



UNIVERSIDAD NACIONAL
DE MÉXICO

11262
AUTÓNOMA
39

FACULTAD DE MEDICINA

**TESIS DE MAESTRÍA
EN CIENCIAS MEDICAS**

**"DISMINUCIÓN DE HEMORRAGIAS TOTALES
CON DOSIS REDUCIDAS DE ENOXAPARINA
EN ANGINA INESTABLE DE ALTO RIESGO"**

ALUMNO:
DR. JOSÉ LEÓN VICTORIA CAMPOS

TUTOR: DR. MARTÍN ROSAS PERALTA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

JUNIO DE 2003

TESIS CON
CARTA DE ORIGEN

A



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo de tesis de maestría en el área de:

NOMBRE: Dr. José René Vidales Campos

FECHA: 27 JUNIO 2002

FIRM: [Signature]

“Para realizar un gran sueño, lo primero que hace falta es una gran aptitud para soñar; luego, persistencia que es la fé en el sueño de uno.”

Dr. Hans Selye.

TESIS CON
ORIGEN

B

**A mis padres, con gratitud, por el cariño,
comprensión y apoyo que siempre me han brindado.**

**A mis hermanos y mis seres queridos cercanos,
esperando que pueda cumplir lo que esperan de mi.**

**A mis maestros, que con su constante labor profesional y humana,
Son motivo de reconocimiento y ejemplo a seguir.**

Junio de 2003.

TESIS CON
DE ORIGEN

C

CONTENIDO

1.-Resumen.....	1
2.-Introducción y planteamiento del problema	2
3.-Objetivos	9
4.-Hipótesis	10
5.-Material y Métodos	11
6.-Metodología de Laboratorio	11
7.-Criterios de Inclusión	14
8.-Criterios de Exclusión	14
9.-Definiciones	15
10.-Resultados	17
11.-Discusión	22
12.-Referencias Bibliográficas	27
13.-Anexos	33
1)Tablas.....	33
2)Figuras.....	36
3)Abreviaturas.....	43
4)Hoja de consentimiento informado.....	44

TESIS CON
DE ORIGEN

D

Resumen

Objetivos: 1) Determinar niveles séricos de actividad anti-Xa (aXa) con la dosis propuesta de enoxaparina, para angina inestable de alto riesgo. 2) Determinar la tasa de hemorragias totales de la dosis reducida de enoxaparina comparada con HNF y 3) Conocer la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en cada grupo de tratamiento. **Material y Métodos:** con un diseño prospectivo, aleatorizado y controlado, se compararon complicaciones en 2 grupos de tratamiento: Grupo 1, recibió enoxaparina 0.8mgs/kg subcutánea cada 12 horas durante 5 días, y el Grupo 2, HNF intravenosa continua durante 5 días, ajustada para alargar el TTPa de 1.5 a 2.5 veces. Se midieron niveles séricos de aXa a las 4, 12, 24 horas y 5º día de tratamiento, evaluando puntos finales entre grupos, con seguimiento a 30 días. Se realizó análisis univariado y multivariado de las características clínicas, angiográficas y eventos entre grupos, considerando $p < 0.05$. **Resultados:** De 203 pacientes continuos, con edad promedio de 60.5 ± 11.2 años y predominio del sexo masculino (80%), se incluyeron 107 pacientes en el grupo 1, y 96 en el grupo 2. No existieron diferencias entre grupos al comparar características clínicas y angiográficas. Se lograron niveles útiles de aXa en todos los pacientes de enoxaparina, con rangos de 0.5 a 0.67 U/ml. Existió un mayor riesgo de hemorragias totales en el grupo 2 (18.7%), comparado con el grupo 1 (5.6%), con un RR de 1.72 (95% CI :1.29, 2.29) y $p = .003$. Se corroboró un mayor número de MACE en el grupo 2 (33.3%) comparado con el grupo 1 (17.8%) con RR 1.88 (95%CI: 1.14, 3.08) y $p = .011$. **Conclusiones:** 1) La dosis reducida de enoxaparina logra niveles terapéuticos desde las primeras 4 horas de tratamiento. 2) Existe una disminución significativa de las hemorragias totales con la dosis reducida de enoxaparina, conservando su eficacia en el seguimiento de MACE.

Palabras clave: enoxaparina, angina inestable, hemorragias totales.

TESIS CON
CALLE DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

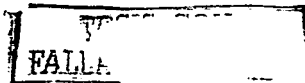
La Angina inestable es causa frecuente de hospitalización por enfermedad cardíaca en el mundo occidental, con una incidencia anual de más de 1 millón de hospitalizaciones en los Estados Unidos ¹ y una estancia hospitalaria variable entre 4 y 14 días, en diferentes registros internacionales.^{2,3}

Este síndrome coronario agudo tiene diferentes formas de presentación y mecanismos causales, el más importante es la fisura y rotura de una placa de ateroma coronario, con trombosis suboclusiva y embolización distal, lo que reduce de forma brusca el aporte de oxígeno al miocardio y produce los síntomas, en el 80% de estos pacientes.⁴

Tras su presentación inicial, la angina inestable implica un riesgo de muerte del 1.7%, infarto del miocardio del 12% y angina recurrente del 23%, en las primeras semanas ⁵, que puede ser mayor de acuerdo a la extensión de la enfermedad coronaria y condición clínica del enfermo. Existen criterios clínicos para evaluar su gravedad y pronóstico al ingresar al hospital ^{6,7}, que permiten estratificar a los pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, con el objeto de identificarlos y recibir un tratamiento médico máximo y oportuno.^{1,8,9}

Numerosos estudios en enfermos con síndromes coronarios agudos, han identificado los factores clínicos y marcadores bioquímicos, que dan alto riesgo de muerte o infarto. Los dos más importantes son angina en reposo con cambios dinámicos del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso, y la elevación en la concentración de troponinas cardíacas en un 36% de estos pacientes, como marcador de grados variables de necrosis miocárdica.

^{8,10,11} Criterios adicionales incluyen edad igual o mayor de 70 años, hipotensión o datos de insuficiencia cardíaca asociados con la angina, angina post infarto, diabetes mellitus y la



angina recurrente a pesar de tratamiento médico.¹⁰ En los pacientes con criterios de alto riesgo, en especial con angina en reposo, se han identificado una mayor incidencia de lesiones complejas y trombosis intracoronaria,⁸ por lo cual representan un grupo de enfermos que se benefician del tratamiento antitrombótico máximo y, probablemente de una estrategia de manejo invasiva precoz (cateterismo cardiaco en las primeras 72 hrs).^{9,12}

El beneficio del tratamiento antitrombótico convencional con aspirina y heparina no fraccionada (HNF), ha demostrado disminuir la mortalidad y la progresión a infarto del miocardio, en un 33%, en todos los pacientes con angina inestable que reciben estos dos medicamentos dentro de las primeras 48 horas de iniciados los síntomas.^{5,13}

Sin embargo, la HNF tiene varias limitaciones: existe una amplia variación de su efecto anticoagulante, por su unión a proteínas del plasma y a células endoteliales, así como por ser inactivada por el factor 4 plaquetario. Todo esto, disminuye la cantidad de heparina que interactúa con la antitrombina, y requiere monitorización frecuente del Tiempo de Tromboplastina parcial activado (TTPa) para ajustar su dosificación en un rango útil.¹⁴

Otra limitación de la HNF que se observa en el manejo de síndromes coronarios agudos, es su posible "efecto de rebote" al suspenderla, por la recurrencia de eventos isquémicos en un 10% de los casos. Esto es explicado por la generación acelerada de trombina unida a fibrina, la cual no puede ser inactivada por la HNF.¹⁴

Finalmente, las complicaciones por hemorragias totales en los pacientes que reciben HNF para tratamiento de cardiopatía isquémica, se reportan en el 14.2%,¹⁵ y están asociadas, además de su efecto anticoagulante, a su efecto directo sobre las plaquetas y sobre la permeabilidad vascular, reportándose trombocitopenia en aproximadamente el 3% de estos pacientes.¹⁶

TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN

El estrecho rango de riesgo – beneficio con HNF, dio oportunidad al uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como una terapia anticoagulante alternativa.

La rotura de la placa de ateroma permite la exposición del factor tisular a las proteínas del plasma, activando factores de la vía extrínseca de la coagulación. Estos a su vez activan al Factor X, lo que permite la generación de trombina y la activación de plaquetas.⁹

Las HBPM se producen por despolimerización química o enzimática de la HNF y su principal diferencia es la mayor inactivación del factor Xa de la coagulación, comparado con su efecto sobre el factor IIa (trombina), por lo cual su actividad no se refleja en el TTPa, sino que puede determinarse por el nivel sérico de actividad anti-Xa (aXa).¹⁷

Las HBPM tienen un efecto anticoagulante más predecible y duradero, ya que se unen menos a las proteínas del plasma, a las células endoteliales y a las plaquetas, resistiendo también la inactivación del factor 4 plaquetario e inhibiendo de manera efectiva la generación de trombina.¹⁵ A estas ventajas biológicas, sobre la HNF, se suma la comodidad de su aplicación por vía subcutánea, sin requerir de monitoreo rutinario de laboratorio.⁹

En la práctica clínica, las HBPM fueron usadas inicialmente, para el tratamiento y profilaxis de la trombosis venosa, demostrando ser tan efectivas y seguras como la HNF.¹⁸

Por otra parte, 3 diferentes HBPM: nadroparina,^{19,20} dalteparina^{21,22,23} y enoxaparina,^{24,25} han sido evaluadas en el manejo de angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q, desde 1995, en un total de 7 ensayos clínicos publicados, en los que han probado ser, al menos, tan efectivas como la HNF para reducir muerte e infarto en estos pacientes.¹⁵

La enoxaparina es la única HBPM que ha demostrado de manera consistente ser superior a la HNF en el manejo de síndromes coronarios agudos, logrando una disminución aproximada del 20% en la cifra de muerte, infarto y revascularización urgente, comparada con pacientes que reciben HNF.^{1,26} Este beneficio en la reducción de complicaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

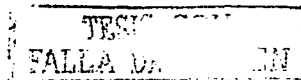
cardiovasculares, se hace evidente a los 8 días del tratamiento y se sostiene en el primer mes después del evento agudo,²⁷ e incluso al primer año de seguimiento de los pacientes tratados.²⁸

Los diferentes resultados clínicos obtenidos con las HBPM pudieran ser explicados por diferencias estructurales y de sus propiedades farmacológicas, adquiridas durante los procesos de manufactura.²⁹ Así, la enoxaparina tiene la más alta tasa de actividad aXa/allá de 3.9, a diferencia de dalteparina que tiene una tasa menor de actividad (2.2).¹⁵

Como otras ventajas farmacocinéticas, la enoxaparina alcanza más rápidamente el pico de actividad aXa (3-4 horas) y tiene la vida media más larga (12 horas) después de aplicación subcutánea, cuando se compara con nadroparina y dalteparina.¹⁵

La dosis de enoxaparina aceptada actualmente para el tratamiento de síndromes coronarios agudos, es de 1mg/kg de peso aplicada cada 12 horas, durante la fase aguda del manejo. Esta dosis fue evaluada en el estudio TIMI 11 A,³⁰ en el cual se observó que permitía niveles séricos útiles de aXa (0.5 a < 1.0 U/ml), y que en cambio, un pequeño aumento de la dosis a 1.25mgs/kg, incrementaba en forma importante las complicaciones hemorrágicas, asociadas a niveles de aXa mayores de 1.0 U/ml.³⁰ Es de hacerse notar, que sólo las dosis aceptadas de enoxaparina han logrado niveles séricos medios de aXa de 0.6 y 0.5 U/ml, en los estudios ESSENCE y TIMI 11 B, respectivamente;¹⁵ pero no así, la dalteparina, que a mayor dosis (120mg/kg), alcanzó solo un nivel promedio de aXa de 0.35 U/ml, en el estudio FRIC, sin lograr probar superioridad de dicha HBPM con respecto a la HNF.²²

Por otra parte se ha utilizado enoxaparina, a dosis menores a la convencional, en la fase extrahospitalaria del estudio TIMI 11 B, con dosis cada 12 horas, de 40mg para menores de 65 kgs y 60mgs en mayores de dicho peso, por un período de hasta 43 días, sin beneficio adicional.²⁵



A pesar de la recomendación actual de la dosis de enoxaparina, para el manejo de síndromes coronarios agudos, junto con las demás HBPM, todas incrementan el riesgo de sangrados totales en estos pacientes, en especial cuando se asocian a instrumentación vascular para intervención coronaria, a tratamiento por tiempo prolongado y cuando se usan en pacientes ancianos o de bajo peso.^{15,23}

Este tipo de complicaciones hemorrágicas, llega a ser incluso mayor que con el uso de HNF, reportándose un 18.4% de hemorragias totales en el estudio ESSENCE,²⁴ con un riesgo relativo (RR) 1.31 veces mayor que con HNF.¹⁵ Además, el tratamiento prolongado extrahospitalario (14 a 43 días) con enoxaparina o con dalteparina, incrementa el riesgo de sangrados totales aproximadamente al doble de lo habitual (RR de 2.2).^{15,23}

Cabe mencionar, que el manejo antitrombótico máximo de la angina inestable, considera hoy en día, la utilización conjunta de inhibidores IIb/IIIa en pacientes con criterios de alto riesgo, en aquellos con isquemia refractaria y en quienes se planea una estrategia invasiva precoz,^{9, 10} ya que reducen las complicaciones cardiovasculares, en especial en el grupo sometido a intervención coronaria, independientemente del dispositivo que se use.⁹

Sin embargo el tratamiento con inhibidores IIb/IIIa necesita ser combinado con heparina para lograr su eficacia óptima³¹ y también incrementa el riesgo de sangrado, el cual es típicamente mucocutáneo o en el sitio del acceso vascular¹.

Precisamente, el riesgo de hemorragias asociado a la combinación de estos fármacos puede reducirse drásticamente, sin perder eficacia, reduciendo la dosis del tratamiento coadyuvante con HNF, como se demostró en el estudio EPILOG.³²

Como ocurre con las HBPM, el tipo de pacientes que más se benefician del tratamiento con inhibidores IIb/IIIa, son aquellos con criterios de alto riesgo, en especial quienes tienen elevación de troponinas.¹⁰

Como parte del tratamiento comentado, en los pacientes con angina inestable de alto riesgo, la realización de una estrategia invasiva precoz frente a una estrategia conservadora, ha sido evaluada en la era pre-stent, por dos estudios a favor del manejo conservador.^{33, 34,35} Sin embargo, en la actualidad, cuando el 80% de los procedimientos de intervención coronaria requiere de stent, dos nuevos ensayos clínicos,^{36,37} apoyan la realización de coronariografía y Revascularización si está indicada, dentro de las primeras 48 horas de manejo médico de estos pacientes, argumentando una reducción aproximada del 22% en las cifras de muerte e infarto a 6 meses, en quienes reciben la estrategia invasiva precoz.³⁶

Así pues, la combinación terapéutica de HBPM, inhibidor IIb/IIIa y una estrategia invasiva temprana, se sugieren como el manejo ideal^{9,10} a los pacientes con angina inestable de alto riesgo, debido al beneficio probado por separado, y a que son complementarias y potencialmente sinérgicas.¹⁵ Sin embargo, cada una incrementa el riesgo de sangrado para el paciente, por lo cual se requieren estrategias que disminuyan dicho riesgo, y mantengan la eficacia probada de cada intervención.

Precisamente, en el presente estudio, se evalúa el uso de una dosis reducida de enoxaparina, que se propone como una estrategia para disminuir la frecuencia de hemorragias totales, que se han evidenciado en los diferentes estudios en los que se ha usado, para el manejo de síndromes coronarios agudos.¹⁵

Además se realiza la medición de niveles séricos de aXa y la vigilancia clínica de complicaciones cardiovasculares a mediano plazo, para corroborar que se mantiene la eficacia clínica demostrada en los reportes de la literatura.

Cabe recordar que la evidencia actual sugiere la necesidad de combinaciones terapéuticas y de un manejo invasivo precoz, en los pacientes con angina inestable de alto riesgo, por lo cual las dosis reducidas propuestas de enoxaparina, con una fácil aplicación y sin

necesidad rutinaria de monitorización de laboratorio, pueden tener su mejor uso en dicho contexto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

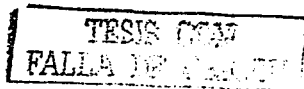
OBJETIVOS

PRIMARIOS:

- 1.-Determinar la tasa de hemorragias totales asociada al uso de heparina no fraccionada intravenosa comparada con la de las dosis reducidas de enoxaparina, para el tratamiento inicial de la Angina inestable de alto riesgo.
- 2.- Determinar los niveles séricos de actividad anti-Xa con las dosis reducidas de enoxaparina, para el tratamiento inicial de la Angina Inestable de alto riesgo.

SECUNDARIOS:

- 1.-Evaluar la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (Angina Recurrente, Infarto del Miocardio con Onda Q, necesidad de Revascularización urgente y muerte de causa cardiovascular), en pacientes tratados con dosis reducidas de enoxaparina, comparada contra Heparina No Fraccionada.



HIPÓTESIS

H1:

LAS DOSIS REDUCIDAS DE ENOXAPARINA LOGRAN NIVELES TERAPEUTICOS UTILES DE FACTOR ANTI-Xa DURANTE EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANGINA INESTABLE.

H2:

LAS DOSIS REDUCIDAS DE ENOXAPARINA, DISMINUYEN EL RIESGO DE HEMORRAGIAS TOTALES, DURANTE EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANGINA INESTABLE.

H3:

LAS DOSIS REDUCIDAS DE ENOXAPARINA, MANTIENEN LA REDUCCIÓN DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES, CUANDO SE LE COMPARA CON HEPARINA NO FRACCIONADA.

H0:

LAS DOSIS REDUCIDAS DE ENOXAPARINA NO LOGRAN NIVELES TERAPEUTICOS UTILES DE FACTOR ANTI-Xa DURANTE EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANGINA INESTABLE.

H0:

LAS DOSIS UTILIZADAS DE ENOXAPARINA NO REDUCEN EL RIESGO DE HEMORRAGIAS TOTALES, EN LOS PACIENTES TRATADOS POR ANGOR INESTABLE.

H0:

LAS DOSIS REDUCIDAS DE ENOXAPARINA, NO MANTIENEN LA REDUCCIÓN DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES, CUANDO SE LE COMPARA CON HEPARINA NO FRACCIONADA.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, controlado y con asignación al azar (mediante sobres cerrados) en una muestra de 215 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. El estudio se diseñó para comparar niveles séricos y complicaciones entre 2 grupos de tratamiento con diferente tipo de heparina: El grupo 1 recibió enoxaparina 0.8mg/kg de peso, vía subcutánea cada 12 horas, durante 5 días. El grupo 2 recibió heparina no fraccionada vía intravenosa, con bolo inicial de 5000u e infusión continua durante 5 días, ajustada para alargar el TTPa de 1.5 a 2.5 veces.

Metodología de Laboratorio. A cada paciente se le midieron niveles séricos de anti-Xa en el grupo 1, y de anti-IIa para el grupo 2. Se colectaron muestras de sangre de una vena periférica antes de la administración de cualquier tipo de heparina, al ingreso, y posteriormente, a las 4, 12, 24 horas y al 5° día después de la aplicación de enoxaparina para el grupo 1 y de HNF para el grupo 2. Las muestras fueron depositadas en tubos de vidrio recubiertos de silicón, que contienen citrato de sodio al 3.8% en una proporción de 1 parte de anticoagulante y 10 partes de sangre, para lograr una concentración final de citrato de sodio en la muestra de 0.129 Mol. Se practicó tiempo de protrombina, empleando tromboplastina, de cerebro de conejo liofilizada (Simplastin, Organón) con un índice internacional de sensibilidad de 1.23, así como tiempo de tromboplastina parcial activado, empleando sílica micronizada como activador (organon). Las muestras fueron procesadas en un coagulómetro foto óptico (Thrombolyzer, Organon). Los resultados se expresaron en segundos y en cociente de anticoagulación, para lo que se dividió el resultado de cada

enfermo entre el resultado de un plasma control empleado cada día. El resto de la muestra fue congelada hasta el momento de la determinación de actividad de anti-Xa.

A los enfermos que recibieron HNF, se les determinó actividad de anti-IIa empleado un método cromogénico, empleando cromógeno S-2222 (Benceno-Ileg-Glu-(γ -OR)-Gli-Arg-p-NA-HCL (Chromogenic).

A los enfermos que recibieron HBPM, se les determinó actividad de anti-Xa empleando un método cromogénico, para lo cual se usó el cromógeno S-2732 (Suc-Ile-Glu-(γ -piperidil)-Gli-Arg-p-NA (Chromogenix). Para ello se colocan en una cubeta de polipropileno $9\mu\text{L}$ de plasma y $72\mu\text{L}$ del cromógeno que actúa como sustrato. La HBPM presente en la muestra en forma de un complejo con antitrombina III, se une al factor Xa que se ha agregado a la muestra. Posteriormente se añade el sustrato, sobre el que actuará el factor Xa que no fue inhibido por la HBPM contenida en la muestra. Al ocurrir la reacción, se libera una cantidad de cromógeno (para-nitro-alanina) que puede ser cuantificada a 405nm y que es inversamente proporcional a la cantidad de HBPM contenida en la muestra. El resultado se expresa en unidades inhibitorias sobre el factor Xa (U anti-Xa).

El resto del tratamiento médico incluía aspirina en todos y medicamentos antianginosos a juicio de los médicos del servicio. Ningún paciente recibía inhibidor IIb/IIIa durante la fase inicial de su manejo. Cada paciente fue vigilado clínicamente y por electrocardiograma, realizándoles cateterismo cardíaco al 5° día de manejo o antes a juicio de los médicos tratantes. Durante el seguimiento hospitalario y posteriormente a 30 días, se evaluaron como puntos finales hemorragias totales y complicaciones cardiovasculares mayores. Las complicaciones hemorrágicas incluyeron complicaciones mayores y menores, de acuerdo a las definiciones operacionales del protocolo. Como eventos cardiovasculares mayores se

consideraron angina recurrente, infarto del miocardio con onda Q, necesidad de revascularización coronaria urgente y muerte de causa cardiaca. También se documentó el número de criterios de alto riesgo de cada paciente, el número de arterias coronarias con lesiones significativas y el manejo final recibido.

Análisis Estadístico. Las variables continuas fueron descritas como media con una desviación estándar, o como mediana en el caso de una distribución anormal. Las variables nominales se describen en cantidad y porcentaje. El análisis comparativo univariado de variables continuas se realizó con prueba de T independiente o su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney) si la distribución no era gaussiana. Las variables dicotómicas fueron comparadas con χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se evaluó el riesgo relativo de hemorragias totales con cada tratamiento y mediante análisis multivariado con regresión logística en modo enter y forward wald, utilizando como variable blanco la ocurrencia o no de complicaciones hemorrágicas totales y por otra parte, las complicaciones cardiovasculares mayores, durante el seguimiento, también como variable dicotómica. La p con valor significativo fue menor de 0.05.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 o aumentada, angor e hipotensión, Tpl +)
- 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 o 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 o 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 o 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%) o insuficiencia hepática (TP > 1.3)
- 8.-Endocarditis Bacteriana Aguda
- 9.-Sospecha de Disección Aórtica o Pericarditis aguda
- 10.-Pacientes que participen con otro fármaco experimental en los 30 días previos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 o transitoria que no justifique trombolisis)

o

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

* Historia de infarto del miocardio antiguo o 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 cardíacas: 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 cardíaca menor de 100 latidos por minuto y TA sistólica en límites normales.

Angor Refractario: Dolor precordial en reposo \geq 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 o 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. Incluyendo hemorragia intracraneal, retroperitoneal o intraocular.

Hemorragia menor: epistaxis, equimosis ó hematomas $>$ 3 cms, hematuria macroscópica.

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

TESIS CON
FALLA DE CRITERIOS

RESULTADOS

De 215 pacientes consecutivos que ingresaron en el protocolo, se logró seguimiento completo en 203, los cuales constituyeron la muestra total estudiada. La edad promedio de ellos fue de 60.5 ± 11.2 años, con predominio del sexo masculino (80%). Fueron asignados al azar para recibir enoxaparina a dosis reducida 107 pacientes (grupo 1) y por otra parte, 96 pacientes con heparina intravenosa (grupo 2). En ambos casos, recibieron la heparina asignada durante 5 días de manejo hospitalario inicial. Al comparar las características clínicas basales, durante su ingreso, no existen diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, a excepción de tener mayor promedio de peso corporal (70.9 ± 17.5 kgs) los pacientes con enoxaparina, comparado con el del grupo de heparina (61.1 ± 29.2 kgs), con $p = .005$. (Tabla 1). El antecedente cardiovascular más frecuente fue el haber padecido infarto del miocardio antiguo en cerca del 60% de los grupos, y otros factores de riesgo coronario como Diabetes mellitus, edad mayor de 70 años y Fracción del expulsión del ventrículo izquierdo, se encontraron equilibrados y sin diferencias estadísticas.

Los criterios de alto riesgo más frecuentes, fueron angina en reposo en más del 70% de la muestra y cambios dinámicos del ST en el ECG de ingreso, en casi el 40% de ambos grupos. El número de criterios de alto riesgo por paciente, tuvo un rango de 1 criterio en 12.3% del total, 2 criterios en el 39.9%, 3 en el 27% y hasta 4 ó más criterios presentes en el 20% de la muestra. Se determinó así, una mediana de 2 criterios de alto riesgo por grupo de tratamiento, sin existir diferencias. El subgrupo de angina post infarto, fue de aproximadamente el 20% para cada grupo de tratamiento.

En cuanto al tratamiento farmacológico que recibían previamente los pacientes, la mayoría tomaba aspirina al momento del ingreso, con cerca del 60% en cada grupo y, tampoco

existieron diferencias significativas entre ambos, en el resto de los medicamentos recibidos. (Tabla I).

De los 203 pacientes, se realizó coronariografía en 182 de ellos (89.6%), encontrando predominio de lesión trivascular en más del 35% de pacientes en ambos grupos (Tabla II).

Existió enfermedad de 1 y 2 vasos en cerca del 20% respectivamente, sin diferencias. Lesión del tronco coronario izquierdo se identificó en el 12% del total de pacientes y la arteria coronaria más frecuentemente enferma fue la descendente anterior en más del 70% de pacientes en cada grupo de tratamiento. También se identificaron coronarias sin lesiones angiográficamente significativas ó sin evidencia de placas inestables en el 10% del total de la muestra, con hallazgos de irregularidades no significativas, ectasia coronaria y flujo lento, en estos pacientes.

Se lograron niveles séricos útiles de anti-Xa en todos los pacientes del grupo de enoxaparina, desde las primeras 4 horas de aplicación, hasta el 5° día de tratamiento, con un rango de $0.50 \pm .24$ a $0.67 \pm .23$ U/mL, con una discreta tendencia a incrementar el nivel de anti-Xa con el paso de los días de tratamiento, pero sin variaciones significativas. (Figura 1).

Por su parte, los pacientes con heparina no fraccionada intravenosa, lograron prolongar el TTPa de 60.6 a 74.3 segundos, con niveles séricos de anti-IIa en rangos de 0.40 a 0.45 U/mL. (Figura 2). Se observó así una prolongación del TTPa de 2 a 2.5 veces sobre el testigo, en los pacientes con HNF, y en cambio, sólo se prolongó discretamente 1.2 veces en los pacientes con enoxaparina. (Figura 3).

En cuanto a complicaciones hemorrágicas, ocurrió un mayor número de hemorragias mayores y menores, en el grupo de HNF, con 18 eventos totales (18.7%), comparado con sólo 6 (5.6%) en el grupo de enoxaparina. Lo anterior representó un riesgo relativo (RR) de

1.72 con HNF, con un Intervalo de confianza del 95% (95% CI) de 1.29, 2.29 y $p = 0.003$. (Tabla III).

Las hemorragias mayores por separado, también fueron más frecuentes en el grupo de HNF con 9 eventos (9.37%) vs. 1 (0.93%), con RR de 2.0 y $p = .005$. Estas incluyeron: sangrados de tubo digestivo, hematoma retroperitoneal y en su mayoría, necesidad de transfusión posterior a intervencionismo. Esta última condición, fue la que se presentó en el único paciente del grupo de enoxaparina, que tuvo sangrado mayor, quien además era mayor de 70 años. No se registraron sangrados intracraneales en ningún paciente. En cuanto a los sangrados menores, no existieron diferencias significativas entre grupos y, fueron en su mayoría hematomas poco sintomáticos, mayores de 3 centímetros, en sitios de instrumentación vascular, incluyendo introductores de cateterismo cardiaco, catéteres centrales y de flotación pulmonar. También hematomas ≥ 3 cm pero poco sintomáticos en el sitio de aplicación de enoxaparina subcutánea en 4 pacientes de éste grupo. Existieron 3 casos de trombocitopenia en el grupo de HNF (3%) y uno con enoxaparina. En dichos pacientes, la trombocitopenia revirtió con el retiro de la heparina, y transfusión de concentrados plaquetarios si existía acceso vascular y sangrado activo.

Por otra parte, se corroboró un mayor número de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de HNF durante el mes de seguimiento: 32 eventos (33.3%) vs. 19 eventos (17.8%) en el grupo de enoxaparina, con un RR de 1.88, con 95%CI de 1.14, 3.08 y $p = 0.010$ (Figura 4). La complicación clínica más frecuente fue la angina recurrente, que representó más de la mitad de los eventos registrados en cada grupo, con 51 vs. 58%, respectivamente para los grupos 1 y 2. En la Figura 5 se muestra la incidencia de la angina recurrente en cada grupo a las 48 horas, y a los 7 y 30 días. Sin embargo, existió una mayor ocurrencia tardía de la angina, después del 7° día hasta el día 30 de seguimiento, en el grupo de HNF,

con respecto al grupo de enoxaparina, cuyo mayor porcentaje de eventos se registró en las primeras 48 horas de manejo (*Figura 5*).

No hubo diferencia en la presentación de infarto del miocardio con onda Q entre grupos (9.6% vs. 12.5%), pero sí existió un mayor porcentaje de revascularización coronaria de urgencia en el grupo de HNF (28.8%) comparado con el de enoxaparina (20.8%), $p = 0.010$. Por último, muerte de causa cardiovascular se registró en 5 pacientes del grupo de HNF (5.2%) y en 2 del grupo de enoxaparina (1.8%), sin diferencia estadística entre ambos. La suma de eventos cardiovasculares mayores, muestra una mayor presentación tardía de los mismos, (después del 7° día), en el grupo de HNF, cuando se compara el momento en el que se registraron. Lo anterior va de acuerdo al efecto benéfico de enoxaparina, que es aparente a partir de los 8 días, manteniéndose durante el primer mes de seguimiento. (*Figura 6*). En el análisis multivariado para buscar interacción de factores asociados con la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas, fue consistente el efecto protector de enoxaparina, con un OR de 0.160 con 95%CI (.046,.552) y $p = .004$. Además se identificaron como factores que aumentan el riesgo de sangrado: el incremento de la edad (OR:1.09) y la realización de angioplastia coronaria (OR: 4.60). No se mostró interacción con el peso, ni con el resto de variables exploradas. (*Tabla IV*).

También con análisis multivariado, se corroboró el efecto beneficioso de la enoxaparina en la disminución de eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento a 30 días, con OR de 0.367, 95%CI (.140, .961) y $p = .041$. Como factor de incremento en el riesgo de éstas complicaciones, se evidenció el mayor número de vasos coronarios enfermos, con OR: 1.42 (*Tabla IV*).

En cuanto al tratamiento definitivo que recibieron los pacientes, no existió diferencia entre los dos grupos, y el 31% del total de la muestra, recibió angioplastia coronaria, el 26%

requirió cirugía de Revascularización coronaria y un 43% sólo fue candidato a tratamiento médico, durante todo su seguimiento. Así, la tasa de Revascularización total en los 203 pacientes incluidos en el estudio, fue del 57% (Figura 7).

TESIS CON
EXCERPTA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Estos resultados demuestran que las dosis reducidas de enoxaparina, permiten disminuir de manera significativa el riesgo de complicaciones hemorrágicas totales, cuando se usa como tratamiento inicial de pacientes con angina inestable de alto riesgo. Esta disminución de hemorragias, se logra sin disminuir la eficacia probada de la enoxaparina para reducir complicaciones cardiovasculares mayores a mediano plazo, cuando se le compara con HNF.

También mostramos, que evaluando en forma controlada el nivel sérico de aXa con ésta dosis reducida, se mantienen los rangos útiles de acción de la enoxaparina (0.5 a 0.6 U/mL) en todos los pacientes, desde las primeras 4 horas de su primera aplicación subcutánea, hasta el quinto día de manejo, sin variaciones en las muestras seriadas. Además no existe una modificación significativa en la prolongación del TTPa (1.2 veces en promedio), por lo cual, no requiere de monitorización de laboratorio.

Por otra parte, el grupo que recibió HNF intravenosa, el TTPa se prolongó de 60.6 a 74.3 segundos, sobre el testigo, con niveles séricos de Alfa de 0.4U/ml en promedio, asegurando un nivel de anticoagulación efectivo para el tratamiento de angina inestable, pero a la vez seguro para no exceder el riesgo esperado de sangrados, objetivo que se logró en nuestro estudio.

Esto se ha evaluado en un población seleccionada de pacientes con angina inestable que tenía al menos, 2 criterios de alto riesgo, en cada uno de los grupos, lo cual es evidente, cuando se observa que más del 70% del total de la muestra tuvo angina en reposo, con cambios dinámicos del ST en el 40% y con enfermedad coronaria extensa, demostrada por

angiografía, que reportó enfermedad trivascular en más del 35% de pacientes de cada grupo.

El 15% del total de pacientes, tuvo Troponina I positiva; cifra que puede tomarse como parámetro de prevalencia en la población con angina inestable de alto riesgo en nuestro medio. Sin embargo, no existen diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con Tpl en ambos grupos, y tampoco se mostró en el análisis multivariado, como una variable que tuviera efecto sobre los resultados que se obtienen al comparar los grupos de tratamiento.

El diseño del estudio y la inclusión de pacientes continuos en forma aleatorizada, ha permitido que exista un equilibrio en las características clínicas basales y angiográficas, entre los 2 grupos de tratamiento que se han comparado. La única diferencia encontrada fue un mayor promedio de peso en los pacientes del grupo de enoxaparina. Cabe mencionar que la distribución del peso de los pacientes, no tiene una curva normal, por lo cual el promedio puede no reflejar en forma exacta, la tendencia del peso entre los grupos. Sin embargo, tras el análisis multivariado para descartar variables confusoras con nuestros resultados, se ha logrado descartar de forma categórica, la influencia del peso en la ocurrencia de hemorragias totales, sin alterar la eficacia del modelo multivariado en el análisis por subgrupos, que además incluyó hallazgos angiográficos, diabetes mellitus y sexo del paciente, sin interacciones en nuestro estudio.

Si bien la enoxaparina había probado una eficacia superior a la HNF para reducir las complicaciones cardiovasculares mayores, con reducción aproximada del 20%, en ensayos clínicos multicéntricos; también era evidente el incremento en el riesgo de sangrados totales, que alcanzaban el 18.4 % en el estudio ESSENCE²⁴ y el 10.6% en el estudio TIMI 11B²⁵ lo cual representaba un incremento relativo mayor del 23%, y que ocurría

principalmente a expensas de hemorragias menores. Sin embargo, éstas son de mayor importancia cuando los pacientes son sometidos a instrumentación vascular e intervención coronaria,¹⁵ lo que es muy frecuente en el subgrupo con criterios de alto riesgo, y que va de acuerdo con la alta tasa de Revascularización del 57% en los pacientes de nuestro estudio.

Además se había demostrado que incrementos pequeños en la dosificación (1.25mg/kg) ocasionaban un riesgo inaceptable de sangrados³⁰ y que una estrategia con tratamiento prolongado, de HBPM, tanto a dosis muy bajas (0.6mg/kg)²⁵ como a dosis completas, provocaba un incremento al doble, del riesgo de sangrados, sin lograr un beneficio en las complicaciones cardiovasculares de éstos pacientes.^{23,25}

Por lo anterior, usamos el monitoreo controlado de niveles séricos de aXa que nos demostraran la acción requerida del fármaco y, además el seguimiento de complicaciones cardiovasculares mayores a mediano plazo, que nos permitieran corroborar la eficacia probada de la enoxaparina sobre la HNF, con las dosis reducidas que usamos.

El 18.7% de complicaciones hemorrágicas totales, que se encontró en nuestro estudio, es cercano al 14.2% que se publicó en el estudio ESSENCE,²⁴ donde también correspondió principalmente a hemorragias menores. Cabe mencionar que precisamente en dicho estudio se realizaron objeciones en cuanto a un nivel inadecuado de anticoagulación con los pacientes recibiendo HNF, lo cual no ocurrió en nuestro estudio, que controló el nivel sérico de aIIa y el rango útil de alargamiento del TTPa, para una dosificación óptima de la HNF. También, la alta tasa de Revascularización e instrumentación vascular de nuestros pacientes pudiera explicarse esta cifra de sangrados discretamente mayor a la reportada.

Así la HNF representó en nuestros pacientes, un riesgo relativo 1.72 veces mayor de sangrados, cuando se compara con las dosis reducidas de enoxaparina, que establece una diferencia significativa entre ambos tipos de heparina y que en el análisis multivariado de

factores asociados a dicho desenlace, sólo la edad avanzada y la realización de angioplastia coronaria, demostraron incrementar el riesgo de sangrados en 1.09 y 4.6 veces, respectivamente. Tales situaciones se encontraron equilibradas en ambas poblaciones de tratamiento de nuestro estudio, con las altas tasas de Revascularización en más de la mitad de pacientes de cada grupo.

En el seguimiento de eventos cardiovasculares mayores, se muestra una frecuencia similar de los mismos en las primeras 48 horas, pero a partir del 7º día, existe una mayor frecuencia de eventos totales, en el grupo de HNF, lo cual persiste hasta el día 30 de seguimiento. Esta mayor ocurrencia tardía de eventos cardiovasculares con HNF, va de acuerdo con lo probado en otros estudios, en los que el efecto beneficioso de enoxaparina se hace evidente a partir del 8º día, conservando la diferencia en el primer mes de seguimiento.^{24,25}

En el análisis multivariado para eventos cardiovasculares, se probó un efecto protector significativo, con el uso de enoxaparina, con un OR de 0.36, y $p = 0.41$. Como otro factor asociado a dicho desenlace, únicamente el mayor número de vasos coronarios enfermos, incrementó el riesgo 1.72 veces, variable que permanecía equilibrada en ambos grupos.

Cabe mencionar, que aunque la mayoría de pacientes, requirió de Revascularización coronaria, ya fuera intervencionista ó quirúrgica; un 43% del total de pacientes, no tuvieron indicación de Revascularización, por lo cual, el tratamiento médico inicial constituyó su principal manejo para el control de eventos cardiovasculares mayores, lo cual pone de manifiesto la importancia del mismo, para el pronóstico a mediano plazo de éstos enfermos. Por último, al demostrar la disminución de complicaciones hemorrágicas y mantener la eficacia probada de la enoxaparina, tanto en dosis habituales, como en nuestros resultados aún con menor dosis, se sugiere que ésta estrategia, pueda ser una opción práctica, ante la

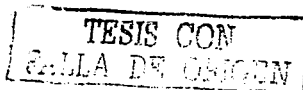
necesidad de combinaciones terapéuticas con inhibidores IIb/IIIa y de un manejo invasivo precoz, que constituyen el manejo necesario en el paciente con angina inestable de alto riesgo, a la luz de las recientes publicaciones. Las dosis reducidas de enoxaparina tienen además la conveniencia de una fácil aplicación y de no requerir monitorización rutinaria de laboratorio.

En conclusión, la originalidad y utilidad de éste trabajo esta representada en que por vez primera se demuestra en una población mexicana de enfermos con angina inestable de alto riesgo. La enoxaparina no requiere de monitorización, la nueva dosis usada de 0.8mg/kg vía subcutánea cada 12 horas es efectiva en lograr un nivel de anticoagulación terapéutico, documentado a través de la determinación de los niveles de anti-Xa desde las primeras 4 horas de su aplicación, sin sacrificar la eficacia y con al ventaja primordial de demostrar una reducción de las complicaciones hemorrágicas totales con ésta menor dosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, et al. " ACC/AHA Guidelines for the Management of patients With Unstable Angina and Non-ST-segment Elavation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations." Circulation 2000;102:1193-1209.
- 2.-Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, Anderson HV, Aguirre FV, et al. "Racial differences in the management of unstable angina: results from the multicenter GUARANTEE registry." Am Heart J 1999;138:1065-1072.
- 3.-Fox KA, Kokkinos DJ, Deckers J, Keil U, Maggioni A, et al. "The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes." Eur Heart J 2000; 21:1440-1449.
- 4.-Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. "The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes." N Engl J Med 1992; 326:242-50, 310-18
- 5.-Théroux P, Ouiment H, McCans J, et al. "Aspirin, Heparin or both to treat acute unstable angina". N Engl J Med. 1988; 319: 1105-1111.
- 6.-Braunwald E. "Unstable angina: a classification." Circulation 1989;80:410-414.
- 7.-Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. "Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Reserch " Circulation 1994; 90:613-22.



8.-Braunwald E, Califf RM, Cannon ChP, Fox KA, Fuster V, Gibler B, et al. "Redefining Medical Treatment in the Management of Unstable Angina." Am J Med 2000;108:41-53.

9.-Antman EM, Fox KM. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Proposed Revisions" Am Heart J 2000;139: 461-475.

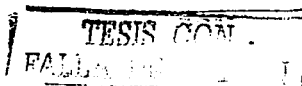
10.-Maynard SJ, Scott GO, Riddell JW, Adgey AJ. "Management of acute coronary syndromes". Br Med J 2000; 321:220-223.

11.-Elliot A, et al. "Cardiac specific Troponina I levels to predict the risk of mortality in the patients with acute coronary syndromes" N Engl J Med 1996; 18: 1342-49.

12.-Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354:708-15.

13.-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.

14.- Hirsh J, Bates SM. "The emerging role of low molecular-weight heparin in cardiovascular medicine." Progr Card dis 2000; 42: 235-46.



15.-Kaul S, Shah PK. "Low Molecular Weight Heparin in Acute Coronary Syndrome: Evidence for superior or Equivalent Efficacy compared with unfractionated heparin?" Review Article. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1699-712.

16.- Armstrong PW. "Heparin in acute coronary disease -Requiem for a heavy weighth." N Engl J Med 1997; 337: 492-94.

17.-Samama MM, Bara L, Gerotziapas GT. "Mechanisms for the antithrombotic activity in man of low molecular weighth heparins." Haemostasis 1994; 24: 105 - 17.

18.-Hirsh J. "Low molecular- weighth heparin: a review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. Circulation 1998; 98:1575-82.

19.-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.

20.- The FRAXIS. Study group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of low molecular weighth heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. FRAXIS (Fraxiparine in ischaemic Syndrome) Eur Heart J. 1999; 20:1553-62.

21.-The FRISC Study Group. "Low molecular weighth heparin during instability in coronary artery disease." Lancet 1996; 347: 561-68.

2000
TESIS.COM
FALLA DE ...

22.- 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.

23.- Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low molecular mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. *Lancet* 1999; 354:701-7.

24.- 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.

25.- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.

26.-Antman EM. Cohen M. Radley D et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non Q wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-8.

27.-Task Force of the European Society of Cardiology. "Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation" *Eur Heart J*. 2000; 21:1406-1432.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

28.- Goodman S, Bigonzi F, Radley D, et al. One year follow-up of the ESSENCE trial (enoxaparin versus heparin in unstable angina and NQMI) [abstract] Eur Heart J 1998;19 (suppl):P477.

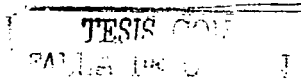
29.-Fareed J. "Heparins in the new millennium: will unfractionated heparin survive" Medscape. Cardiology Treatment updates. Junio 2001:1-17.

30.- The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11 A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1474-82.

31.-The PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with Tirofiban in unstable angina and Non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998;338:1488.

32.- The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-1696.

33.-Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deewania PC, Zoble RG et al. "Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. N Engl J Med 1998; 338: 1785 - 1792.

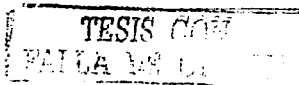


34.-TIMI IIIB Investigators. "Effects of tissue plasminogen activator and comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994; 89:1545-56.

35.- Bethencourt A, Fernández Palomeque C, Gómez-Jaume A, Peral V. "Revascularización precoz percutánea en los pacientes con angina inestable. Resultados actuales y comparación con el tratamiento médico conservador." *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 [Supl 1]: 117-130.

36.-Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Robertson DH, Gormley GJ, Braunwald E. "Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban" TACTICS TIMI 18 Trial. *N Engl J Med* 2001; 344(25):1879 – 1887.

37.- Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.



ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas basales

	Heparina N = 96	Enoxaparina N = 107	P
Sexo masculino	80 (83%)	84 (78.5%)	NS
Edad ± DE (años)	60.8 ± 10.5	60.3 ± 11.8	NS
> 70 años	19 (19.8%)	21 (19.6%)	NS
Peso (kgs)	61.1 ± 29.2	70.9 ± 17.5	.005
Diabetes Mellitus	43 (44.8%)	41 (38.3%)	NS
IAM Antiguo	62 (64.6%)	63 (58.9%)	NS
Angina de esfuerzo*	20 (20.8%)	33 (30.8%)	NS
HTA	54 (56%)	62 (57.9%)	NS
Hipercolesterolemia	53 (55.2%)	54 (50.5%)	NS
Tabaquismo	33 (34.4%)	49 (45.8%)	NS
ACTP previa	8 (8.3%)	12 (11.2%)	NS
CRVC previa	9 (9.4%)	14 (13.1%)	NS
FE ± DE	52.6 ± 10.9	51.3 ± 9.7	NS
No. De criterios de alto riesgo (mediana)	2 (40.6%)	2 (39.2%)	NS
Angor en reposo	69 (71.9%)	82 (76.6%)	NS
Cambios del ST en el ECG de ingreso	37 (38.5%)	43 (40.2%)	NS
Tpl +	12 (12.5%)	19 (17.8%)	NS
MN con isquemia	31 (41.3%)	41 (43.6%)	NS
IAM sin onda Q	6 (6.3%)	10 (9.3%)	NS
Angor post IAM	23 (24%)	21 (19.6%)	NS
Aspirina previa	52 (54.2%)	57 (61%)	NS
Beta bloqueador	27 (28.1%)	34 (31.8%)	NS
Nitratos	37 (38.5%)	56 (52%)	NS
Calcioantagonistas	13 (13.5%)	25 (23.4%)	NS
IECAS	18 (18.8%)	30 (28%)	NS

ACTP = Angioplastia coronaria previa, CRVC= cirugía de Revascularización coronaria previa, DE = 1 desviación estándar, FE = Fracción de expulsión, HTA = hipertensión arterial sistémica, IAM = infarto del miocardio, IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, MN = estudio de perfusión con medicina nuclear, Tpl = troponina I * en los últimos 6 meses.

TESIS COM
FALLA EN CLASIFICAR

Tabla II. Hallazgos angiográficos

	Heparina N = 83	Enoxaparina N = 99	P
Enfermedad de 1 vaso	16 (19.3%)	23 (23.3%)	NS
Enfermedad de 2 vasos	22 (26.5%)	20 (20%)	NS
Enfermedad de 3 vasos	30 (36%)	39 (39.4%)	NS
Multivascular	6 (6.5%)	5 (5.1%)	NS
Sin lesiones significativas	9 (10.8%)	12 (12.1%)	NS
TCI	13 (15.7%)	9 (9.2%)	NS
DA	63 (75.9%)	73 (73.7%)	NS
CX	45 (54.2%)	55 (55.6%)	NS
CD	48 (57%)	55 (56.1%)	NS
RI	3 (3.7%)	8 (8.1%)	NS
Injertos safenos	4 (4.9%)	2 (2.1%)	NS

CD: coronaria derecha, CX: circunfleja, DA: descendente anterior, RI: ramus intermedio, TCI: tronco coronario izquierdo.

Tabla .III Complicaciones hemorrágicas

	Heparina N = 96	Enoxaparina N = 107	RR (95%CI)	P
Hemorragia Mayor	9 (9.37%)	1 (0.93%)	2.0 (1.54,2.59)	.005
Hemorragias menores	9 (10.3%)	5 (4.71%)	1.4 (0.92, 2.13)	.187
Hemorragias Totales	18 (18.75%)	6 (5.6%)	1.72 (1.29,2.29)	.003

RR: Riesgo Relativo.

TESIS
FALLA

Tabla IV. Análisis Multivariado

Asociadas a Complicaciones Hemorrágicas

Variable	OR	95%CI	P
Enoxaparina	0.160	(0.046, .552)	.004
Edad	1.09	(1.02, 1.68)	.004
Angioplastia	1.52	(1.29, 16.4)	.019

OR: Odds Ratio

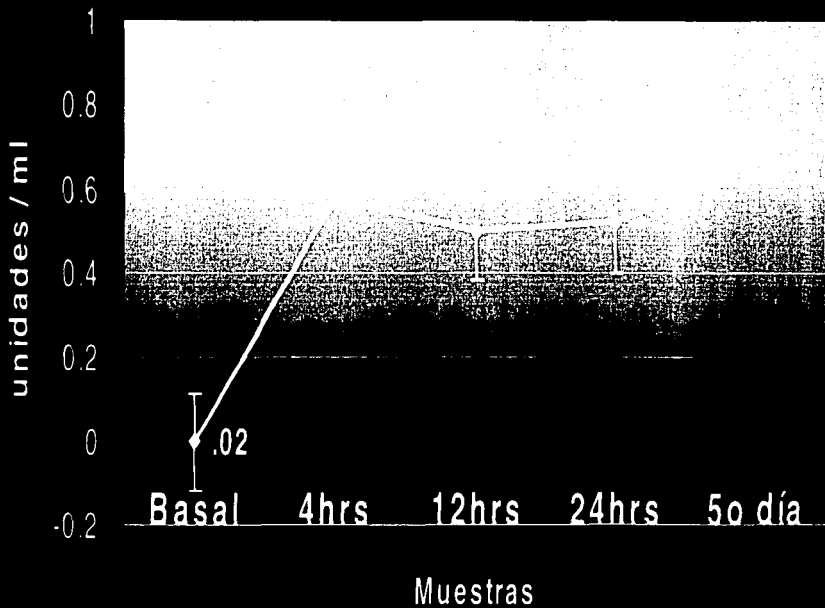
Asociadas a Eventos Cardiovasculares Mayores

Variables	OR	95%CI	P
Enoxaparina	0.367	(0.140, 0.961)	.041
No. De Vasos	1.72	(1.05, 2.83)	.031

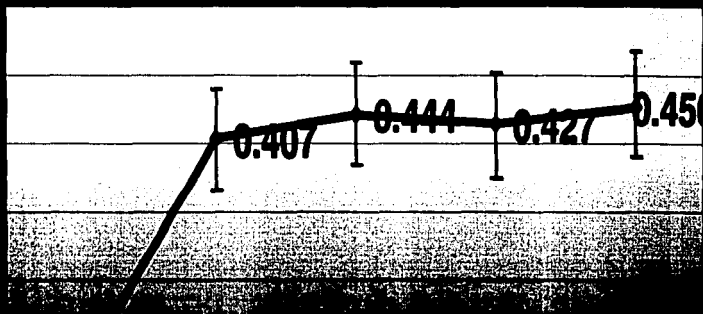
OR: Odds Ratio

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

Niveles Séricos de anti-Xa



TESIS 2004



1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado

HEPARINA —■— ENOXAPARINA

Relación problema / Testigo

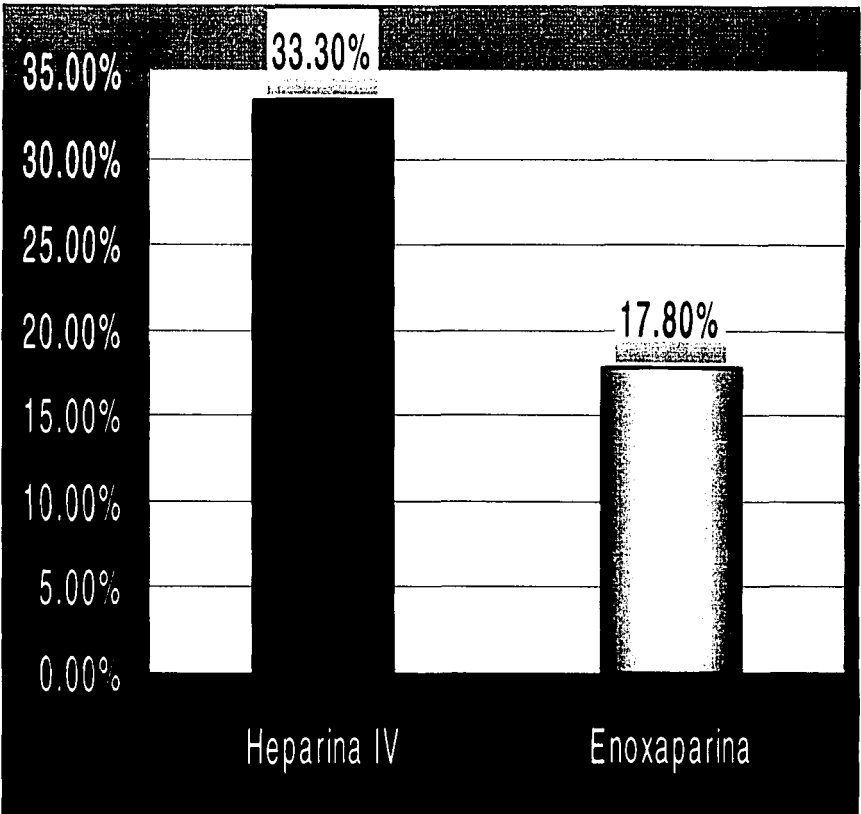
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0

BASAL 4 hrs 12 hrs 24 hrs 50 día

RECIBO DE VENTA
FARMACIA
MUSEL

88

TESIS OBTENIDA DE ORIGINEN

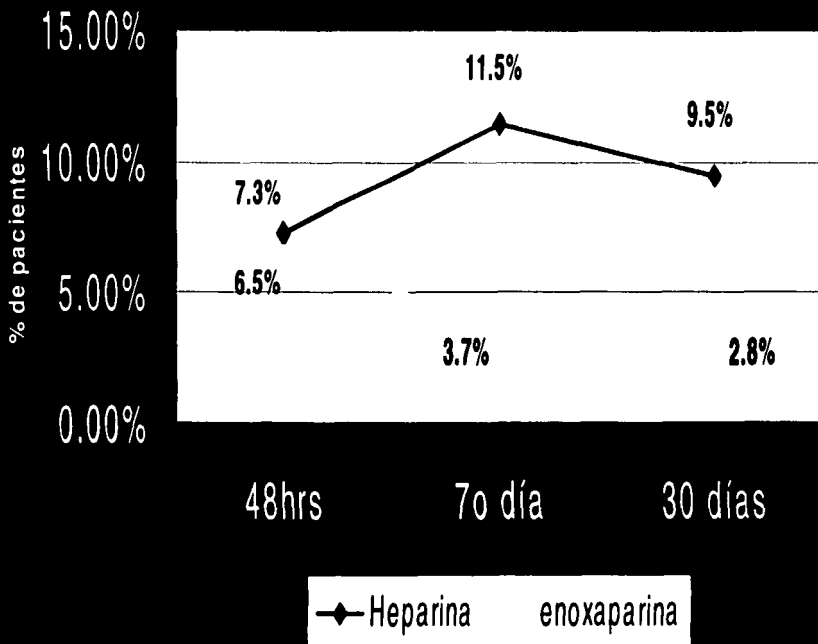


39

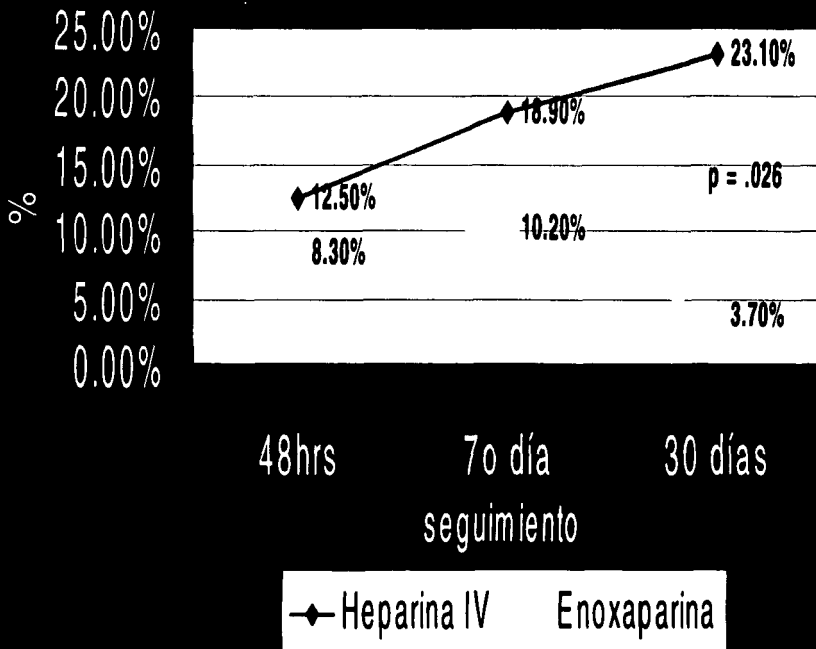
TESIS COM
1000 SISAL

07

Angina Recurrente



Angina Recurrente, IAM, Revasc.urgente y muerte



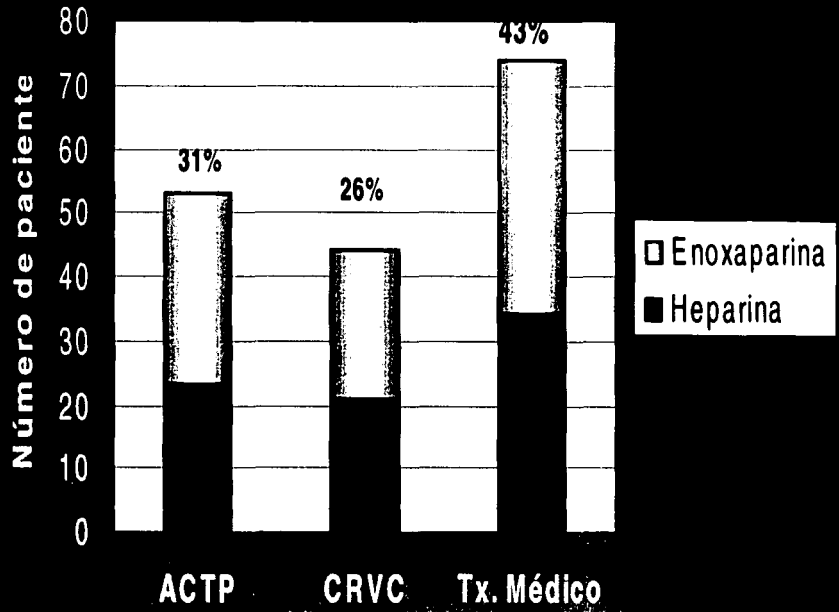
TESIS COM
PLA DE COMEN

11

TESIS CON
FALTA DE DATOS
NO SE PUEDE
VALIDAR

472

Tratamiento Definitivo



ABREVIATURAS

HNF: Heparina No Fraccionada
TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial activado
aXa: actividad anti-Xa
S3: tercer ruido cardiaco ("galope")
Insuf. : insuficiencia
Tpl + : Troponina I positiva (prueba cualitativa)
Med. : Medicina
P.E.: prueba de esfuerzo ó ergometría simple
IAM: Infarto agudo del miocardio
Hb: hemoglobina
EAo: estenosis aórtica
ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea
CRVC: cirugía de revascularización coronaria
ECG: electrocardiograma
BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de his.
WPW: Síndrome de Wolf-Parkinson-White.
MP: Marcapasos
EVC: evento vascular cerebral
CrS: creatinina sérica
TP: tiempo de tromboplastina
HTAS: hipertensión arterial sistémica
IV: intravenoso

TESIS COM
FALLA DE ORDEN

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente

Yo otorgo mi consentimiento para participar en el estudio clínico:

**"ESTUDIO COMPARATIVO CON HEPARINA FRACCIONADA (ENOXAPARINA)
Vs HEPARINA NO FRACCIONADA, PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA
ANGINA INESTABLE Y DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO SIN ONDA Q"**

He sido informado sobre la seriedad de mi enfermedad y la necesidad de ser hospitalizado.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre mi enfermedad y la utilidad del estudio

He hablado con los médicos sobre los beneficios y riesgos existentes

Seguiré las indicaciones médicas que son necesarias para la realización del estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

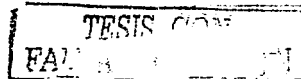
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y recibir el beneficio del tratamiento que necesito.

Fecha y lugar

Firma del paciente

Fecha y lugar

Firma del médico



44

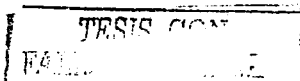
HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

"Estudio comparativo con heparina fraccionada (Enoxaparina) subcutánea Vs Heparina no fraccionada intravenosa, para el tratamiento inicial de la angina inestable y del infarto agudo del miocardio sin onda Q"

Usted necesita ser hospitalizado por una enfermedad cardiaca de alto riesgo llamada Angina inestable ó por un infarto agudo del miocardio sin onda Q en el electrocardiograma. En éstas enfermedades existen placas de colesterol en sus arterias cardiacas, que se han "roto" en las últimas 48hrs. y forman ahora coágulos suboclusivos, que disminuyen súbitamente la cantidad de sangre que irriga al músculo cardiaco, causando el dolor en pecho, y existiendo el riesgo de complicarse aún más, cerrando en su totalidad la luz de la arteria afectada, y provocar así un gran infarto del miocardio con onda Q en el electrocardiograma, continuar con episodios de dolor refractarios al manejo habitual o incluso muerte súbita cardiaca. Cualquiera de éstas complicaciones puede ocurrir súbitamente en las próximas horas ó días, en caso de no recibir tratamiento hospitalario. El tratamiento habitual vigente para prevenir estas complicaciones, incluye anticoagulantes, como la heparina intravenosa, para evitar la formación y/o crecimiento de coágulos cardiacos. También la vigilancia médica continua, tanto de los medicamentos que se aplican, como de la aparición de complicaciones que requieran medidas de emergencia, cateterismo cardiaco o cirugía, forma parte del manejo habitual en éstos casos. Como todo tratamiento existen riesgos con los anticoagulantes que incluyen sangrados, necesidad de muestras frecuentes para ajuste de dosis e incluso casos de difícil control. El presente estudio clínico, pretende comparar el mejor tratamiento actual (Heparina intravenosa), contra un nuevo tipo de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina), que ha demostrado ser muy efectivo y bien tolerado, en casos de angina inestable, según se ha publicado desde 1995, en estudios controlados en Europa, Canada y los EUA, que reúnen a casi 7 mil pacientes, con buenos resultados. Incluso se han mencionado mejores resultados que con el tratamiento tradicional.

La heparina fraccionada (Enoxaparina) será aplicada 2 veces al día por medio de inyección subcutánea durante dos a cinco días. Su internamiento requerirá algunos días más de observación en base a su evolución. El tratamiento se iniciará el día de hoy y se suspenderá de acuerdo a la opinión de sus médicos tratantes. Cabe mencionar que recibirá todo la vigilancia diaria y resto de medicamentos habituales que sean necesarios, ya que lo único nuevo es el tipo de heparina. Se tomarán un mínimo de muestras de sangre para mediciones especiales, sobre todo en las primeras 48 horas de internamiento. Después de que el tratamiento termine y en base a los hallazgos de otros estudios y a su propia evolución hacia la mejoría, su médico lo contactará al mes de ocurrido el episodio de angina inestable para evaluar su evolución.

Su participación es totalmente voluntaria. Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento, sin consecuencia en su atención médica posterior, ya que siempre se le ofrecerá lo que la evolución de su enfermedad requiera, para lograr su mejoría y recuperación.



ANEXO I

I) Características basales:

Nombre: _____ Reg: _____ Cama _____ No. de caso: _____
 Edad: _____ Mayor de 65 años: _____ Domicilio y/o telefono _____
 Sexo: M _____ F _____ Peso _____
 Factores de Riesgo: Tabaquismo actual _____ HTAS _____ DM _____ Hipertlipidemia _____
 Otros _____

Historia previa de: IAM _____ Angina de esfuerzo > 6meses _____ Marcador + isquemia _____
 ACTP _____ ACTP+ stent _____ CRVC _____

II) Características de ingreso a UCC:

No. de Criterios para angina de alto riesgo: () : _____
 En reposo _____ Post-IAM _____ Ingresa con angor: Si _____ No _____
 Troponina T : positiva _____ Negativa _____ (en angor mayor de 5 hrs) CK-MB: _____
 Localización de IAM Sin Onda Q: Anterior _____ Lateral _____ PI _____
 Tx concomitante previo: AAS _____ B-B _____ Nitratos _____ Ca+Ant _____ IECAs _____ Otros _____
 HEPARINA: ENOXAPARINA (Lote): _____ NO FRACCIONADA(Lote): _____

ECG: Desnivel del ST (región /mms): ingreso _____ 24hrs _____ 5° día _____
 Onda T negativa (reg./mms): ingreso _____ 24hrs _____ 5° día _____

LABS:

Hb: ingreso _____	4hrs _____	12hrs _____	24hrs _____	5° día _____
TP: " _____	4hrs _____	12hrs _____	24hrs _____	5° día _____
TTPa " _____	4hrs _____	12hrs _____	24hrs _____	5° día _____
CK " _____	4hrs _____	12hrs _____	24hrs _____	5° día _____
Plaquetas " _____	4hrs _____	12hrs _____	24hrs _____	5° día _____
F.Anti- Xa _____	4hrs _____	12hrs _____	24hrs _____	5° día _____
F.Anti- IIa _____	4hrs _____	12hrs _____	24hrs _____	5° día _____
PCR _____			24hrs _____	

III) COMPLICACIONES:

*Angor Recurrente: < 48hrs _____ >48hrs - 7 días _____ >7 a 30 días _____
 *Infarto del Miocardio: < 48hrs _____ >48hrs - 7 días _____ >7 a 30 días _____
 *Muerte de causa cardíaca: <48hrs _____ >48hrs - 7 días _____ >7 a 30 días _____
 *Intervención Urgente: <48hrs _____ >48hrs - 7días _____ >7 a 30 días _____
 ACTP _____ ACTP + Stent _____ CRVC _____
 *Isquemia silenciosa: < 48hrs _____ >48hrs - 7días _____ >7 a 30días _____
 *Hemorragia Mayor: <48hrs _____ >48hrs - 7días _____
 *Trombocitopenia: <48hrs _____ >48hrs - 7días _____
 *Eventos durante el protocolo: Choque _____ FV ó TVS _____ Insuf. Cardíaca _____
 Hematoma(cms): _____ STD _____
 Otros: _____

Coronariografía en UCC:

No. de Vasos con enfermedad. significativa _____ DA _____ Cx _____ CD _____ Tronco _____
 No. de Días en que se llevó a cateterismo post ingreso _____
 Evidencia angiográfica de trombo coronario: Definitivo _____ Probable _____ Baja Posibilidad _____
 ECO: FE % TRIVI _____ Mov.Pared: Normal _____ Hipocin _____ Acin _____ Disc _____
 MN: Días post ingreso: _____ Normal _____ Isquemia _____ IAM Q _____ IAM NoQ _____

TESTE CORE
 FALLA EN EL TESTE

46