividad trombolítica sin embargo esto puede ser motivo de estudios ulteriores midiendo productos de degradación lítica y evaluación angiográfica pre y postratamiento de HBPM.

BIBLIOGRAFIA:

1. **Betruí A, Heras M, Cohen M: Unstable Angina: Outcome according to clinical presentation. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1659-1663.**
2. **Shereiber T, Rizik D, White CH: Randomized trial of trombolysis versus heparin in unstable angina. Circulation 1992; 86: 1407-1414.**
3. **Geinsberg J, Kewalchuk G, Hirsh J: Heparin therapy during pregnancy. Arch Intern Med 1989;149:2233-2236.**
4. **Ambrosae J: Plaque disruption and the acute coronary syndrome of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1653-1658.**
5. **Wallis D, Boden W, Califf R: Failure of adjuvant heparin to reduce myocardial ischemia in the early treatment of patients with unstable angina. Am Heart J 1991; 122: 949-954.**

6. Oates J, Wood A: Heparin drug therapy. *Lancet* 1991;3224: 1565-1573.
7. Gerald S, Bernard CH, Hervé D: Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1541-1546.
8. Triplett D: Low-molecular-weight heparins. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1525-1526.
9. Prandoni P, Lensing A, Buller H: Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 239: 441-445.
10. Hsia J, Hamilton W, Kleisman N.A: Comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1990, 323: 1443- 1437.
11. Ginsberg H, Hirsh M: Use of antothrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1992; 102: 385-390.

12. Stein B, Fuster V: Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction: prevention of venous, left ventricular and coronary artery thromboembolism. *Am J Cardiol* 1989; 18: 33-40B.
13. Laskey M, Deutsch E, Narnathan E: Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 15: 1425-1429.
14. Theroux P, Walters D, Lam J: Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Eng J Med* 1992; 327: 141-145.
15. Miller G: Antithrombotic therapy in the primary prevention of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 18: 29-32B.
16. Dudley J, Kayser K, Hartz A: Aspirin use and survival after coronary bypass surgery. *Am Heart J*. 1992; 123: 603-608.
17. Wallentin L: The risk group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.

18. Ardissino D, Barberis P , De Servi S: recombinant Tissue-Type plasminogen activator followed by heparin compared with heparin alone for refractory unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66: 910-914.
19. Helfant R: Stable Angina Pectoris. *Circulation* 1990; 82:66-69.
20. Waters D, Lam J, Theroux P: Newer concepts in the treatment off unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 68: 34-41C
21. Macina G: Urokinase plus heparine versus aspirin in unstable angina and non-Q-Wave myocardial infarctión . *Am J Cardiol* 1989; 64: 840-846.
22. Theroux P, Helene O: Aspirin, heparin or both treatment acute unstable angina. *N Eng J Med* 1988 ; 319 : 1105-1115.
23. Gastoni S, Abbote R, Prisco D: Decrease in frequency of anginal episodos by control of thrombin generati3n with low-dose heparin a controlled cross-over randomizad study . *Am Heart J* 1988; 115: 60-67.

- 24. Gastone G, Franco G: Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischemia in refractory unstable angina. Lancet 1990; 335: 615-618.**
- 25. Cohen M, Fuster V: Unstable angina: aspirin and anticoagulant use. Curr Cardiol 1989; 4: 510-512.**

CUADRO I

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE.
FACTORES DE RIESGO CORONARIOS.

FACTORES DE RIESGO	GRUPO A		GRUPO B	
	n = 14		n = 14	
Hombres	11	78.5 %	8	57.0 %
Mujeres	3	21.4 %	6	42.0 %
Tabaquismo	11	78.5 %	9	64.2 %
Hipertensión Arterial	9	64.2 %	13	92.8 %
Hipercolesterolemia	8	57.4 %	8	57.4 %
Diabetes Mellitus	9	64.2 %	5	35.0 %
Obesidad	8	57.0 %	9	64.0 %
Sedentarismo	12	85.7 %	14	100.0 %
Personalidad tipo A	14	100.0 %	13	92.8 %
I.M. previo	9	64.2 %	8	57.0 %

$p = NS$

CUADRO III.

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE.
ISQUEMIA SINTOMATICA Y SILENTE INICIO Y FIN DE TRATAMIENTO.

	GRUPO A <i>n = 14</i>		GRUPO B <i>n = 14</i>	
	INICIO	FIN	INICIO	FIN
ISQUEMIA SINTOMATICA				
No. de pacientes	11	0	10	0
No. de episodios totales	17	0	15	0
Tiempo total (minutos)	303	0	140	0
Media (minutos)	27.5	0	14	0
ISQUEMIA SILENTE				
No. De pacientes	9	4	8	3
No. De episodios totales	9	4	8	3
Tiempo total (minutos)	52	15	60	10
Media (minutos)	5.7	3.7	7.5	3.3

Isquemia sintomática: $P < 0.05$

Isquemia silente: $P < 0.05$

CUADRO IV**USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE
TRASTORNOS DEL RITMO Y DE LA CONDUCCION
MODIFICACION CON EL TRATAMIENTO**

	GRUPO A <i>n = 14</i>		GRUPO B <i>n = 14</i>	
	INICIO	FIN	INICIO	FIN
BAV DE 1er GRADO	2	2	2	2
BCRIHH INTERMITENTE	3	0	2	0
TSV	4	0	3	0

BAV: Bloqueo auriculoventricular.

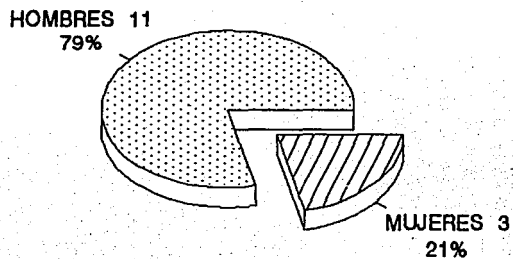
BCRIHH: Bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

TSV: Taquicardia supraventricular

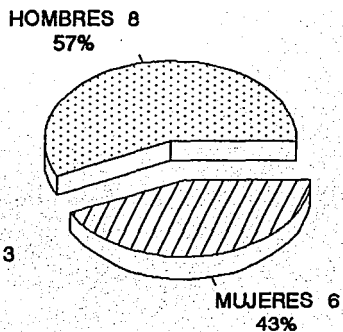
USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE

DISTRIBUCION POR SEXO

GRUPO A

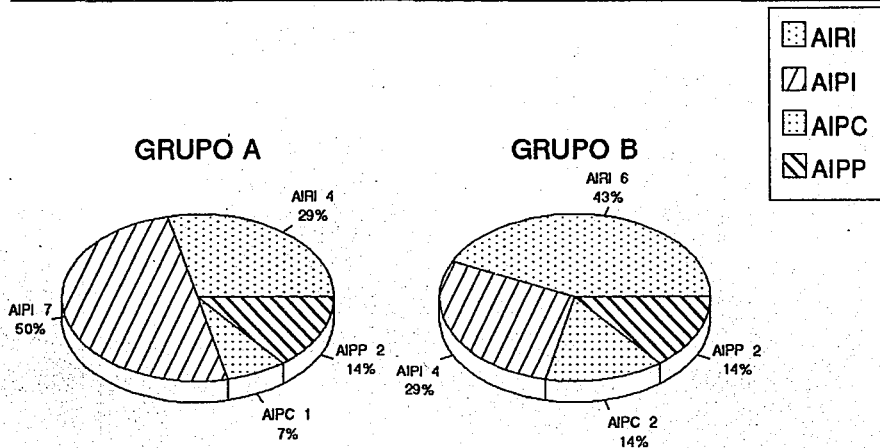


GRUPO B



GRAFICA 1

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE DIAGNOSTICO DE INGRESO

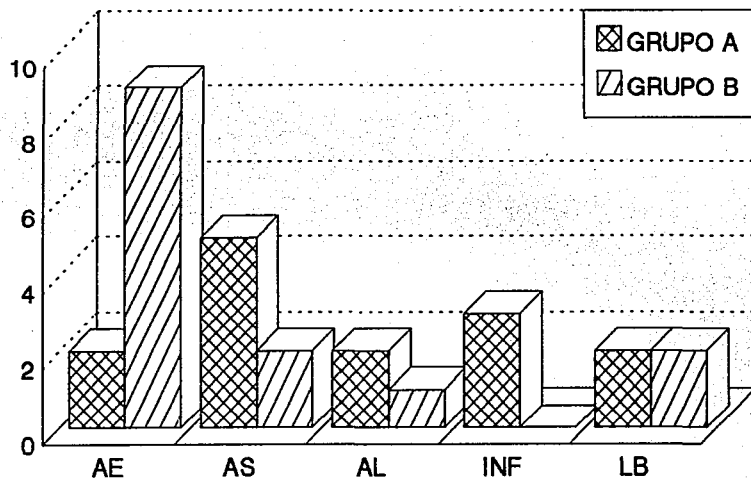


AIRI: Angina Inestable de Reciente inicio. AIPI: Angina Inestable Post Infarto
AIPC: Angina Inestable de Patron Cambiante. AIPP: Angina Inestable de Patron Progressivo.

GRAFICA 2

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE

LOCALIZACION DE CAMBIOS DEL ECG AL INGRESO

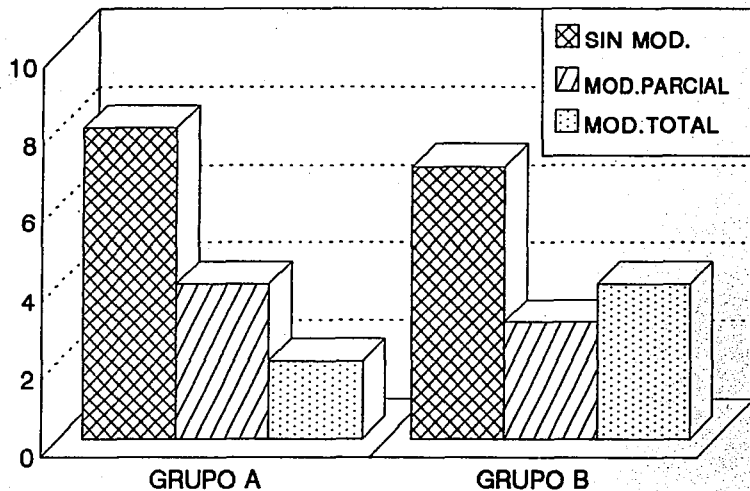


AE: Anterior extenso, AS: Anteroseptal, AL: Anterolateral INF: Inferior LB: Lateral bajo

GRAFICA 3

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE

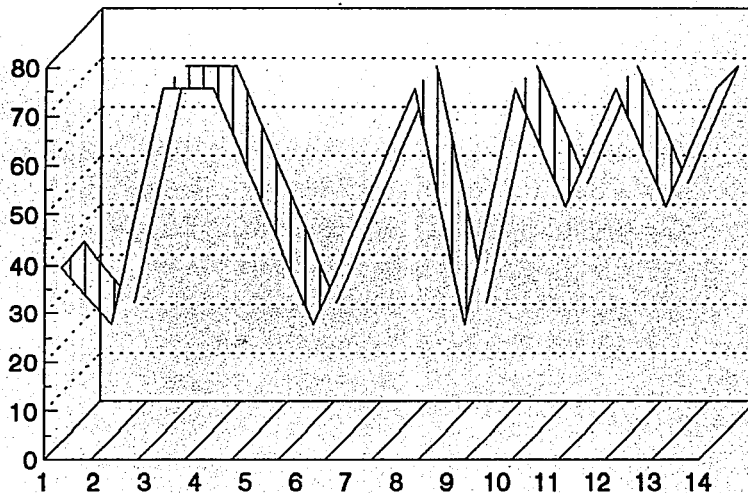
MODIFICACIONES ECG PRE Y POSTRATAMIENTO.



GRAFICA 4

P=NS

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE TIEMPO EN DISMINUIR LOS CUADROS ANGINOSOS

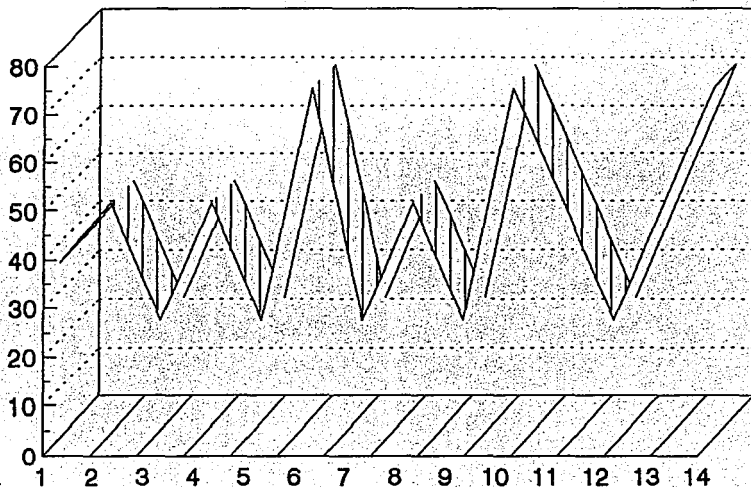


GRAFICA 5

GRUPO A: MEDIA: 52 ± 19 HORAS

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE

TIEMPO EN DISMINUIR LOS CUADROS ANGINOSOS

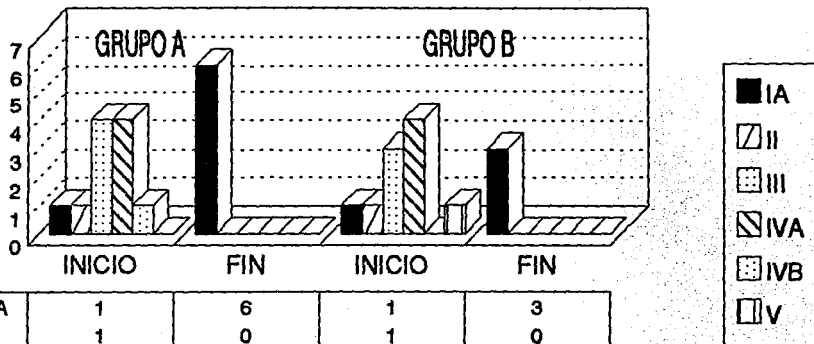


GRAFICA 6

GRUPO B: MEDIA: 43 HRS. DS: ± 17

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE
EXTRASISTOLES VENTRICULARES AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO

BERNARD LOWN

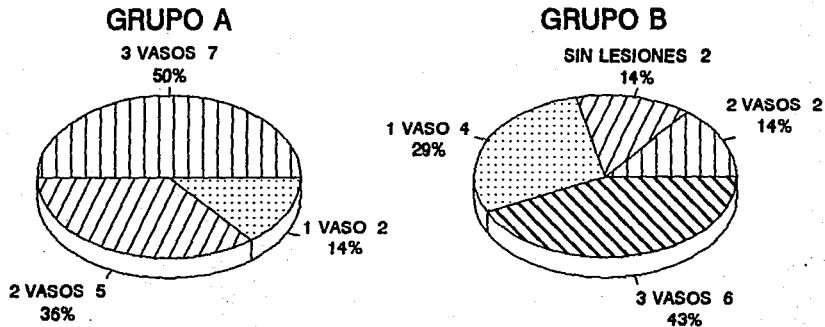


GRAFICA 7 Y CUADRO II

GRUPO A: 9 LETALES GRUPO B: 8 LETALES. (P=NS)

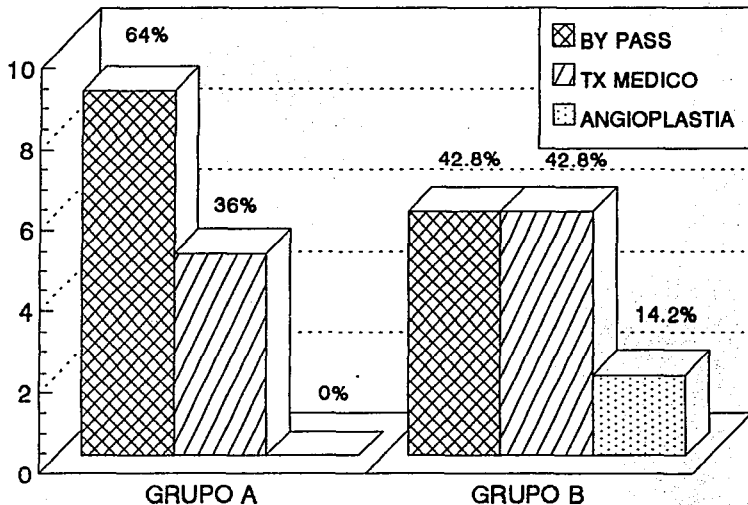
USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE

NUMERO DE VASOS AFECTADOS



GRAFICA 8

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ANGINA INESTABLE TRATAMIENTO



GRAFICA 9