



11205
44

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (PARNAPARINA) EN EL
TRATAMIENTO AGUDO DE LA ANGINA INESTABLE

TESIS CON
FALLA EN

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA
PRESENTA :
DR. HORACIO PÉREZ SALGADO

2003 01



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 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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

**A MIS PADRES, JOSE DAMIAN Y SILVIA.....
POR SU APOYO EN TODO MOMENTO DE MI VIDA
POR ENSEÑARME QUE CON ESFUERZO PODEMOS
LOGRAR NUESTRAS METAS**

**A LA UNAM , A LA FACULTAD DE MEDICINA,
A LA DIVISIÓN DE POSTGRADO EN MEDICINA
POR SER PARTE FUNDAMENTAL DE MI FORMACIÓN**

**AL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
POR HABERME COBIJADO BAJO SU TECHO**

**A MIS MAESTROS DE CARDIOLOGIA
POR HABERME ENSEÑADO EL CAMINO DE LA MEDICINA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA**

**DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DR ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA
MEDICO CARDIOLOGO
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA CRITICA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
ASESOR DE TESIS**

**DR. HORACIO PEREZ SALGADO
MEDICO CARDIOLOGO REALIZADOR DE TESIS**

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

AGRADECIMIENTOS	2
INDICE	3
INTRODUCCIÓN	4
CAPITULO I ANTECEDENTES Y CONCEPTOS BÁSICOS		
1.1 SINDROMES CORONARIOS AGUDOS	6
1.2 ANGINA INESTABLE	7
1.3 HEPARINA	12
1.4 HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (PARNAPARINA)	16
CAPITULO II EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN		
2.1 TITULO	18
2.2 OBJETIVO	18
2.3 HIPOTESIS	18
2.4 MATERIAL Y METODOS	19
2.5 RESULTADOS	21
2.6 DISCUSION Y CONCLUSIONES	35
CAPITULO III		
PERSPECTIVAS A FUTURO	38
REFERENCIAS	40
FORMULARIO	43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

Ante los constantes cambios en el estilo de vida derivadas de los fenómenos sociales, económicos y culturales además de los avances en medicina encaminados a la terapéutica y diagnóstico, se ha venido presentado cada vez mas frecuente e incluso en proporciones alarmantes en nuestro país la presencia de padecimientos crónico-degenerativos generando una alta morbilidad y mortalidad, de entre las principales causas de muerte reportadas en nuestro país la registrada como cardiopatía isquémica que engloba al grupo de infarto al miocardio, angina inestable, angina estable y muerte súbita se encuentra dentro de las primeras 5 causas de muerte de la población adulta que oscila entre el grupo de edad de 40 a 75 años. Con todo y esto, el reporte es subestimado ya que una serie de patologías esta íntimamente ligada a la cardiopatía isquémica como factores primarios para el desarrollo de esta, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y el tabaquismo.

Debido a esta situación que representa un gran problema de salud publica al implicar un considerable porcentaje de la población económicamente activa genera aun derrama de recursos su atención en los niveles secundarios y terciarios de atención. Con el desarrollo de avances científicos y tecnológicos encaminados a perfeccionar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos los servicios de salud publica deben de evaluar y determinar aquellas medidas que consideren las mejor indicadas y económicamente viables para su utilización en la atención y tratamiento de los pacientes todo esto sin poner en cuestión ni subestimar el compromiso de brindarle una adecuada atención y un optimo beneficio a nuestra población que requiere estos cuidados.

Dentro de los recursos disponibles para la terapéutica de las patologías que implican los síndromes coronarios agudos se encuentran con beneficio demostrado y con una indicación de su uso ya establecida una serie de fármacos tales como: nitratos, antiagregantes plaquetarios, bloqueadores de los receptores beta, trombolíticos y anticoagulantes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La utilización y beneficio de la heparina como anticoagulante en el tratamiento de la angina inestable se ha demostrado por la evidencia clínica y por estudios anatomopatológico que implican el desarrollo y progresión de un trombo oclusivo coronario por activación de fuertes estímulos tromboticos, en este caso la utilización de la heparina se encamina a la inactivación de del factor Xa y detener por esta vía la progresión del trombo oclusivo, estableciendo ya un régimen de dosificación y monitorización del mismo.

Desde el inicio de los años 80s se ha desarrollado una serie de derivados despolimerizados de la heparina llamados heparina de bajo peso molecular residiendo como características principales una mayor estabilización tanto en la vida media como un efecto terapéutico sostenido el cual es inherente a su peso molecular; Los primeros reportes de su utilización residían principalmente en aquellas situaciones en las que se requería una menor complicación de hemorragias significativas que ofrecen estos derivados, por lo que se utilizaron inicialmente en la prevención o tratamiento de la tromboembolia pulmonar secundaria a procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de cadera o rodilla o enfermedad venosa periférica, ante su efectividad comprobada se empezó a estudiar el efecto como principal fármaco en el tratamiento de la trombosis profunda e investigándose nuevas opciones de tratamiento siendo actualmente una de las líneas de investigación el comportamiento terapéutico y efecto clínico de la utilización de las heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos que implican tanto el infarto al miocardio, como la angina inestable e incluso se experimenta mas allá como coadyuvante en el manejo de los pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos de reperfusión coronaria como la angioplastia transluminal percutanea con y sin la utilización de prótesis endovasculares stenz.

En el presente reporte nos enfocamos a determinar la eficacia y seguridad del empleo de una heparina de bajo peso molecular (parnaparina) en el tratamiento agudo de la angina inestable en comparación con la terapia estándar de heparina sodica no fraccionada.

TRABAJO CON
TALLA DE BUREN

CAPITULO I

ANTECEDENTES Y CONCEPTOS BASICOS

1.1 SINDROMES CORONARIOS AGUDOS

Los sindromes coronarios agudos pueden ser clasificados en tres distintas entidades:

- (1) angina inestable
- (2) Infarto al miocardio No-Q
- (3) Infarto al miocardio con onda Q

La formación de un trombo secundario a la ruptura y fisura de una placa en una arteria coronaria aterosclerótica es el denominador común en las tres formas. La placa que sufre disrupción de su capa contiene altas concentraciones de colesterol en la base de la misma. Los análisis patológicos de los sitios de ruptura muestran un gran número de macrófagos infiltrando las capas fibrosas y lipídicas de la placa en el sitio de la fisura, se ha sugerido que las enzimas líticas de estas células pueden dañar y fisurar aun más la placa dañada precipitando la disrupción de la misma. Estos fenómenos además del incremento en las fuerzas dinámicas de la fricción en un área de estenosis, provocan cambios agudos en la opresión del flujo coronario y en la presión intraluminal del vaso además del consiguiente aumento de la frecuencia cardíaca son todos estos factores precipitantes y disparadores de la disrupción de la placa. La angina inestable puede ser originada por la progresión de la severidad de la estenosis debido a cambios agudos en la placa con o sin sobreformación de trombo. En el caso de la angina inestable una porción del trombo formado es lábil resulta solo en una oclusión intermitente. La vasoconstricción originada por la liberación de mediadores vasculares liberados por las plaquetas y el endotelio contribuyen a reducir aun mas el flujo sanguíneo agravando la isquemia cardíaca.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El infarto no-Q es el resultado de la persistencia del trombo con o sin la presencia de vasoconstricción coronaria, resultado con un mayor daño e isquemia cardiaca que la angina inestable. La oclusión completa es seguida por reperfusión temprana con un incremento ligero y temprano de las concentraciones de creatinfosfocinasa en comparación que el infarto transmural o llamado con onda Q. El territorio arterial coronario distal es generalmente abastecido por flujo de colaterales.

El infarto con onda Q se considera que es debido a la oclusión persistente de la arteria coronaria por un trombo y se asocia con una lesión mayor de las placas ateroscleróticas en comparación de los otros síndromes coronarios agudos.

1.2 ANGINA INESTABLE

Los pacientes con angina inestable usualmente refieren historia previa de malestar precordial incluso en reposo o con mínima actividad física en episodios que duran menos de 20 minutos, el desconfort o de presentar dolor generalmente es de mayor intensidad que el de la angina de esfuerzo. El episodio generalmente responde a nitratos aunque en muchas ocasiones es necesario indicar derivados opiáceos. En muchos casos no se identifican factores desencadenantes. La presentación electrocardiográfica puede variar desde un electrocardiograma sin cambios prácticamente normal desde francos datos de isquemia y lesión miocárdica. El perfil de laboratorio generalmente es negativo para la presencia de marcadores de necrosis miocárdica aunque en estudios recientes se ha detectado elevaciones ligeras de marcadores del tipo de la troponina lo que refleja la presencia de "microareas" de necrosis miocárdica en los episodios de angina inestable. En el caso del infarto al miocardio no-Q se aceptan elevaciones de la CPK usualmente de menos de 1000 UI aunque en realidad se acepta que el comportamiento y tratamiento de estas dos situaciones es prácticamente la misma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se han propuesto diversas maneras de asignar la estratificación del riesgo y por ende las medidas terapéuticas en cada caso. Cabe destacar que de estos diversos grupos el paciente que presenta cuadro de angor en reposo refleja un mayor riesgo de muerte o de presentar un infarto al miocardio no fatal.

Riesgo a corto plazo de muerte o de presentar un infarto al miocardio no fatal.

Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo
Angor prolongado Cuadro de >20min	Angor de reciente inicio con poca prob. De EAC	angor que aumenta frecuencia o durac.
Edema agudo pulm.	Angor en reposo que Responde a nitratos	angina provocada por bajo umbral
Angor con Insuf. Mitral O soplo mitral nuevo	Angor con cambios en T	Angina de reciente Inicio (2 sem. a 1m)
Angor en reposo con Cambios en el ST	Angina nocturna	dolor precordial atípico sin cambios en ECG
Angor con S3 o estertores	Angor de rec. inicio con CCS III o IV	
Angor con hipotensión	Presencia de Q o depresión ST <1mm	
Edad mayor de 65 años		

El diagnóstico de angina inestable depende de un cuidadoso examen físico que contenga un interrogatorio dirigido y la interpretación correcta de un electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Los estándares de atención de calidad en los servicios de admisión de urgencias de la bibliografía actual describen que el médico especialista adscrito a un servicio de urgencias debe tener la suficiente familiaridad con el padecimiento y sus implicaciones para que, tras un breve análisis de la información disponible asegurar el diagnóstico de un síndrome coronario agudo e iniciar tratamiento y la pronta referencia del paciente a una unidad de cuidados coronarios. El tiempo estimado se recomienda de 5-7 minutos.

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

En la identificación de los pacientes que cursan con un síndrome coronario agudo deben tenerse en cuenta 2 condiciones:

- (1) Valorar la probabilidad de presentar enfer. Art. Coronaria y síntomas de un síndrome coronario agudo
- (2) Valorar los riesgos de resultados adversos

Después de tomar en cuenta estas dos situaciones el paciente debe de ser asignado a una de las categorías diagnósticas:

- 1) sin enfermedad arterial coronaria
- 2) angina estable
- 3) angina inestable
- 4) infarto al miocardio.

El tratamiento dependerá del diagnóstico asignado, la severidad de los síntomas y el estado hemodinámico del paciente. Se debe de iniciar el tratamiento en la misma sala de urgencias y los fármacos empleados en la evaluación inicial incluyen: ácido acetilsalicílico, heparina, nitratos intravenosos u orales y betabloqueadores. Además de una serie de medidas completaría como la administración de oxígeno suplementario, reposo absoluto, el monitoreo de la frecuencia cardíaca y la oxigenación de la sangre arterial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Durante el periodo de terapia intensiva medica deberá monitorizarse apropiadamente el resultado de los fármacos empleados y de efecto inmediato.

El punto principal en el manejo de la heparina intravenosa es la obtención de un tiempo de tromboplastina activada a las 6 hrs. de iniciada la terapia o de efectuar cualquier cambio hasta obtener niveles terapéuticos de 1.5 a 2.5 veces los tiempos reportados por el control y que se registre en 2 ocasiones consecutivas.

Una vez que se ha alcanzado esto la determinación del TTPa se repetirán cada 24 hrs.

Debe tenerse un juicioso monitoreo del manejo de la heparina ya pudieran presentar situaciones que implican cambios o reconsideraciones sobre su uso como lo son la persistencia de isquemia, sangrado o hipotensión situaciones que nos obligan a la determinación de las cifras de hemoglobina y hematocrito ante la mínima sospecha de hemorragia inducida o agravada por el uso de la heparina.

De no existir contraindicaciones se administraran betabloqueadores a una dosis en la cual puedan manifestarse su acción cronotropa negativa y de ser posible deberá llevarse al paciente a frecuencias cardiacas entre 55 a 60 latidos por minuto vigilando estrechamente que no existan manifestaciones de bajo gasto además de la vigilancia ante el desarrollo de broncoespasmo o falla cardiaca.

Para el uso de nitratos por vía intravenosa deberá ajustarse la dosis de acuerdo a la sintomatología del paciente y en especial caso no deberán existir contraindicaciones para su uso como la presencia de hipotensión con cifras tensionales sistólicas por debajo de 90 mmHg o diastólicas menores a 70 mmhg. Una vez iniciada la terapia el incremento de la dosis deberá ser gradual en caso de requerirlo hasta manifestar un efecto terapéutico el cual es descrito como disminución del 10% de las cifras básales registradas de tensión arterial para un

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

paciente sin antecedentes de hipertensión arterial y un descenso de hasta el 30% de los niveles registrados de un paciente hipertenso a su ingreso a la unidad coronaria.

La discontinuación del tratamiento intravenoso generalmente ocurre entre el 3er y 5to día pero como norma principal deberán transcurrir al menos 24 hrs. asintomático para mayor seguridad del paciente.

De presentarse una evolución complicada se valorara el mantenimiento de la terapia así como de las decisiones terapéuticas inmediatas encaminadas a resolver estas complicaciones y establecer una terapia de reperfusión coronaria invasiva.

Dentro de las situaciones que nos obligan a valorar el envío de un paciente a la sala de hemodinámica para la realización de un estudio angiografico y decidir si es susceptible de una terapia de reperfusión como la angioplastia coronaria o el referirlo a la realización urgente de puentes aortocoronarios son:

- (1) Angina que no resuelve a un manejo medico "apretado" (angina refractaria)
- (2) Insuficiencia cardiaca CF III o edema agudo pulmonar
- (3) Insuficiencia mitral secundaria a disfunción del músculo papilar por isquemia
- (4) Arritmias ventriculares letales
- (5) Choque cardiogenico
- (6) Bloqueo auriculoventricular de grado avanzado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para estos pacientes, el referirlos a estudio hemodinámico por alguna de estas causas implica que ya se ha intentado un manejo farmacológico indicado para cada caso sin una respuesta satisfactoria.

De no ser posible la instalación de un balón de contrapulsación en la cama del paciente deberá de realizarse en la sala de hemodinámica. La excepción para estos casos es la presencia de enfermedad vascular periférica severa, insuficiencia aórtica y el antecedente de aneurisma aórtico.

Una vez determinada la anatomía coronaria y severidad de las lesiones se seleccionaran los pacientes en esos momentos susceptibles de reperfusión por angioplastia o los que deban referirse a puentes aortocoronarios.

En los pacientes en quienes se demuestre enfermedad significativa con obstrucción del 70% o más de 3 vasos con compromiso importante de la función ventricular (fracción de expulsión < 50%) deban referirse a cirugía.

De igual manera deban referirse aquellos pacientes con enfermedad de 2 vasos y compromiso subtotal de la arteria descendente anterior con depresión de la función ventricular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3 HEPARINA

La heparina fue descubierta por Mclean en 1916. Mas de 20 años después, Brinkous y colaboradores demostraron que la heparina requería de un cofactor plasmático para su actividad anticoagulante, este cofactor fue llamado antitrombina III por Abildgaard en 1968. En los 70s Rosemberg et al elucidaron los mecanismos de interacción entre la heparina y la antitrombina III, de mostrando que el centro activo serina de la trombina y otras enzimas coagulantes es inhibido por un centro reactivo de arginina en la molécula de ATIII, produciendo un cambio conformacional en el centro reactivo de la

arginina que convierte la ATIII de un lento inhibidor de la coagulación en un progresivo y rápidamente inhibidor de la coagulación. La AT III fija de manera covalente el centro activo de serina de las enzimas coagulantes y la heparina. Posteriormente fue demostrado que la heparina fija a la ATIII y potencia su actividad a través de una unidad de glucosamina contenida en dentro de una secuencia de pentasacaridos, estructura la cual ya ha sido comprobada por síntesis química.

Solo una tercera parte de la heparina se fija a la ATIII y esta fracción es responsable de muchos de sus efectos anticoagulantes. Las 2 partes restantes de la heparina tienen una mínima actividad anticoagulante en concentraciones terapéuticas, pero en altas concentraciones (mayores que las usadas en la clínica) la heparina cataliza ambas reacciones de alta y baja afinidad del efecto de la antitrombina por un segundo cofactor serico proteico llamado cofactor de heparina II.

El complejo heparina/ATIII inactiva un numero de enzimas de la coagulación, incluyendo a la trombina (IIa) y los factores Xa, XIIa, Xia, y IXa, de estos, la trombina y el factor Xa son los mas susceptibles de la inhibición.

La heparina se fija a las plaquetas in vitro y pueden inducir o inhibir la agregación plaquetaria, dependiendo de las condiciones experimentales. Las fracciones de alto peso molecular con baja afinidad por la ATIII tiene un mayor efecto sobre la función plaquetaria que las fracciones de heparina de bajo peso molecular con alta afinidad por la ATIII La heparina incrementa el tiempo de sangrado en los humanos e incrementa la perdida de sangre por la microvasculatura. La interacción de la heparina, las plaquetas y las células endoteliales puede contribuir al sangrado inducido por la heparina por un mecanismo independiente de los efectos anticoagulante de la heparina. La heparina además incrementa la perdida por permeabilidad de los capilares y suprime la proliferación de células espumosas de la capa muscular vascular.

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

La heparina es heterogénea en respecto a su tamaño molecular, actividad anticoagulante y propiedades farmacocinéticas. El peso molecular de la heparina se encuentra entre dentro del rango de 3000 a 30000 con una media de 15000. La actividad anticoagulante de la heparina es heterogénea debido a que una sola tercera parte de las moléculas de heparina administrada tiene efecto anticoagulante y debido a que el efecto dependerá también del perfil de aclaración de la heparina que esta condicionado por el peso molecular de la misma, por lo que las moléculas de heparina de alto peso molecular son aclaradas del torrente sanguíneo mas rápidamente que las de bajo peso molecular.

Las dos rutas preferidas de administración de la heparina son la administración subcutánea y la infusión intravenosa. Si se elige la vía subcutánea la dosis inicial debe de ser lo suficientemente alta para compensar la reducida biodisponibilidad de la heparina administrada de esta forma.

Si se requiere un efecto anticoagulante inmediato la dosis inicial debe de ser acompañada de un bolo intravenoso debido a que el efecto anticoagulante en la administración subcutánea es de 1-2 horas.

Ante una gran variedad de reactivos comerciales para medir la efectividad de la heparina se ha determinado que un rango terapéutico se debe de encontrar con un reporte de TTPa de 1.5 a 2.5 sobre lo reportado por el TTPa testigo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Usos clínicos de la heparina:

- (1) Tratamiento del tromboembolismo venoso
- (2) Profilaxis del tromboembolismo venoso
- (3) Enfermedad arterial coronaria
 - Angina inestable
 - Infarto al miocardio no-Q
 - Infarto al miocardio agudo con onda Q
- (4) Tromboembolia pulmonar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.4 HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (PARNAPARINA)

La parnaparina es obtenida a través de despolimerización de la heparina estándar en presencia de acetato crupico y peróxido. La preparación resultante, es una mezcla de oligosacáridos que posteriormente es purificada por cromatografía, resultando con un peso molecular medio de 3.5 a 5.0 kd. El grado de sulfatación es menor que el de la heparina convencional.

La toxicidad de la parnaparina parece ser muy baja en animales de experimentación. La dosis letal 50 fue de 1000mg/Kg cuando se administra intravenosa en ratones y entre 200 a 300 mg/kg. en perros. La droga parece estar libre de efectos teratogénicos, propiedades mutagénicas o efectos sobre la fertilidad.

Los efectos sobre los demás órganos son comparables con los provocados por la heparina estándar.

De forma similar a otras heparinas de bajo peso molecular (nadroparina, enoxiparina) la parnaparina fue significativamente menos activa que la heparina estándar en potenciar el efecto de agregación plaquetaria inducida por el ADP. Estos resultados están de acuerdo con la idea general de que las fracciones de heparina de alto peso molecular son menos activas en sistemas similares que las heparinas de bajo peso molecular. Además de esto, la parnaparina tiene un bajo efecto inhibitorio sobre la actividad anticoagulante de la prostaciclina.

La parnaparina parece ser más inactiva sobre las plaquetas. No se registran cambios en la cuenta plaquetaria, o de evidencia de sangrado en la aplicación aguda en hombres en dosis mayores de 12,800 UI aXa. y como en consecuencia de esta reducción de la influencia sobre las plaquetas, la parnaparina resulta en una menor

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

capacidad de provocar sangrado en varios experimentos animales, en comparación con a heparina estándar.

Muchos datos de la cinética de la parnaparina así como otras heparinas de bajo peso molecular, están basadas en la actividad antiXa, considerado como el mecanismo de la actividad antitrombotica de esta droga, sin embargo como ya se expuso este no es el único mecanismo por el que actúa la parnaparina.

Por la ruta intravenosa el pico de la actividad anti Xa fue inmediato (<5 min.) Posteriormente, se produce una curva en descenso hacia los distintos niveles compartimentales. La vida media en plasma es claramente dependiente de la dosis y más larga al compararse con la heparina estándar.

Las vías subcutánea o intramuscular tienen resultados similares, la parnaparina es rápidamente absorbida en un tiempo máximo de 3 hrs. , seguida por una lenta eliminación dependiente de la dosis, registrándose todavía actividad anti Xa de 12 a 20 hrs. después de su aplicación en cualquiera de estas 2 vías con una biodisponibilidad del 100%.

El uso de agentes antitromboticos en la enfermedad arterial deber de ser racional y establecer el concepto de que los eventos tromboticos pueden ser fuertemente influenciados por la historia natural de la de la patología de fondo, y no solamente influenciada por el cuadro agudo como el infarto al miocardi0 o la enfermedad vascular cerebral. La parnaparina tiene ventajas y ofrece mayor seguridad con un esquema de aplicación simple en los tratamientos a largo plazo. Desafortunadamente las investigaciones en este campo continúan todavía en fases preliminares.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO II

EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

2.1 TITULO

Evaluación de la efectividad de la heparina de bajo peso molecular (parnaparina) en el tratamiento agudo de la angina inestable y el infarto al miocardio no-Q.

2.2 OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de la heparina de bajo peso molecular (parnaparina) en pacientes con angina inestable o infarto al miocardio no-Q durante la fase aguda hospitalaria.

2.3 HIPOTESIS

El uso de parnaparina disminuye el riesgo de presentar un nuevo ataque anginoso y la probabilidad de muerte en los pacientes con angina inestable o infarto al miocardio así como disminuir la probabilidad de requerir un procedimiento urgente de revascularización (cirugía de puente aortocoronario o angioplastia coronaria)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4 MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria del hospital Juárez de México SSA en el periodo comprendido entre diciembre de 1998 a enero 2000 y que cumplieran con los criterios de inclusión para el estudio.

Criterios de inclusión:

- (1) Presencia de angor inestable
- (2) Edad mayor de 30 años
- (3) Presencia de infarto al miocardio no-Q
- (4) Datos electrocardiográficos evidentes de cardiopatía isquémica
- (5) Consentimiento del paciente a ingresar al estudio
- (6) Clase funcional III o más de la Canadian Cardiovascular Society

Criterios de exclusión:

- (1) Evolución hacia el IM con onda Q
- (2) Necesidad de instalar terapia trombolítica inmediata
- (3) Revascularización 2 meses previos
- (4) Antecedente de trombocitopenia inducida por heparina
- (5) Contraindicación para el uso de anticoagulantes
- (6) Presencia de alguna situación que requiera anticoagulación continua

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- (7) Presencia de enfermedad terminal
- (8) Embarazo
- (9) Marcapaso permanente

Una vez que se determine que cumple con los criterios de inclusión y no presenta ningunos de los criterios de exclusión se le asignara a una de las dos modalidades de tratamiento consistiendo en un grupo el cual recibirá heparina de bajo peso molecular (parnaparina) en dosis de 6400 UI en forma subcutánea una dosis c/12 hrs. por 7 días con registro y control de TTPa a las 24 hrs. , 72 hrs. y a los 7 días de estancia hospitalaria, registrando la presencia de complicaciones inherentes al tratamiento o a la patología de fondo apuntando la necesidad de requerir un procedimiento urgente de reperfusión coronaria (cirugía o PTCA) así como registro de puntos terminales del estudio como progresión hacia un infarto de onda Q, angina refractaria al tratamiento o muerte de origen cardiaco.

El grupo en comparación se indicara manejo con heparina estándar no fraccionada en infusión como se indica el manejo ya establecido, con toma de control de TTP al inicio de la terapia posteriormente cada 6 hrs. hasta lograr un ajuste del TTP de 1.5 a 2.0 del TTPa registrado como testigo y su control posterior c/24 hrs. Se determinara las mismas situaciones que para el grupo de heparina de bajo peso molecular.

Se compararan los resultados de ambos grupos de estudio para determinar la efectividad y seguridad de cada tratamiento en cuestión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.5 RESULTADOS

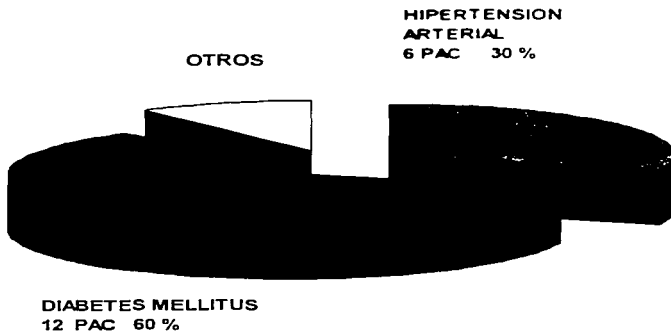
El grupo asignado a tratamiento con parnaparina consistió en 20 pacientes. Siendo el rango de edad de 39 a 87 años de edad con una media de edad de 61.5 años siendo el grupo más numeroso el de 51 a 60 años con 6 pacientes representando el 30% de este grupo.

La distribución por sexo correspondió con 4 mujeres (20%) 16 hombres (80%).

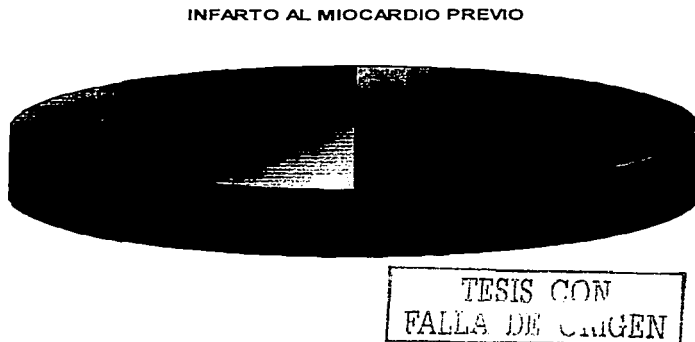


TESIS CON
FALLA DE CUMPLIMIENTO

La cantidad de pacientes con DM en este grupo correspondió a 6 (30%) El numero de pacientes con HTA fue de 12 (60%).

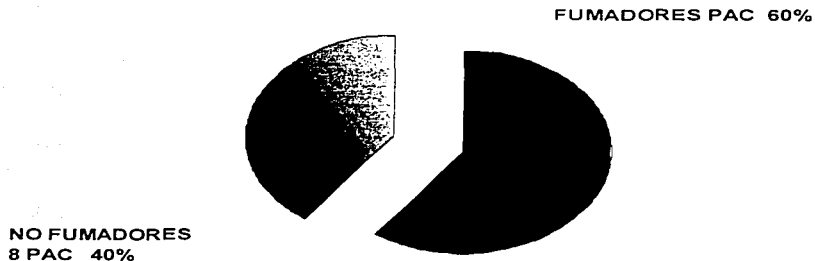


El grupo de pacientes con historia de infarto al miocardio previo fue de 10 pacientes (50%).



El grupo que refirió hábito tabaquico fue de 12 pac. (60%) .

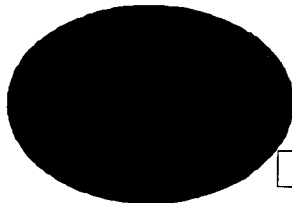
TABAQUISMO



De los 20 pacientes incluidos en este grupo 18 (90%) de ellos fueron diagnosticados con angor inestable y 2 de ellos (10%) con infarto no-Q.

DIAGNOSTICO

Infarto no Q n=2 10%



Angor inestable n=18 90%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No hubo diferencias entre los parámetros de laboratorios obtenidos a su ingreso en el grupo de pacientes.

Solamente se reporto una (5%) defunción por causa de origen cardiaco en este caso con progresión hacia el IM con onda Q y desarrollo de choque cardiogenico al 3er día del tratamiento con necesidad de referir de forma urgente ha la realización de PTCA falleciendo durante el procedimiento.

DEFUNCIONES PARNAPARINA

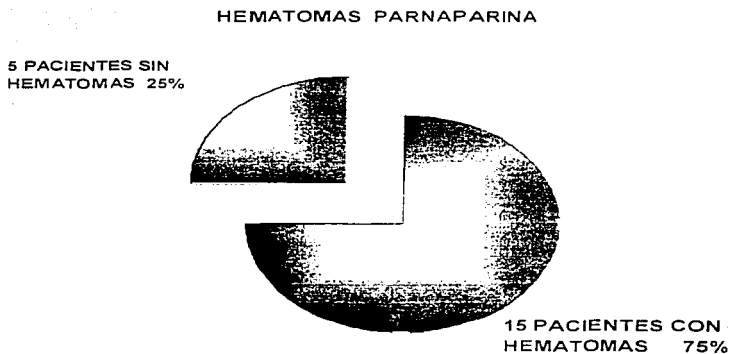
DEFUNCIONES 1 PAC 5%



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

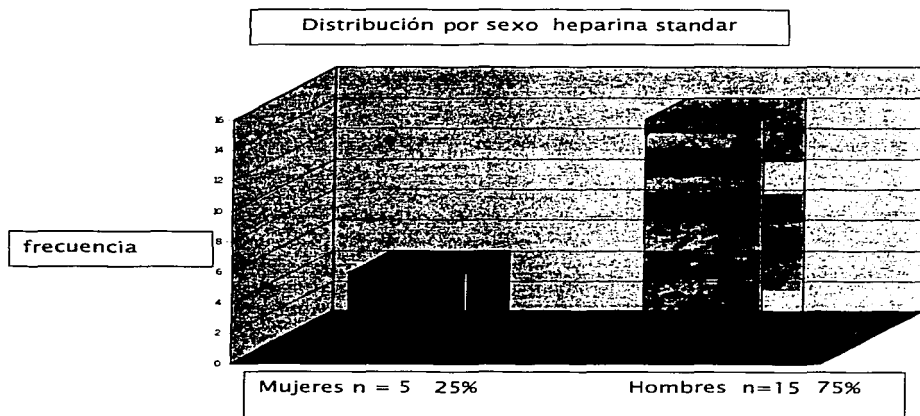
El otro paciente correspondió a un caso con presencia de IM no-Q el cual ingresa con datos clínicos y hemodinámicos de choque cardiogenico ameritando terapia estrecha con monitorización hemodinámica a través de catéter de flotación logrando su estabilización hemodinámica, asociado a esto presenta desequilibrio metabólico severo con presencia de cetoacidosis diabética y neumonía de focos múltiples falleciendo a los 4 días de iniciada la terapia por complicaciones respiratorias no considerándose la causa de origen cardiaco o secundaria a complicaciones por el tratamiento anticoagulante.

Dentro de los efectos secundarios e el manejo de parnaparina los registrados fueron la presencia de hematomas ligeros a moderados en los sitios de aplicación en 15 de los 20 casos (75%).



TESIS COM
FALTA DE GEN

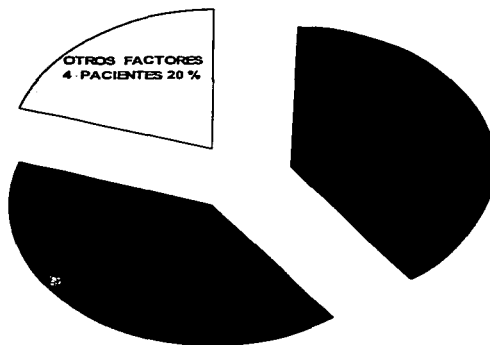
El grupo asignado a manejo con heparina estándar consistió en 20 pacientes los cuales presentaron un rango de edad de los 42 a los 79 años con una media de 60.9 años. El rango de edad con mayor número de pacientes fue el comprendido entre los 51 a los 60 años con 6 pacientes (30%). La distribución por sexo fue de 5 mujeres (25%) y 15 hombres (75%).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La población del grupo con antecedente de diabetes mellitus fue del 40% (n=8). Los pacientes en este grupo con antecedentes de hipertensión arterial fueron en proporción del 40% (n=8).

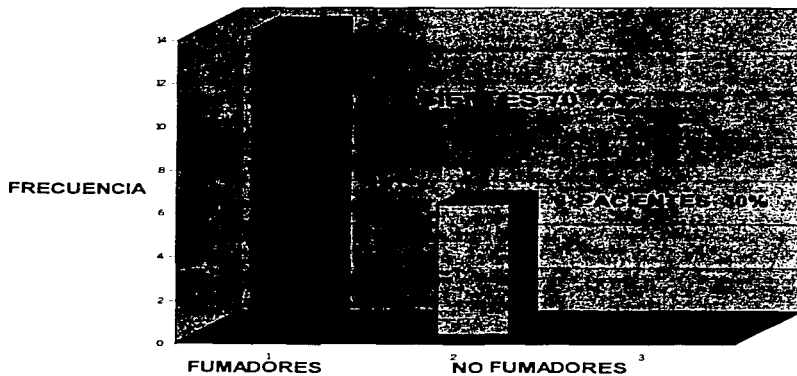
Diabetes mellitus e Hipertensión arterial



TESIS CON
FALLA EN EL ORIGEN

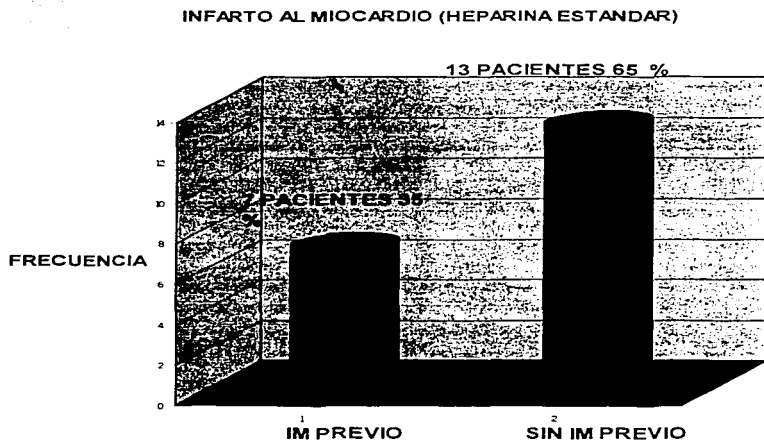
De los 20 pacientes el 70% de ellos (n=14) tuvieron antecedente de tabaquismo.

TABAQUISMO (HEPARINA ESTANDAR)



TESIS CON
FALTA DE FUENTE

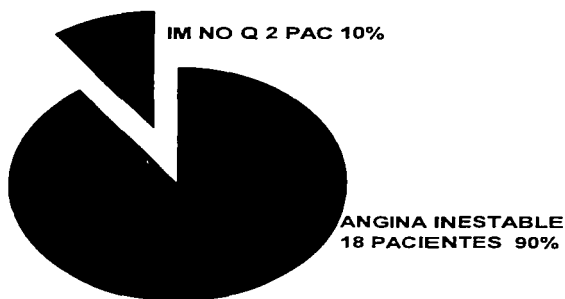
35% de los pacientes (n=7) presentaron historia previa de infarto al miocardio.



TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

De la población de este grupo el 90% (n=18) se diagnosticó como angor inestable y solo el 10% (n=2) con infarto al miocardio no-Q.

DIAGNOSTICO (HEPARINA ESTANDAR)



No se presentaron defunciones en este grupo, pero en contraste se considero falla de la terapia en 2 pacientes (10%) por presentar ellos inestabilidad hemodinámica con insuficiencia cardiaca con una clase funcional de la NYHA III a pesar de instaurar un manejo medico completo para la insuficiencia cardiaca y para la angina inestable, considerándose para esto un periodo de mas de 24 hrs. sin mejoría de sus condiciones clínicas, motivo por lo que fueron referidos para estudio hemodinamico y realización de PTCA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FALLA DEL TRATAMIENTO (HEPARINA ESTANDAR)

2 PACIENTES CON FALLA DE TX 10%



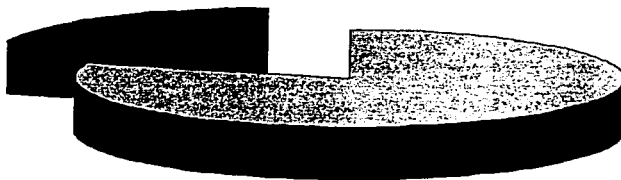
El rango obtenido en la determinación del TTPa vario en el orden de los 23 a los 120 segundos; con un promedio de 60.3 segundos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las complicaciones más frecuentes en este grupo fueron las clasificadas como sangrado menor con la presencia de gingivorragias en 16 pac. (80%) y epistaxis en 8 pac. (40%). No se reporto la presencia de plaquetopenia ni efecto paradójico de la heparina.

GINGIVORRAGIAS (HEPARINA ESTANDAR)

SIN GINGIVORRAGIAS 4 PACIENTES 20 %

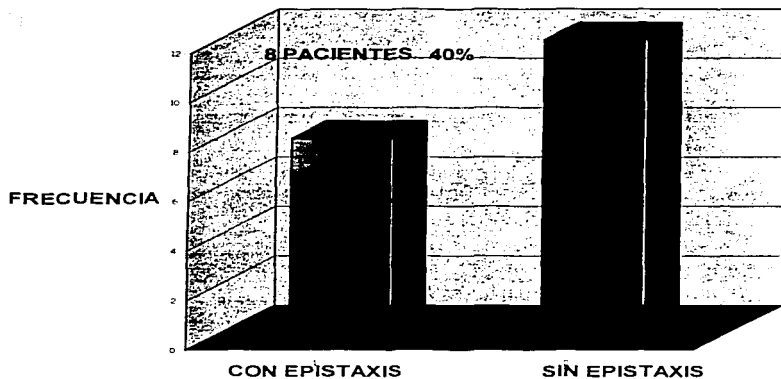


GINGIVORRAGIAS 16 PACIENTES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EPISTAXIS (HEPARINA ESTANDAR)

12 PACIENTES 60%



En cuanto al numero determinaciones de tiempo de tromboplastina activada resultado en un promedio de 7-8 determinaciones por pacientes esto por necesidad de ajuste del tiempo de acuerdo al resultado cada 6 hrs. y posteriormente el control a las 24 hrs. hasta lograr un efecto deseado de 1.5 a 2.5 de los tiempos controles reportados como valor de testigo de TPTa de 24 segundos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.6 DISCUSION Y CONCLUSIONES

La heparina no fraccionada ha sido ya ampliamente aceptada y utilizadas por largo tiempo para el tratamiento hospitalario de los pacientes con síndromes coronarios agudos como agente antitrombotico, demostrando ya su efectividad y disminución de la presencia de eventos cardiacos mayores tales como la progresión hacia el infarto de onda Q, la angina refractaria al tratamiento y la muerte cardiaca, posteriormente disminuyendo la frecuencia de la necesidad de envió a estudios angiograficos coronarios invasivos.

Mas recientemente las heparinas de bajo peso molecular han sido estudiadas en estos pacientes.

Recientemente se han publicado estudios clínicos que demuestran que las heparinas de bajo peso molecular pueden ser benéficas en el tratamiento de las enfermedades arteriales. Edmonton y colaboradores demostraron la eficacia de una heparina de bajo peso molecular en la permeabilidad del injerto de derivación arterial periférica en comparación con aspirina y dipiridamol. En la presencia de enfermedad vascular periférica, Kay y colaboradores demostraron los efectos favorables sobre el evento agudo con relación al placebo de una heparina de bajo peso molecular. Gurfinkel et al fueron los primeros en comparar una heparina de bajo peso molecular contra la heparina estándar reportando una disminución de mas del 50% de la recurrencia de síndromes isquemicos agudos.

En un metaanálisis de 12519 pacientes con angina inestable fueron aleatorizados a recibir heparina estandar no fraccionada o una heparina de bajo peso molecular, mostrando una reducción estadísticamente no significativa de la frecuencia de muerte o infarto al miocardio del 5.5% de los pacientes tratados con heparina con el 4.8% de los tratados con una heparina de bajo peso molecular.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Diversos estudios han sido realizados para valorar la utilidad de las heparinas de bajo peso molecular en el manejo de la angina inestable.

El estudio FRISC demostró la reducción de incidencia de la angina recurrente, el infarto al miocardio o muerte durante el manejo agudo de la angina inestable con la heparina de bajo peso molecular daltaparina así como la necesidad de referir a un tratamiento de reperfusión invasivo. En el estudio ESSENCE la utilización de la enoxiparina redujo la incidencia de puntos primarios como la angina recurrente la progresión a IM de onda Q o la necesidad de revascularización..

En ambos estudios, la combinación de una heparina de bajo peso molecular y la aspirina fue segura y no incremento la frecuencia de hemorragias. Así mismo, han demostrado ser más efectivas para disminuir la angina recurrente que la aspirina.

En un estudio reciente, Melandri y colaboradores incluyeron un pequeño numero de pacientes en esta caso con angor estable y se les aleatorizo a utilizar heparina de bajo peso molecular (parnaparina) en dosis de 6400 UI de aXa al día o placebo además del tratamiento antianginoso convencional. Los pacientes tratados con parnaparina demostraron una mejoría en varios índices como disminución de los cambios electrocardiográficos inducidos por una prueba de esfuerzo así como mejoría en la clasificación clínica de la Sociedad Cardiovascular Canadiense para la angina, además de esto el uso de la parnaparina demostró una disminución significativa del fibrinogeno serico y la agregación plaquetaria inducida por trombina. Todos estos cambios, en proporción a la dosis indicada.

En la presente investigación se observa un efecto similar de la parnaparina en el control de la angina inestable en su fase aguda con relación a la heparina estandar al comparar los puntos finales (angina recurrente, progresión al infarto de onda Q, muerte y la necesidad de referir a estudios angiograficos invasivos urgentes) pero es notorio y

marcado la modificación de los marcadores de actividad en este caso las determinaciones de TPTa y el control subsiguiente del mismo, lo que en términos prácticos la coloca en una mejor opción de tratamiento dada la aceptable biodisponibilidad y estabilidad de la misma sobre el efecto del TTPa que demuestra una mejor regulación y predicción de su efecto sobre el paciente, por ende una disminución significativa de los efectos colaterales reportados, con una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas en comparación con la heparina estandar. Al ser un fármaco de mejor control clínico, esto repercute ampliamente generando menor costo en su utilización con un menor margen de monitorización que la heparina estandar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO III

PERSPECTIVAS A FUTURO

La terapia con anticoagulación ya sea por vía subcutánea o intravenosa usando heparina representan un efectivo tratamiento para la enfermedad arterial coronaria y debe ser considerada para todos los pacientes. Debido a la variación de la respuesta a la heparina, debe llevarse a cabo un estrecho monitoreo con determinaciones del ttpa. Otra seria consideración, es la reactivación de la angina inestable, lo cual puede ocurrir después de suspender abruptamente la terapia con heparina.

Desde que se retira la terapia con heparina, este hecho se asocia con un incremento en la recurrencia de eventos isquémicos agudos. La heparina de bajo peso molecular puede ser la opción para un manejo a largo plazo dado su bajo espectro de complicaciones, un efecto anticoagulante más predecible y menor actividad sobre la agregación plaquetaria, además de su seguro empleo por vía subcutánea por lo cual, puede adiestrarse al paciente o a un familiar sobre su aplicación.

Las heparinas de bajo peso molecular proveen de una anticoagulación más confiable que la heparina no fraccionada. La heparina de bajo peso molecular tiene un efecto mayor y más rápido después de su primera aplicación debido a su menor fijación a las proteínas plasmáticas y mejor biodisponibilidad.

El monitoreo sobre el efecto anticoagulante no es necesario reduciendo costos e inconvenientes para el paciente.

Estas características la hacen una atractiva opción de tratamiento la cual debe ser empleada en combinación con las demás medidas medicas en especial las encaminadas a la antiagregación plaquetaria ante un cuadro de angina inestable.

TELEFON CON
FALLA DE ORIGEN

En la actualidad muchos de los estudios multicentricos internacionales encaminados a determinar la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular como terapia adjunta en el infarto agudo al miocardio o en procedimientos invasivos como posterior a la angioplastia transluminal percutanea con o sin colocación de prótesis stenz están desarrollándose. Por lo que se estará al tanto de los resultados reportados por estas series de estudios clínicos.

Las heparinas de bajo peso molecular representan un avance significativo en la terapia antitrombotica. Hasta el momento en cada indicación clínica en las que han sido evaluadas han demostrado ser equivalentes o incluso mejores que la heparina estandar y mucho mas seguras. Las heparinas de bajo peso molecular están ampliando su espectro de uso clínico con la gran ventaja del uso prolongado seguro y fácil de aplicar con menor necesidad de monitorización por lo que reducen ampliamente el costo de su utilización y probablemente reemplacen a la heparina estandar en un futuro en muchas indicaciones clínicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

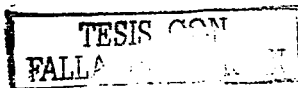
REFERENCIAS

1. Rosenberg R.D. Correlation between structure and function of heparin. Proc Nat Acad. Sci. USA 1979, 76
2. Lam, L.H. The separation of active and inactive forms of heparin. Bioche. Biophys. Res. 1976 69:570-577
3. Casu B. Structure of heparin and its fragments. Nouv Rev. Fr. Hematol. 1984 26: 203-218
4. Hirsh. J. Heparin. N. Eng. J Med. 1991 324: 565-574
5. Lee TH. Acute Chest pain in the emergency room. Arc. Intern Med. 1985 145: 65-69
6. Russell RO. Unstable angina pectoris: national cooperative group to compare surgical and medical therapy. Am J. Card. 1978 42: 839-848
7. Theroux P. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. New Eng. Journal Medical 1988: 339. 1105-1111.
8. Williams DO. Anticoagulant treatment of unstable angina. Brit. J Clin Pract. 1986 40: 114-116
9. Fuster V. Insight into the pathogenesis of acute syndromes. Circulation 1988 77: 1213-1220
10. Theroux P. Effect of heparin upon the frequency of transients myocardial ischemia during the acute phase of unstable angina. Lancet 1990 336:827-830.
11. Holdrigh DR. The effects of heparin on myocardial ischemia in unstable angina. Circulation 1992 Supp. 385

12. Kapsach D. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis and hemorrhage. Arch. Surg. 1981 116: 1423-1427
13. Cimo PL. Heparin induced trombocitopenia: association with a platelet aggregation factor and arterial thromboses. Am J. Hematol. 1979 6:125-33.
14. Vitoux JF. Heparin-induced thrombocytopenia: treatment whit a low molecular weight heparin despite in vitro platelet aggregation. Tromb. Haemost. 1985 55: 294-295
15. Milani M.R. Neutralization of fluxum, a low molecular weight heparin by protamine. Int. Rev Med Sci 1990 2: 45-49
16. Barrowcliffe .TW. An international standard for low molecular weight heparin. Tromb Haemost. 1988 60:1-7
17. Gruttadauria. Open study of the medical treatment of postphlebitic syndromes with a new low molecular weighth heparin. Parnaparina Prog. Rep 1993 5 18-20.
18. Melandri. G. Comparison efficacy of low molecular weight heparin (parnaparina) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. Am J Card. 1993 72: 450-454
19. Melandri G. effect of two dosages of subcutaneous low molecular weight heparin (parnaparina) and of unfractionated heparin on fibrin formation and lypolysis in acute myocardial infarction. Tromb. Resech 1992 66: 141-150
20. Conti. C. Low molecular weight heparin for Acute Heart Disease. Clin Cardiology. 1997 May 20 (5) 415-416
Editors Note.

TESIS COM
 FALLA DE ARGEN

21. Dettori G. Parnaparina: A Review of its pharmacological profile and clinical applications Drugs of today 1995 vol 31 (1)
22. Antman E. Enoxiparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina /Non Q wave myocardial infarction. Circulation 1999 100: 1593-1601
23. FRISC. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. Lancet 1996 347 : 561
24. ESSENCE Group. Primary end point analysis from ESSENCE trial: Enoxiparina vs. unfractionated heparin in unstable angina and non-Q wave infarction. Circulation 1996 94 (supple).
25. Fareed. J. Low molecular weight heparin : pharmacological profile and product differentiation. Am. J. Card. 1998 82: 3-10
26. Tripe G. New frontiers in the management of unstable angina. Am J card. 1997 80: 5 21-24



Registro de Laboratorio

Nombre :

Fecha									
Hb									
Leuc									
Plaquetas									
Glucosa									
Urea									
Creatinina									
Na									
K									
Colesterol									
Albumina									
B.T.									
B.D.									
T G P									
T G O									
D H L									
C P K									
CPK mb									

Fecha									
TPTa									
T P									

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

NOTAS DE EVOLUCION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN