

11205
31

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

**VALOR PRONOSTICO DE PRUEBA CUALITATIVA DE TROPONINA I
EN PACIENTES CON ANGINA INESTABLE DE ALTO RIESGO
TRATADOS CON ENOXAPARINA SUBCUTÁNEA O
HEPARINA INTRAVENOSA (ENHNFAI)**

79439

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE CURSO DE ESPECIALIZACION EN

CARDIOLOGÍA

P R E S E N T A

JESÚS ANTONIO REYES CORONA

ASESOR: DR. URSULO JUÁREZ HERRERA

MÉXICO, D.F. JUNIO DEL 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



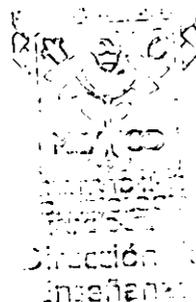
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

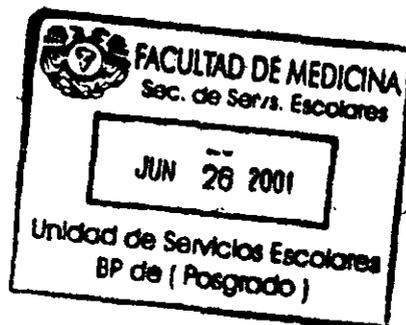
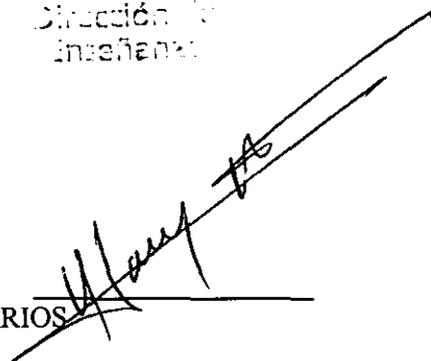
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
JEFE DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DR. URSULO JUAREZ HERRERA
MEDICO ADJUNTO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"
ASESOR DE TESIS



RESUMEN

El objetivo primario del presente estudio es : evaluar la prueba cualitativa de Troponina I como predictor clínico de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con angina inestable de alto riesgo, tratados con Enoxaparina subcutánea ó Heparina no fraccioada intravenosa. Los objetivos secundarios son: 1. estimar el riesgo de angina recurrente, infarto del miocardio con onda Q y necesidad de revascularización urgente comparando grupo tratado con heparina convencional y grupo con heparina fraccionada. 2. Comparar el valor pronóstico de CK-MB y mioglobina cualitativas, con troponina I, como predictores clinicos de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con angina inestable de alto riesgo. Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo y longitudinal en una muestra de 100 pacientes consecutivos, que ingresaron al servicio de urgencias y unidad coronaria del instituto nacional de cardiología “Ignacio Chávez”, con el diagnóstico de Angina Inestable de alto riesgo , dentro del protocolo Enoxaparina Vs Heparina no fraccionada (ENHNFAI). A cada paciente se le realizó determinación de Troponina I , CK-MB y mioglobina como pruebas cualitativas del se de enzimas “Cardiac Status” (spectral diagnosis) en muestra de sangre venosa. La determinación se realizó dentro de las primeras 8 hrs. De hospitalización . Cada paciente recibió tratamiento médico durante 5 días en la unidad coronaria y fueron vigilados clínicamente, con electrocardiograma seriado y se les realizó angiografía coronaria al 5° día. Y se dio seguimiento clinico a 30 días. Resultados: De un total de 100 pacientes incluidos en el estudio a los que se les determinaron troponina I, CPK-MB y mioglobina, se encontró troponina I positiva en 31 de ellos. Se encontró un mayor número de criterios de alto riesgo y de cambios dinámicos del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso en los pacientes con Troponina I positiva, con respecto a aquellos que no la tuvieron, con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos , en ambos aspectos ($p=.03$ y $=.001$ respectivamente). En cuanto a las características angiográficas, existió enfermedad de tronco de la coronaria izquierda en igual porcentaje en ambos grupos, (14%), y la única diferencia significativa fue una mayor frecuencia de lesiones importantes en la arteria descendente anterior en el grupo de Troponina I positiva. (85%) comparado con el 65% en el grupo con éste marcador negativo ($p=.04$). En cuanto a las complicaciones cardiovasculares mayores durante el seguimiento a 30 días, se encontró una diferencia significativa con más complicaciones en los pacientes del grupo de Troponina I positiva , con 12 eventos (38.7%) comparados con 3 eventos (18.8%) en el grupo de pacientes con marcador negativo ($p=.032$). La Troponina I fue el marcador bioquímico que más alto

INTRODUCCION

La cardiopatía isquémica tiene diferentes formas clínicas de presentación, que van desde isquemia silenciosa, angina de esfuerzo, angina inestable, infarto del miocardio y muerte súbita cardiaca. La angina inestable representa un síndrome clínico agudo, cuya gravedad y pronóstico se sitúa entre la angina de esfuerzo crónica y el infarto agudo del miocardio transmural, y que requiere manejo temprano, para prevenir complicaciones inmediatas. A su vez, la angina inestable es una de las principales causas de hospitalización motivada por enfermedad coronaria, y es un padecimiento heterogéneo, que tiene diversas formas de presentación clínica y diferente grado de afección coronaria, por lo cual se han usado clasificaciones para evaluar su gravedad y pronóstico iniciales¹.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el acontecimiento inicial que desencadena la angina inestable y el infarto del miocardio sin onda Q, es en más del 80% de los casos, la rotura de una placa de ateroma que se ve complicada al inducir trombosis y vasoconstricción coronaria, con suboclusión coronaria y una reducción en forma brusca, del aporte de oxígeno al miocardio, lo cual explica el agravamiento de la sintomatología en un paciente previamente controlado.^{2,3}

En un infarto del miocardio sin onda Q, el daño más severo de la placa inestable, resulta en una oclusión trombótica más persistente, quizá de hasta 1 hora, pero el territorio distal del miocardio, tiene habitualmente flujo a través de circulación colateral. Este tipo de infarto, sin elevación del ST en el ECG, representa más del 30% de los casos de infarto agudo del miocardio, y no se beneficia del uso de tratamientos de reperfusión temprana (como son trombolíticos y angioplastia primaria),⁴ por lo cual su manejo inicial es igual al de la angina inestable, con el propósito de "estabilizar" la placa, y prevenir trombosis coronaria progresiva o intermitente.²

En la evolución natural de la angina inestable se tienen más complicaciones cardiovasculares en las primeras 2 semanas después del inicio de los síntomas, y en estudios controlados con placebo, se han estimado cifras de angina refractaria en 23%, Infarto del miocardio con Onda Q en 12% y muerte por causa cardiaca en el 1.7% de los pacientes con angina inestable, sobre todo en los primeros días de hospitalización, si solo recibían medicamentos antianginosos, sin heparina ni aspirina.⁵

Así pues, el tratamiento con heparina regular intravenosa asociada a aspirina, se ha convertido en parte fundamental del tratamiento de estos pacientes, ya que además de ser una terapia dirigida contra la placa inestable complicada con trombo coronario no oclusivo, ha demostrado disminuir mortalidad y frecuencia de infarto del miocardio, en por lo menos un 33%, en todos los pacientes con angina inestable que recibían estos 2 medicamentos en las primeras 48hrs de síntomas^{5,6}. Sin embargo, la cifra de muerte o infarto del miocardio a los 30 días de la hospitalización, es actualmente del 9.1%, a pesar del tratamiento convencional con aspirina más heparina intravenosa⁷. Esta resistencia al tratamiento esta probablemente relacionada a su heterogénea fisiopatología, y al hecho de que la inestabilidad de la placa y la hipercoagulabilidad asociada, pudieran persistir por varias semanas después del inicio del tratamiento⁸.

Por lo anterior, la búsqueda de tratamientos que mejoren lo logrado con heparina regular y Aspirina, son justificados ante las limitaciones del tratamiento actual, y por el

importante problema de salud, que representan éste grupo de pacientes.

Cabe mencionar que a pesar del amplio uso de la heparina intravenosa en angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del ST, tiene algunas desventajas, que limitan sus resultados: En primer lugar existe una amplia variación de su efecto anticoagulante, relacionado a su unión a proteínas del plasma y biodisponibilidad limitada, lo cual requiere monitorización frecuente de laboratorio para ajustar su dosificación⁹. En cuanto a su efecto anticoagulante (antitrombina) y su efecto antitrombótico (anti factor Xa de la coagulación), la heparina regular es neutralizada por el factor 4 plaquetario, abundantemente presente en las plaquetas; y sólo inhibe la trombina circulante, pero no la que se encuentra unida a fibrina⁹. Otra limitación observada en el manejo de síndromes coronarios agudos, es su posible " efecto de rebote " al suspenderla, lo cual probablemente se debe a generación acelerada de trombina y activación plaquetaria, al suspender la infusión intravenosa, lo cual ha hecho que existan variaciones en el tiempo de administración de entre 2 a 7 días, en la mayoría de los estudios⁶. Finalmente, las complicaciones hemorrágicas están asociadas, además de su efecto anticoagulante, a su efecto sobre plaquetas y sobre la permeabilidad vascular, mencionándose desarrollo de trombocitopenia en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados¹⁰.

El estrecho rango de riesgo - beneficio con heparina regular intravenosa, ha dado oportunidad al uso de heparina de bajo peso molecular ó fragmentada (HBPM).

Esta heparina fraccionada, se une menos a las proteínas séricas y tiene una mejor biodisponibilidad, que permite una acción más duradera y predecible, lo cual no requiere de monitorización continua de laboratorio para ajustar dosis, como en el caso de la heparina regular. Cabe mencionar que, tiene un efecto antitrombótico (anti-Xa) mayor, que su efecto sobre trombina (anti-IIa), por lo cual su acción no se refleja en el tiempo de tromboplastina parcial activado.

Otra ventaja teórica sobre heparina regular, es su resistencia al factor 4 plaquetario, por parte de plaquetas activadas¹¹.

Así, con las ventajas teóricas mencionadas, además de su fácil administración vía subcutánea, sin necesidad de monitoreo de laboratorio para ajustar dosis, y su probada eficacia para el tratamiento y profilaxis de trombosis venosa¹², la heparina de bajo peso molecular ha sido utilizada en angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del ST, probando ser, al menos, tan eficaz y segura como la asociación de aspirina y heparina convencional en estudios iniciales¹³.

Estudios aleatorizados posteriores, han mostrado la superioridad de la heparina fraccionada comparada con heparina regular, para reducir las cifras de muerte o infarto a los 6 días de tratamiento, beneficio que se mantuvo hasta los 40 días después, principalmente en no fumadores (FRISC)¹⁴. Como existe variación en el efecto antitrombótico-anticoagulante, entre los diversos tipos de heparina de bajo peso molecular, se han diseñado estudios con daltoparina¹⁴, Nadroparina¹⁵ y enoxaparina¹⁶, en todos los cuales se ha demostrado superioridad con respecto a heparina convencional, logrando disminuir en un 15 a 20% el riesgo de infarto, muerte cardiaca, angina recurrente e incluso necesidad de revascularización coronaria urgente, comparado, con pacientes que reciben el tratamiento estándar con heparina regular intravenosa¹⁶. Este beneficio se hace más evidente a los 14 días del tratamiento y se sostiene en el primer mes después del evento agudo. A pesar de los buenos resultados reportados en los estudios aleatorizados

mencionados, no se han logrado unificar intervalos mínimos de tratamiento con heparina de

bajo peso molecular para angina inestable, lo que hace difícil evaluar la reactivación de la isquemia¹⁰, por lo que existen estudios en proceso con tiempos más prolongados de administración de la HBPM, que sin embargo han reportado mayor incidencia de sangrados, en especial en ancianos y pacientes de bajo peso¹⁷.

Es necesario mencionar que la angina inestable y el infarto no Q, son causa frecuente de hospitalización motivada por enfermedad coronaria en nuestro medio, y que a pesar de ello, no existen estudios aleatorizados en México, con heparina de bajo peso molecular, que evalúen la disminución de riesgos inmediatos que reporta la literatura, cuando se compara con el tratamiento convencional.

La estratificación de alto ó bajo riesgo, se hace cuando el paciente con angina inestable ingresa al hospital, en base a sus antecedentes clínicos, edad, marcadores clínicos de isquemia ó de mala función ventricular y recientemente se utilizan marcadores bioquímicos de daño miocárdico extenso como son la troponina T y la troponina I.²

Se ha demostrado desde 1996 que niveles elevados de troponina I (mayores de 0.4ng/ ml) determinados durante el ingreso hospitalario de éstos pacientes, están asociados a una mayor mortalidad a los 42 días¹⁸ y al año¹⁹, cuando se compara su evolución con pacientes sin elevación de troponina I.

Además niveles altos de troponina I en las primeras 24 horas de hospitalización de pacientes con angina inestable, también han mostrado estar asociados con lesiones coronarias complejas, susceptibles de mayores complicaciones durante tratamiento intervencionista.²⁰

A pesar de existir un mayor riesgo de complicación cardiovascular por cada nanogramo por mililitro que se incremente el valor de troponina I,¹⁸ la medición del nivel de troponina I no es posible en muchos centros hospitalarios y no existen estudios controlados que hayan corroborado la utilidad de pruebas cualitativas, de troponina I, como predictor de un mayor riesgo de complicaciones clínicas ó características angiográficas.

Por lo anterior, el presente estudio pretende evaluar el valor pronóstico de una prueba cualitativa de troponina I (cardiac status) realizada en una muestra de pacientes que ingresaron por angina inestable de alto riesgo, dentro del protocolo ENHNFAI (Enoxaparina Vs Heparina No Fraccionada en Angina Inestable).

OBJETIVOS

PRIMARIO:

1. Evaluar el valor pronóstico de la prueba cualitativa de Troponina I como predictor clínico de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con Angina Inestable de Alto riesgo, tratados con Enoxaparina subcutánea ó Heparina no fraccionada IV.

SECUNDARIOS:

1. Estimar el riesgo de Angina recurrente, infarto del miocardio con onda Q y necesidad de revascularización urgente en pacientes con angina inestable de alto riesgo, que son tratados con heparina de bajo peso molecular , comparados con pacientes tratados con heparina convencional.
- 2.-Comparar el valor pronóstico de CK-MB y Mioglobina cualitativas, con troponina I, como predictores clínicos de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con angina inestable de alto riesgo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y longitudinal en una muestra de 100 pacientes consecutivos, que ingresaron al servicio de urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, con el diagnóstico de Angina Inestable de Alto riesgo, dentro del protocolo de Enoxaparina Vs Heparina No fraccionada (ENHNFAI).

A cada paciente se le realizó determinación de troponina I, CK-MB y mioglobina, como pruebas cualitativas del set “Cardiac Status” (Spectral diagnostics. °) en muestra de sangre venosa. La determinación se realizó dentro de las primeras 8 horas de hospitalización del paciente, independientemente del tratamiento y de otras pruebas de laboratorio. Cada uno recibió tratamiento médico durante 5 días, en la Unidad Coronaria y fue vigilado clínicamente y por Electrocardiograma, realizándoles cateterismo cardiaco a todos. Durante el seguimiento a 30 días se vigilaron complicaciones cardiovasculares mayores como Angina recurrente, infarto del miocardio con onda Q, necesidad de revascularización coronaria urgente y muerte de causa cardiaca. Además se documentó el número de arterias coronarias con lesiones significativas y/o complejas.

Las variables continuas fueron descritas como media con una desviación estandar. Las variables nominales se describen en cantidad y porcentaje. El análisis comparativo univariado de variables continuas se realizó con prueba de T independiente ó su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney) si la distribución era no Gaussiana. Variables dicotómicas fueron comparadas con X² ó prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis multivariado con regresión logística en modo enter y forward wald, utilizando como variable blanco la ocurrencia o nó de complicaciones cardiovasculares mayores durante el seguimiento completo.

Mediante curva ROC se comparó sensibilidad diagnóstica de cada una de las enzimas del kitt de Cardiac Status. La p con valor significativo se consideró < de 0.05.

RESULTADOS

De un total de 203 pacientes incluidos por Angina Inestable en el protocolo ENHNFAI, se obtuvo una muestra de 100 pacientes consecutivos, en los cuales se determinó Troponina I, CK-MB y mioglobina (Cardiac Status) dentro de las primeras 8 horas de su ingreso al hospital. Presentaron Troponina I positiva 31 pacientes y en 69 la prueba fue negativa. Las características clínicas de cada grupo de pacientes se muestran en la tabla 1.

	Troponina I Negativa N = 69	Troponina I Positiva N = 31	P
Edad + DE	58.26 + 10.6	62.3 + 12.7	NS
Diabetes Mellitus (%)	32 (46)	16 (51.6)	NS
Hipertensión Arterial	42 (60%)	12 (38.7%)	NS
Infarto previo	45 (65%)	21 (67.7%)	NS
Cambios ST En ECG ingreso	10 (14.5%)	11 (35.5%)	.03
No. De criterios de alto riesgo	2.52 ± 1.12	3.71 ± 1.3	.001
FE	49.8 ± 11.3	52 ± 10.8	NS
Tx Enoxaparina	37 (53.6%)	19 (61.2%)	NS

Se encontró un mayor número de criterios de alto riesgo y de cambios dinámicos del ST en el ECG de ingreso, en los pacientes con troponina I positiva, con respecto a aquellos que no la tuvieron, con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, en ambos aspectos ($p = .03$ y $p = .001$, respectivamente).

En cuanto a las características angiográficas, existió enfermedad de tronco coronario izquierdo en igual porcentaje en ambos grupos (14%), y la única diferencia significativa fue una mayor frecuencia de lesiones importantes en la arteria descendente anterior en el grupo de troponina I positiva (85%) comparado con el 65% en el grupo con éste marcador negativo ($p = .04$) Tampoco existió diferencia en el número de vasos afectados. Tabla 2.

	Tp I negativa N = 69	Tp I positiva N = 31	P
T. C. I.	10 (14.5%)	4 (14.8%)	NS
DA	45 (65%)	23 (85%)	.04
CX	37 (53.6%)	14 (45.1%)	NS
CD	38 (55.1%)	18 (69.2%)	NS
No. De Vasos con lesión significativa	1.9 + 1.15	2.22 + .93	NS

CD: coronaria derecha , CX: arteria circunfleja, DA: arteria descendente anterior,
TCI: tronco coronario izquierdo.

En cuanto a las complicaciones cardiovasculares mayores durante el seguimiento de los pacientes a 1 mes, se encontró una diferencia significativa, con mas complicaciones en los pacientes del grupo de Troponina I positiva con 12 eventos (38.7%) comparados con 13 eventos (18.8%) en el grupo de pacientes con el marcador negativo. (p = .032) .

	Tp I negativa N = 69	Tp I positiva N = 31	P
Complicaciones Cardiovasculares Mayores*	13 (18.8%)	12 (38.7%)	.032
Hemorragias Totales	5 (7.2%)	6 (19.4%)	NS

* Angor recurrente, Infarto con onda Q, Revascularización urgente ó Muerte.

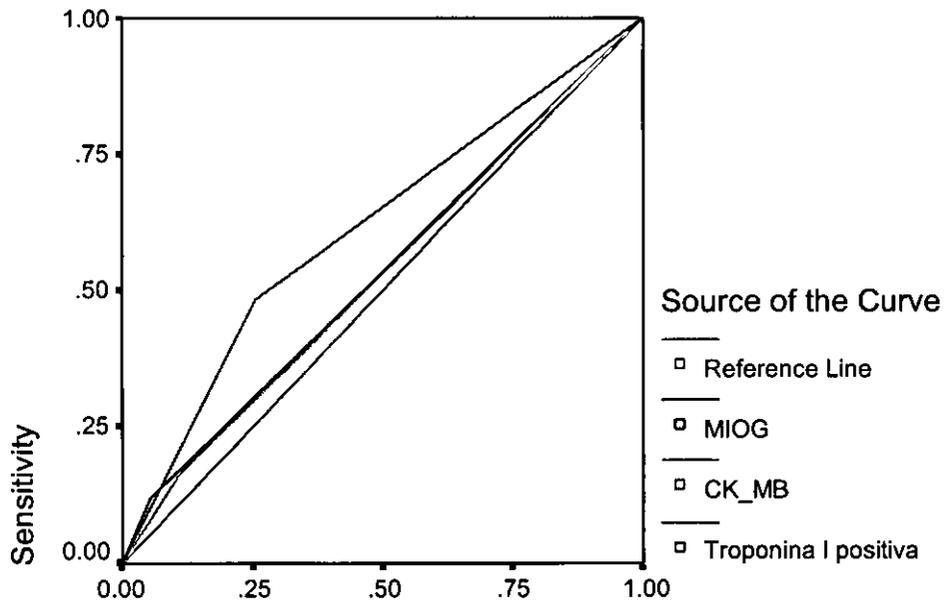
Cabe mencionar que el porcentaje de pacientes tratados con enoxaparina fue similar entre los pacientes con troponina I negativa (54%), comparado con los pacientes con Troponina I positiva (62%), sin diferencia estadística significativa; por lo cual el efecto favorable de éste tratamiento fue equilibrado en ambos grupos.

En las complicaciones hemorrágicas existió una ligera tendencia a mayor número de sangrados en el grupo de troponina I positiva, sin diferencia significativa: 7.2% Vs 19.4%. (p = .078)

En el análisis multivariado los unicos factores que demostraron estar asociados de manera independiente a la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores, fueron la enoxaparina con un efecto protector (RR: - 2.01, IC95% (0.34, .455),(p=.001). Además el número de criterios de alto riesgo se asoció a un riesgo relativo discreto (RR: 0.497, con IC95% de 1.12 a 2.39), p=.010. Para troponina I positiva, el RR fue de 1.05 con IC95% de .737 a 11.07, con p=.129.

La troponina I positiva fue el marcador bioquímico que más alto valor en sensibilidad tuvo, para determinar la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares en éstos pacientes, cuando se comparó con CK-MB y mioglobina. Ver curva ROC.

ROC Curve



1 - Specificity

Diagonal segments are produced by ties.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN

La angina inestable es un síndrome de gran heterogeneidad clínica, pero es resultado de diversos grados de severidad de un mismo mecanismo fisiopatológico, que es el de la formación de un trombo sobre una placa aterosclerótica fisurada. La angina inestable constituye la principal causa de hospitalización por enfermedad coronaria, por lo que resulta muy importante estratificarla para la toma de decisiones en el manejo. En éste estudio se propuso que la presencia del marcador Troponina I en pacientes con angina inestable se relaciona a alto riesgo, porque hubo correlación de la positividad de éste marcador con la presencia de cambios dinámicos del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso, así como mayor frecuencia de presencia de lesiones en la arteria descendente anterior y mayor índice de complicaciones cardiovasculares en el seguimiento a 30 días. Por lo tanto consideramos que la prueba con Troponina I tiene utilidad en el proceso de estratificación de los pacientes con angina inestable .

CONCLUSIONES

1. La prueba cualitativa de Troponina I sirve como predictor clínico de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con angina inestable tratados con Heparina fraccionada ó con Enoxaparina subcutánea. Ya que hubo 12 eventos (38.7%) de complicaciones cardiovasculares mayores en el grupo de pacientes con Troponina I positiva, comparados con 13 eventos (18.8%) de los del grupo de Troponina I negativa para una $p=.032$
2. La Troponina I fue el marcador bioquímico que más alto valor en sensibilidad tuvo para determinar la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares en éstos pacientes cuando se comparó con CK-MB y mioglobina.

DISCUSIÓN

La angina inestable es un síndrome de gran heterogeneidad clínica, pero es resultado de diversos grados de severidad de un mismo mecanismo fisiopatológico, que es el de la formación de un trombo sobre una placa aterosclerótica fisurada. La angina inestable constituye la principal causa de hospitalización por enfermedad coronaria, por lo que resulta muy importante estratificarla para la toma de decisiones en el manejo. En éste estudio se propuso que la presencia del marcador Troponina I en pacientes con angina inestable se relaciona a alto riesgo, porque hubo correlación de la positividad de éste marcador con la presencia de cambios dinámicos del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso, así como mayor frecuencia de presencia de lesiones en la arteria descendente anterior y mayor índice de complicaciones cardiovasculares en el seguimiento a 30 días. Por lo tanto consideramos que la prueba con Troponina I tiene utilidad en el proceso de estratificación de los pacientes con angina inestable .

CONCLUSIONES

1. La prueba cualitativa de Troponina I sirve como predictor clínico de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con angina inestable tratados con Heparina fraccionada ó con Enoxaparina subcutánea. Ya que hubo 12 eventos (38.7%) de complicaciones cardiovasculares mayores en el grupo de pacientes con Troponina I positiva, comparados con 13 eventos (18.8%) de los del grupo de Troponina I negativa para una $p=.032$
2. La Troponina I fue el marcador bioquímico que más alto valor en sensibilidad tuvo para determinar la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares en éstos pacientes cuando se comparó con CK-MB y mioglobina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Braunwald E, Jones RH, Mark DB et al. "Diagnosing and managing unstable angina". *Circulation*. 1994; 90:613-22.
2. Thérroux P, Fuster V. "Unstable Angina and Non-Q wave Myocardial Infarction" *Circulation*. 1998;97:1195-1206.
3. Ambrose JA, Dangas G. "On the pathogenesis of Unstable Angina 1997" *ACC Curr J Review* 1997. Nov-Dec: 17-19.
4. TIMI IIB Investigators. "Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and Non-Q wave myocardial infarction: results of TIMI IIB trial. *Circulation* 1994; 89:1545-56.
5. Thérroux P, Ouimet H, McCans J, et al. "Aspirin, Heparin, or both to treat acute unstable angina". *N Engl J Med*. 1988; 319:1105-1111.
6. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. "Adding Heparin to Aspirin reduces the incidence of Myocardial infarction and death in patients with Unstable angina" A Meta Analysis. *JAMA* 1996; 276:811-15.
7. GUSTO IIB Investigators. "A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:775.
8. Fuster V, Gotto AM Jr, Libby P, Loscalzo J, McGill HC Jr. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biological role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:964-76.
9. Braunwald E. "Heart Disease" 5a ed. WB Saunders Company 1997. Pags:1331-9 y 1593-4.
10. Armstrong PW. "Heparin in Acute Coronary disease - Requiem for a Heavyweight". *N Engl J Med*. 1997;337:492-94.
11. Samama MM, Bara L, Gerotziapas GT. "Mechanisms for the antithrombotic activity in man of low molecular weight heparins" *Haemostasis* 1994; 24:105-17.

12. Girolami A. "Low molecular Weight Heparins in clinical practice: Unsolved or partially solved problems" *Arch Inst Cardiol Méx.* 1998; 68: 69-75.
13. FRIC Investigators. "Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:61-8.
14. The FRISC Study Group. "Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-68.
15. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, et al. "Low Molecular Weight Heparin Versus regular heparin or aspirin in the treatment of Unstable angina and silent Ischemia" *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
16. Cohen M, Demers Ch, Gurfinkel EP, Turpie AG, et al. "A comparison of Low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease (ESSENCE). *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
17. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1474-82.
18. Elliot A, et al. "Cardiac Specific Troponin I levels to predict the risk of mortality in the patients with acute coronary syndromes" *N Engl J Med* 1996; 18: 1342- 49.
19. Galvani M, et al. "Prognostic Influence of elevated values of cardiac Troponin I in patients with Unstable Angina." *Circulation* 1997;8:2053-59.
20. Benamer H, et al. "Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina". *Am Heart Journal* 1999; 5; 455-60.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Hombres o mujeres mayores de 20 años de edad.
- 2) Con **Angina Inestable de Alto riesgo** (con cualquiera de los siguientes: dolor en reposo ≥ 20 minutos, cambios dinámicos del ST ≥ 1 mm, S3, congestión pulmonar, Insuf. Mitral nueva ó aumentada, angor e hipotensión ó edema agudo pulmonar)
- 3) Haber tenido dolor anginoso o su equivalente dentro de las últimas 48hrs previas a su ingreso a la UCC.
- 4) Con evidencia ECG de isquemia miocárdica y/o historia de enfermedad coronaria documentada por cualquier forma (Med Nuclear, P.E. y/o Angiografía coronaria)

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. -Trombolisis ó IAM con onda Q en las últimas 48hrs.
2. -Angor de causas secundarias (taquiarritmia, Hb < 11grs, cardiomiopatía, E.Ao severa)
3. -ACTP en los 6 meses previos ó Cirugía mayor en el último mes (incluyendo CRVC)
4. -ECG que impida valorar cambios del ST (**BRIHH**, WPW y ritmo de MP)
5. --Tratamiento con **acenocumarina** ó heparina en los 7 días previos
6. -Contraindicación para anticoagulación (EVC hemorrágico ó U. péptica activa ≤ 3 meses plaquetas < 150 mil, HTAS descontrolada > 180/110mmHg)
- 7.-Insuficiencia Renal (CrS > 2.5mgs%) ó Insuficiencia hepática (TP > 1.3)
- 8.-Endocarditis Bacteriana Aguda
- 9.-Sospecha de Disección Aórtica ó Pericarditis aguda
- 10.-Pacientes que participen con otro fármaco experimental en los 30 días previos.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Angina Inestable: Dolor torácico de reciente inicio, con duración mayor de 10 minutos, que ocurre en reposo o al realizar mínimos esfuerzos, y que tiene características sugerentes de isquemia miocárdica aguda. Además con:

1) trazo ECG compatible con el diagnóstico clínico (depresión del segmento ST, inversión de la onda T, mínima elevación del ST ó transitoria que no justifique trombolisis)

ó

2) historia de enfermedad coronaria documentada por cualquier método diagnóstico:

* Historia de infarto del miocardio antiguo ó angina de esfuerzo crónica.

* Medicina nuclear con defectos de perfusión sugestivos de isquemia y/o infarto previo.

* Ergometría positiva para isquemia miocárdica.

* Coronariografía previa con al menos 1 arteria epicárdica con lesión angiográfica >50%.

Infarto Del Miocardio Sin Onda Q: cuadro clínico de dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica, con duración ≥ 30 minutos, sin elevación del segmento ST persistente (> 20 minutos) ni desarrollo de nuevas ondas Q significativas en el ECG, que además se asocia con incremento significativo de enzimas cardiacas: CK total dos veces mayor que el límite superior normal y/o incremento de la fracción MB de la creatinina Kinasa sérica (CK-MB) > 3% del total de CK.

Angor Recurrente: Dolor precordial en reposo ≥ 10 minutos de duración, con cambios ECG del segmento ST y/o onda T, a pesar de apropiada medicación antiisquémica, con frecuencia cardiaca menor de 100 latidos por minuto y TA sistólica en límites normales.

Angor Refractario: Dolor precordial en reposo ≥ 30 minutos, a pesar de tratamiento antianginoso máximo IV, pero sin criterios ECG de infarto del miocardio con elevación del segmento ST, ni indicación para trombolisis.

Infarto del Miocardio con Onda Q: cuadro clínico sugerente con súbito desarrollo de nuevas ondas Q significativas, asociados al incremento en los niveles enzimáticos de CK total mayor del doble y/o CK-MB mayor del 3% de CK total.

Revascularización Coronaria urgente: ACTP ó Cirugía de revascularización coronaria requeridas cuando los signos y síntomas fuesen incontrolados, no obstante estar recibiendo tratamiento médico máximo.

Hemorragia mayor: disminución \geq 2grs de hemoglobina y/o necesidad de transfusión.

Muerte: Cese de funciones vitales, en relación a causas cardiovasculares, incluyendo Muerte súbita de la cual es resucitado un paciente.

INDICACIONES PARA SUSPENDER EL ESTUDIO

HEPARINA ESTANDAR

La heparina convencional en infusión deberá ser suspendida en caso de hemorragia mayor ó de reacciones adversas que se encuentren relacionadas con el medicamento, como el caso de trombocitopenia severa, asociada o no a fenómenos trombóticos arteriales o venosos, así como en el caso de reacciones anafilácticas.

HEPARINA FRACCIONADA

Durante el periodo de tratamiento hospitalario se suspenderá la aplicación del medicamento, cuando se alcance algún punto final (angor recurrente o refractario, infarto del miocardio con onda Q ó necesidad de revascularización urgente). Además cuando ocurra hemorragia mayor, algún fenómeno anafiláctico ó de insuficiencia renal severa (elevación de creatinina $>$ 3mgs%) Los pacientes serán tratados de acuerdo con el procedimiento de rutina de la Unidad Coronaria, y se les dará seguimiento.

En ambos casos se dará por finalizado el estudio en condiciones normales, cuando el paciente haya completado el protocolo tal como está previsto, después de haber recibido el tratamiento completo y se haya supervisado el cumplimiento del mismo, con todos los exámenes clínicos y de laboratorio exigidos, durante puntos de corte del seguimiento.

PROCEDIMIENTO DE ALEATORIZACION

La distribución al azar será abierta, y tipo de heparina a administrar, se efectuará mediante tablas previamente establecidas, siendo asignado cada paciente a recibir heparina no fraccionada intravenosa ó heparina fraccionada (Enoxaparina) subcutánea.