



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PETROLEOS MEXICANOS

**GRUPO PILOTO PARA DEMOSTRAR LA
EFECTIVIDAD DE LA HEPARINA NO
FRACCIONADA, EN EL TRATAMIENTO DEL
BRONCOESPASMO AGUDO, EN EL PACIENTE
NEUMOPATA CRÓNICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DRA. SANDRA IVETTE OLVERA LÓPEZ**



MEXICO D. F. 2008



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.

ASESORES

Dra. Martha Laura Cruz Islas
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Luis Javier Castro D Francis
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de
PEMEX

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López
Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de PEMEX

AUTOR

Dra. Sandra Ivette Olvera López
Residente del cuarto año de Medicina Interna
Hospital Central Norte de PEMEX

Vo. Bo

Dr. Jaime Eloy Esteban Baz
Director del Hospital Central Norte de PEMEX

Dra. Martha Laura Cruz Islas
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López
Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de PEMEX

DEDICATORIAS

Mami te doy las gracias infinitamente por todo tu amor, confianza, tus consejos y apoyo incondicional. Gracias por ayudarme a superar las adversidades. Gracias a ti y a que luchaste cada día junto a mi pude lograr esta meta.

Jair, gracias mi amor por ser mi estímulo todos los días. Por superar conmigo el sacrificio de la distancia para lograr superarme. Mi niño ésta lucha y éste logro es de ambos.

Papi y Beto gracias por creer en mi, por su amor y apoyo. Siempre serán un gran motivo para ser cada día mejor y tener algo que brindarles.

A todos mis compañeros gracias por brindarme su amistad, por todo lo que compartimos día a día y por aprender juntos.

Gracias Dios mio por darme tu mano, por cuidarme y ayudarme a cumplir mis objetivos. Con profundo amor y respeto GRACIAS POR TODO.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Espinosa López: Por abrirme un día las puertas, por darme la oportunidad de recuperarme y no desviar mi camino cuando más lo necesite. Por ser ejemplo de fuerza y lealtad. Por todas sus enseñanzas.

Al Dr. Castro, Mendiolita, Lalito y al Doc. Labastida por su amistad, por compartir sus conocimiento y experiencia. Por habernos otorgado su tiempo.

Al sexto piso por haberme dejado aprender dentro de él, es testigo del esfuerzo de todos, de los malos y los momentos más felices.

A Estrellita, Liz, Edith, Maru, Guille, Paty, Malenita, Aida..... A Blanquita. Muchísimas gracias por su amistad, por sus consejos y por ayudarme a ser mejor ser humano cada día.

A Dios por ponerlos a todos en mi camino y formarlos parte de mi vida.

GRACIAS

INDICE

1. PRESENTACION	
Asesores	I
Dedicatorias	III
Agradecimientos.....	IV
Índice	V
Introducción	1
2. MARCO TEORICO.....	2
3. PREGUNTA DEINVESTIGACION.....	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
5. JUSTIFICACION.....	11
6. OBJETIVO.....	12
7. HIPOTESIS.....	12
Hipótesis de investigación	12
Hipótesis Nula	12
Hipótesis Alterna.....	12
8. MATERIAL Y METODOS.....	13
Tipo de Estudio	13
Universo de Estudio	13
Tamaño de muestra	13
Recursos humanos, materiales y financieros	14
Criterios de Selección.....	15
Criterios de Inclusión.....	15
Criterios de Exclusión.....	15
Criterios de Eliminación	15
Definición de las variables.....	16
Variables Dependientes	16
Variables Independientes.....	17
Operacionalidad de las variables	17
Metodología	18
Consideraciones éticas	19

Cronograma de actividades	20
Análisis estadístico	21
9. RESULTADOS	22
10. DISCUSION	31
11. CONCLUSIONES	33
12. ANEXOS.....	34
13. BIBLIOGRAFIA	36

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un estado patológico caracterizado por limitación del flujo de aire no completamente reversible. Es un problema de vital importancia para la salud pública en todo el mundo. Su prevalencia mundial en mayores de 40 años de edad es de más del 10% . La EPOC se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta las vías aéreas, el parénquima y la circulación pulmonar. Estas alteraciones son responsables de los cambios , limitación del flujo aéreo, hiperinsuflación pulmonar, anomalías del intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y COR pulmonale. El EPOC se manifiesta típicamente, con la aparición insidiosa de tos crónica, aumento en la producción de esputo, y/ o disnea. El broncoespasmo el cual se define como la disminución en el calibre de las vías respiratorias se puede presentar en cualquier momento de su evolución en la mayoría de las ocasiones desencadenado por agentes externos tales como físicos, químicos o infecciosos. Es de vital importancia su manejo rápido y eficaz para restaurar de forma rápida la función respiratoria y evitar complicaciones graves e irreversibles sobre todo en pacientes con enfermedades cardiacas asociadas. Actualmente existen diversos agentes farmacológicos para el manejo del broncoespasmo, que son eficaces pero presentan efectos adversos. Esto ha condicionado el uso de un nuevo agente fármacológico ; estudios recientes han revelado que la heparina no fraccionada y moléculas relacionadas poseen una amplia variedad de propiedades antiinflamatorias y mucolíticas de relevancia para la patogénesis de enfermedades respiratorias, se ha mostrado efectividad corroborada por pruebas espirométricas lo que hace que pueda utilizarse clínicamente para la resolución del broncoespasmo, sin presentar complicaciones secundarias a su actividad anticoagulante. De tal forma que con los resultados de nuestro estudio estableceremos la posible utilidad como medida terapéutica en forma aguda así como sus probables efectos secundarios.

MARCO TEORICO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un estado patológico caracterizado por limitación del flujo de aire no completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es por lo general, progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria pulmonar anormal frente a las partículas o gases nocivos.

Es un problema de vital importancia para la salud pública en todo el mundo tanto en países desarrollados como subdesarrollados. Su prevalencia mundial en mayores de 40 años de edad es de más del 10% . Según lo reportado en el estudio realizado en Latinoamérica de acuerdo a el criterio GOLD en México su prevalencia es de 7.8%, de los cuales 11% son hombres vs. 5.6% de mujeres, se incrementa considerablemente de acuerdo a la edad (18.4% en personas mayores de 60 años vs. 4.5% en personas de 50 a 59 años y al número de paquetes fumados de cigarrillos. (1)

Los factores que contribuyen a su desarrollo son factores causales externos. El humo del cigarrillo ha sido identificado como el factor de riesgo externo más importante, el riesgo es proporcional a la cantidad total de humo inhalado. Entre los demás factores de riesgo medioambiental se incluyen el humo de pipa y el de puro, la exposición laboral a polvos y sustancias químicas- En México el 30% de los pacientes con EPOC ocurre por la exposición al humo de leña y más del 88% son exclusivamente mujeres. (2)

La EPOC se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta las vías aéreas, el parénquima y la circulación pulmonar. Las alteraciones anatomopatológicas características de la EPOC pueden encontrarse en las vías aéreas centrales y periféricas, el parénquima y la circulación pulmonar.

En las vías aéreas centrales tráquea, bronquios y bronquiolos mayores de 2-4 mm de diámetro interno, las células inflamatorias infiltran el epitelio superficial.

Así mismo, se observa agrandamiento de las glándulas secretoras mucosas e incremento del número de células caliciformes, que se asocian con hipersecreción mucosa. En las vías aéreas periféricas pequeños bronquios y bronquiolos con un diámetro interno inferior a 2 mm., la inflamación crónica conlleva ciclos repetidos de lesión y reparación de la pared de la vía aérea. Como resultado del proceso de reparación se produce el remodelado estructural de la pared de la vía aérea, con incremento del contenido de colágeno y la formación de tejido cicatricial, que conducen al estrechamiento de la luz y a la obstrucción permanente de las vías aéreas.

La destrucción del parénquima pulmonar en pacientes con EPOC ocasiona característicamente la formación de enfisema centrolobulillar, lo cual comporta la dilatación y destrucción de bronquiolos respiratorios. En los casos leves, estas lesiones ocurren principalmente en las regiones superiores del pulmón, pero en los más avanzados pueden extenderse difusamente a todo el pulmón y comporta la destrucción del lecho capilar pulmonar. El desequilibrio entre enzimas proteolíticas y antiproteinasas endógenas en el pulmón debido a factores genéticos o a la acción de células inflamatorias y mediadores es un mecanismo de gran importancia en la destrucción enfisematosa del pulmón. Asimismo, puede estar implicado el estrés oxidativo secundario al proceso inflamatorio.

Estas alteraciones son responsables de los cambios fisiológicos correspondientes de la enfermedad que incluyen hipersecreción mucosa, disfunción ciliar, limitación del flujo aéreo, hiperinsuflación pulmonar, anomalías del intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y COR pulmonale.

El EPOC se manifiesta típicamente, con la aparición insidiosa de tos crónica, aumento en la producción de esputo y disnea. Suelen presentarse una exacerbación de los síntomas respiratorios los cuales son episodios clínicos importantes en el curso de la EPOC. Las causas más comunes de una exacerbación son las infecciones del árbol traqueobronquial y la contaminación ambiental aunque no puede identificarse la causa en aproximadamente una de cada tres exacerbaciones graves. (3)

El BRONCOESPASMO el cual se define como la disminución en el calibre de las vías respiratorias se puede presentar en cualquier momento de su evolución en la mayoría de las ocasiones desencadenado por agentes externos tales como físicos, químicos o infecciosos.

En relación a la fisiopatología del broncoespasmo cabe destacar el papel que juegan tanto la inflamación de la mucosa como la infiltración eosinofílica del epitelio bronquial, sin embargo otra situación importante es la contracción sostenida del músculo liso bronquial determinada por la liberación de mediadores químicos derivados de las células cebada y consecuentemente alteración en las concentraciones intracelulares de los nucleótidos (AMP y GMP cíclicos) responsables de la regulación y control de numerosas reacciones bioquímicas, no obstante en ciertas ocasiones el broncoespasmo puede estar favorecido y además con tendencia a la persistencia debido a una alteración en la regulación del sistema nervioso parasimpático, ya que con la descamación epitelial se dejan descubiertos los receptores de adaptación rápida que al ser estimulado originan broncoconstricción refleja por vías eferentes y aferentes

La investigación acerca de los procesos fisiopatológicos de broncoespasmo ha permitido desarrollar la mejor terapéutica del mismo. La diversidad de fármacos disponibles presentan diferentes mecanismos de acción, del tal forma que pueden utilizarse individualmente y/o en combinación dependiendo las necesidades. Dentro de los fármacos más usados se encuentran los agonistas beta 2 adrenérgicos , anticolinérgicos ambos de acción corta o larga y esteroides. Estudios recientes señalan que a pesar de la gama terapéutica disponible en el tratamiento de la EPOC solo se disminuye la mortalidad de los pacientes en un 2% con la combinación de fármacos broncodilatadores y esteroides. Una característica en la terapéutica de éstos pacientes a diferencia del asma es que una vez iniciado algún fármaco para su control no es posible suspenderlo.

Por lo tanto es importante destacar que existe una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y los costos. El impacto económico y social en la

atención médica de las exacerbaciones son muy altos conforme progresa la enfermedad. Los pacientes que se hospitalizan por exacerbaciones agudas se encuentran en estadios más severos de la enfermedad siendo éstas cada vez más frecuentes, requiriendo incluso el apoyo mecánico ventilatorio y su atención en unidades de cuidados intensivos

Actualmente se sigue investigando en forma insistente sobre nuevos fármacos para el manejo del broncoespasmo; tal es el caso de la heparina no fraccionada administrada en micronebulizaciones.

La heparina es un glucosaminoglucano endógeno ampliamente usado por sus propiedades anticoagulantes, demuestra unirse e inhibir una variedad de mediadores inflamatorios citotóxicos incluyendo proteína catiónica eosinofílica y la peroxidasa, también facilita la asociación de proteasa inhibitoria leucocitaria con la elastasa humana de neutrófilos y la catepsina G reduciendo su actividad. Se asocia con inhibición de la activación linfocitaria, quimiotaxis neutrofilica, crecimiento del músculo liso y tono vascular así como una reducción en la actividad del complemento.

Se ha demostrado que los grupos sulfatos de la heparina (Fig.1) atenúan la broncoconstricción inducida por antígenos inhibiendo el inositol, así como también la liberación de histamina inducida por IgE.

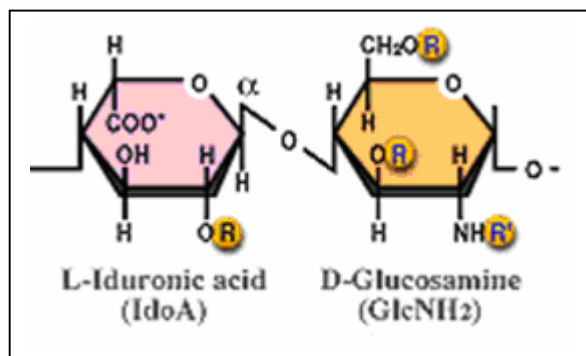


Fig. 1 Estructura molecular de la heparina

Algunos estudios marcan que la heparina unida al epitelio de la vía aérea modula el tono del músculo liso inhibiendo la liberación del calcio por inositol o previniendo la estimulación de fibras C reduciendo la hiperreactividad de la vía aérea. (Fig.2)

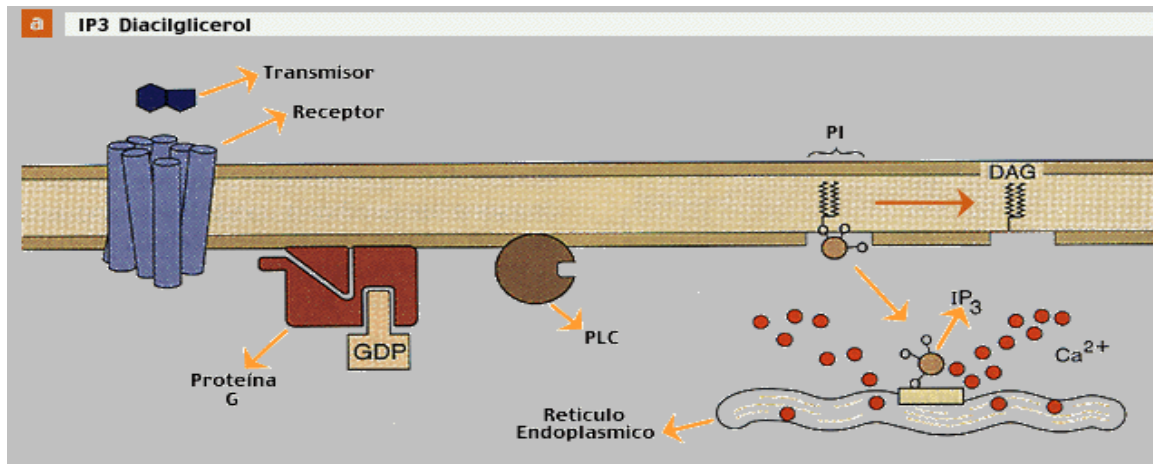


Fig. 2

El primer estudio sobre la seguridad de la heparina nebulizada administrada por vía inhalada fue realizado en 1999 en sujetos sanos a quienes les fue administrada una dosis hasta de 90,000 unidades de heparina marcada con Tc 99 analizado posteriormente mediante gamagrafía, donde se concluyó que 39% de la dosis permanece en el tracto respiratorio hasta 24 hrs. después de su administración y su presencia en sangre posterior a 60 min. (13). Se demostró que con ésta dosis únicamente se absorbe a la circulación 700 U los cuales no son suficientes para mostrar algún cambio significativo en los factores de la coagulación y con lo cual por lo tanto se concluyó lo siguiente

No hay efectos adversos asociados con el uso de heparina inhalada

No ha mostrado afectar FEV1 usando solución salina como vehículo

No hay complicaciones hemorrágicas con dosis hasta de 90,000 unidades

No hay cambios en los tiempos de coagulación o en la activación del factor Xa

Posteriormente se realizó un segundo estudio en el 2002 en el cual además de corroborar que no produce trastornos de la coagulación, se identificó una dosis de 32,000 U para poder ser administrada con seguridad para los propósitos clínicos y de investigación. (14)

Estudios clínicos han demostrado su utilidad clínica con respuesta positiva en el asma inducido por el ejercicio y la rinitis alérgica, así como también ha sido considerado con una alternativa terapéutica en el paciente asmático corticoide resistente. (8)

Actualmente no existen estudios sobre el uso de la heparina nebulizada en el tratamiento del broncoespasmo en pacientes con EPOC.

La Espirometría es una prueba básica de función mecánica respiratoria útil en el diagnóstico y severidad de la EPOC ya que muestra el grado de obstrucción de los bronquios al medir el volumen de aire expulsado por éstos y los pulmones. También nos permite saber si aumenta la obstrucción ante un estímulo (hiperreactividad) o disminuye al aplicar un medicamento (reversibilidad).

Los parámetros más importantes tanto para el diagnóstico como los necesarios para la evaluación de la respuesta a un broncodilatador son:

Capacidad vital Forzada (CVF): La cual se define como el volumen de gas que puede exhalarse con más fuerza y rapidez posible después de una inspiración máxima.

Volumen espiratorio forzado (VEF) en periodos de tiempo. El volumen espiratorio forzado en tiempo es el volumen máximo de gas que puede exhalarse en un periodo de tiempo específico. El periodo de tiempo comúnmente usado es el 1.0 seg. El volumen porcentual de exhalado durante éste periodo es del 83%.

Relación del VEF/CVF: Se usa como indicador de obstrucción de las vías respiratorias.

La obstrucción de las vías respiratorias se define mejor en términos de tasas de flujo espiratorias máximas disminuidas y la prueba más eficiente para la obstrucción de las vías respiratorias es la medición del volumen espiratorio forzado en un segundo. La reducción del FEV1 en relación con la capacidad vital forzada define la obstrucción de las vías respiratorias y el curso de la EPOC se describe con frecuencia en términos de la velocidad de caída del FEV1.

A diferencia de lo observado en el asma, la disminución del FEV1 en la EPOC rara vez presenta respuestas importantes a los broncodilatadores inhalados, aunque es frecuente advertir mejorías incluso del 15%.

La European Respiratory Society (ERS) considera positiva la respuesta a un broncodilatador cuando existe una mejoría del FEV1 y/o de la FVC de 200 ml. y al menos un 12% del porcentaje sobre el valor teórico. (Fig.3)



Fig. 3

Esta es considerado el mejor criterio ya que otras normas como la establecida por la Sociedad Americana de Tórax sobrevalora la respuesta en pacientes con obstrucción más grave al flujo aéreo ya que toman en cuenta su respuesta en relación al valor espirométrico basal y no al predicho de cada paciente.

El tiempo de esperar posterior al fármaco broncodilatador es al menos de 20 a 30 min. para realizar la espirometría posbroncodilatadora.

Se han descrito varios índices espirométricos para analizar la respuesta broncodilatadora en pacientes con EPOC. Una prueba broncodilatadora en pacientes con EPOC los resultados deben expresarse en valores absolutos y estandarizados para edad, talla y porcentaje teórico y debe evaluarse la respuesta mediante la siguiente forma

$$\frac{\text{FEV1 Post broncodilatador} - \text{FEV1 Pre broncodilatador}}{\text{FEV1 teórico}} \times 100$$

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La heparina no fraccionada mejora el broncoespasmo agudo en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica?

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica suelen presentar broncoespasmo. Como parte de su tratamiento para prevenir complicaciones del mismo se evaluará la Heparina no fraccionada nebulizada para el tratamiento inicial de éstos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad Pulmolar Obstruccion Crónica ocupan un lugar importante en la morbilidad en la población adulta, una característica de éstos padecimientos es el broncoespasmo como manifestación importante del cuadro respiratorio agudo. Es de vital importancia su manejo rápido y eficaz para restaurar de forma rápida la función respiratoria y evitar complicaciones graves e irreversibles sobre todo en pacientes con enfermedades cardíacas asociadas. Actualmente existen diversos agentes farmacológicos para el manejo del broncoespasmo, que son eficaces pero presentan efectos adversos.

Esto ha condicionado el uso de un nuevo agente fármacológico ; estudios recientes han revelado que la heparina no fraccionada y moléculas relacionadas poseen una amplia variedad de propiedades antiinflamatorias y mucolíticas de relevancia para la patogénesis de enfermedades respiratorias, se ha mostrado efectividad corroborada por pruebas espirométricas lo que hace que pueda utilizarse clínicamente para la resolución del broncoespasmo, sin presentar complicaciones secundarias a su actividad anticoagulante. Con éste fármaco es la de proporcionar una alternativa rápida y segura para el tratamiento de éstos pacientes.

Con el presente estudio se obtendrá un beneficio científico, ya que de obtenerse resultados positivos éste podrá tener una probable aplicación clínica futura. Se pretende de igual forma despertar el interés de dicho fármaco como broncodilatador para ampliar su estudio clínico y de ésta forma contar con una nueva alternativa terapéutica de primera elección en éstos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la heparina no fraccionada mediante nebulizaciones, comparada con salbutamol en el manejo del broncoespasmo agudo leve a moderado, evaluado mediante pruebas espirométricas

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La heparina no fraccionada inhalada mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que cursan con broncoespasmo.

HIPOTESIS NULA

La heparina de bajo peso molecular inhalada no mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que cursan con broncoespasmo

HIPOTESIS ALTERNA

La heparina no fraccionada inhalada disminuye el volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada de acuerdo a la prueba espirométrica basal en pacientes con broncoespasmo traducido ésto en mala evolución clínica.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio piloto: Comparativo, abierto, experimental, longitudinal y prospectivo

POBLACIÓN ESTUDIADA

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Previa autorización por el comité de ética e investigación de el hospital central norte de “PEMEX”, con apoyo de la jefatura de Medicina Interna y bajo consentimiento informado y por escrito de el paciente se elaboró este estudio de investigación con pacientes de la población de los servicios médicos del hospital central norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido de febrero a julio del 2007.

Se estudiaran pacientes derechohabientes al servicio de médico del Hospital Central Norte de PEMEX que acudan al servicio de urgencias, inhaloterapia o durante su hospitalización en el servicio de Medicina Interna que reúnan los criterios de inclusión para el presente estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA

Muestra por conveniencia: Grupo piloto

RECURSOS

HUMANOS

- Médicos Residentes
- Personal de Enfermería
- Técnico de Inhaloterapia

MATERIALES

- **Espirómetro** : Marca Espirolab II, tipo MIR
Datos teóricos tipo Knudson
- **Mascarilla de oxígeno** para adulto de vinilo (con inhalador)
- **Medicamentos:** Inhepar (Heparina no fraccionada) Frasco amp. 50,000/10 ml.
Ventolín (Salbutamol) fco. 10 ml. para respirador
- **Oficina** Lápices, gomas, engrapadoras, hojas de papel, computadora, impresora.

RECURSOS FINANCIEROS

- Los aporta el investigador
- Fármacos proporcionados por la institución

CRITERIOS DE SELECCIÓN

14

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años
- Ambos sexos
- Pacientes con datos clínicos de broncoespasmo leve a moderada de acuerdo a la clasificación de crisis asmática según GINA
- Antecedente previo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ya diagnosticada
- Consentimiento por escrito del paciente

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes quien de acuerdo a la clasificación de crisis asmática según GINA curse con broncoespasmo severo
- Pacientes que cursen con inestabilidad hemodinámica cardio – pulmonar
- Antecedente reciente de Neumotórax
- Antecedente reciente de desprendimiento de retina
- Pacientes que hayan recibido tratamiento broncodilatador sin aun cumplir con el tiempo necesario para que haya terminado su efecto (broncodilatador de acción corta 6 hrs., de acción larga 12 hrs.)
- Deterioro en su estado mental o de conciencia que limite la comprensión de las indicaciones y la realización de la prueba
- Hipersensibilidad conocida a los fármacos administrados
- Hiperreactividad bronquial secundaria a químicos
- Pacientes con discrasias sanguíneas
- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales o heparinas de bajo peso molecular

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Mala técnica en la ejecución de la prueba de espirometría
- Pacientes quienes clínicamente progresen a criterios de gravedad

VARIABLES INDEPENDIENTES

HEPARINA NO FRACCIONADA
Tipo de Variable Nominal
Definición conceptual: (del griego: hepar, "hígado") . Fármaco polisacárido, con peso molecular entre 4 y 40 kDa, uso clínico principal anticoagulante. Inhibe la acción de factores de la coagulación (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa), además de tener cierta acción sobre las plaquetas y el sistema fibrinolítico.
Definición operacional: Después de la realización de prueba espirométrica basal se administrará mediante micronebulización.

SALBUTAMOL
Tipo de Variable Nominal
Definición conceptual: Fármaco agonista β_2 adrenérgico de acción corta, administrado por vía inhalada. Al ser administrado estimula a los receptores beta 2 que se encuentran en gran número en el músculo liso bronquial, esta estimulación activa proteína Gs y aumenta AMPc, lo que causa disminución del tono muscular. Aumenta la conductancia de calcio y potasio en las células musculares bronquiales causando hiperpolarización de la membrana y relajación. también actúa sobre células inflamatorias estimulando los receptores beta 2 presentes en ellas y evitando así la liberación de mediadores y citocinas inflamatorias
Definición operacional: Después de la realización de prueba espirométrica basal se administrará mediante micronebulización.

VARIABLES DEPENDIENTES

CAPACIDAD VITAL FORZADA
Tipo de Variable Cuantitativa
Definición conceptual: Es el volumen de gas que puede exhalarse con más fuerza y rapidez posible después de una inspiración máxima, la cual se expresa en litros.
Definición operacional: La obtendremos mediante espirometría, expresada en litros, obteniendo un valor en la prueba basal y un segundo posterior a la prueba postbroncodilatadora. Se calculara un valor total de la diferencia entre ambas.

_____ VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO DEL PRIMER SEGUNDO
Tipo de Variable Cuantitativa
Definición conceptual: Es el volumen máximo de gas que puede exhalar un individuo en un segundo, que se obtiene al medir la capacidad vital forzada.
Definición operacional: La obtendremos mediante espirometría, expresada en litros, obteniendo un valor en la prueba basal y un segundo posterior a la prueba postbroncodilatadora. Se calculara un valor total de la diferencia entre ambas en ml. y un valor porcentual en relación al valor teórico de cada paciente.

METODOLOGIA

17

El trabajo se llevara a cabo posterior a la aprobación del protocolo por un comité local de ética e investigación del hospital y aceptación por escrito del consentimiento informado para el procedimiento del estudio de investigación. (Anexo 1)

Una vez identificado a los pacientes que cursan con broncoespasmo en los servicios de captación se realizara historia clínica completa, y se tomaran datos específicos de su padecimiento actual.

Posteriormente se procederá a la toma de signos vitales y a la exploración física de tórax para valorar la severidad del broncoespasmo.

Se integraran al azar en un grupo de intervención y un grupo control.

Se realizará prueba espirométrica antes y después de la terapéutica empleada. dicha prueba será realizada por un médico residente y personal del servicio de Inhaloterapia con las siguientes maniobras:

GRUPO EXPERIMENTAL

Posterior a la realización de espirometría basal, se administrará mediante mascarilla con nebulizador Heparina no fraccionada dosis de 30,000 unidades (5,000 U / 1 ml.), sin vehiculo, con un volumen total de 6ml.

Se administrará durante un tiempo aproximado de 20 minutos. Se vigilaran de cerca la presencia de posibles efectos secundarios y según la respuesta se decidirá continuar o suspender la maniobra terapéutica

Al término de la nebulización 20 min. después se procederá nuevamente a la realización de espirometría postbroncodilatadora y su valoración clínica, con lo cual se finaliza el estudio.

18

GRUPO CONTROL

Posterior a la realización de espirometría basal se administrará mediante mascarilla con nebulizador: Salbutamol 2.5 mg. más 2 cc. de solución salina, vigilándose durante la administración de ésta los posibles efectos adversos. Posterior a 20 min. de ser administrada se procederá a la realización de espirometría postbroncodilatadora y valoración clínica.

La respuesta en ambos grupos será valorada según variables clínicas y espirométricas, entre las determinaciones basales y las determinaciones de control posterior al manejo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos éticos de la investigación en seres humanos siendo los datos obtenidos de tipo confidencial y solamente en divulgación científica. Y se apega a la ley general de Salud de la Republica Mexicana vigente en materia de investigación y en base a la declaración de Helsinki buscando ante todo el beneficio de los pacientes, se dictamino por el comité local de investigación de la unidad médica correspondiente.

MEDIDAS DE SEGURIDAD

Reacción anafiláctica del fármaco, se suspenderá su administración y se administrará hidrocortisona 100 mg. IV.

TABULACIÓN DE DATOS

19

La información será capturada en la hoja de recolección de datos (ANEXO 2)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA	Sep - 06	Oct- 06	A	Ene- 07	Feb- 07	A	Jul- 07	Agos- 07
Planteamiento del problema								
Recopilación de información bibliográfica								
Desarrollo de la investigación								
Recolección de datos								
Concentrado de Información								
Análisis de resultados								
Conclusiones								
Presentación del trabajo								

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron capturados en un programa de estadística Windows SPSS versión 12, 2003. Y se presentará en forma estadística comparativa, basadas en tablas y gráficas. El análisis estadístico fue realizado en base a las características de las variables (CVF y FEV1) que son continuas, se utilizaron medidas de tendencia central para describir medias.

Las diferencias entre medias fueron realizadas con las pruebas de T de Student a dos colas con grupos pareados considerándose significativo el valor de $p < 0.05$.

DIFUSIÓN DE LA INFORMACIÓN

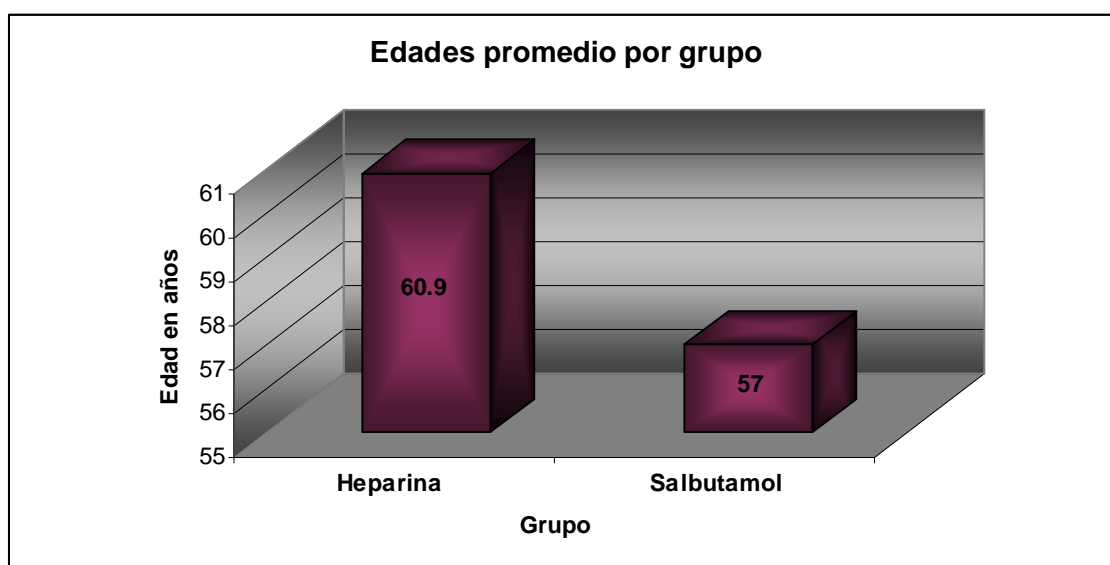
Los resultados serán mostrados mediante presentación de tesis

RESULTADOS

Ensayo clínico realizado en el periodo de febrero a julio del 2007, en el que se obtuvieron 20 pacientes, 10 (50%) en el grupo salbutamol (tratamiento convencional) y 10 (50%) en el grupo heparina.

Se realizó el análisis de tendencia central de variables demográficas en ambos grupos con el fin de controlar potenciales confusorios. Edad y talla debido a que se ha observado en la literatura que la talla puede influenciar los resultados espirométricos.

Dentro del grupo con salbutamol 3 hombres (30%), 7 mujeres (70%), las edades se encuentran entre el rango de 46 a 73 años, la media del grupo fue de 60.9 años (Grafico 1). En el grupo tratado con heparina el rango de edades fue de 41 a 76 años, 2 (20%) hombres, 8 (80%) mujeres, la media del grupo fue de 57 años. Se obtuvieron un total de 15 mujeres (75%) y 5 hombres (15%) (Tabla 1).



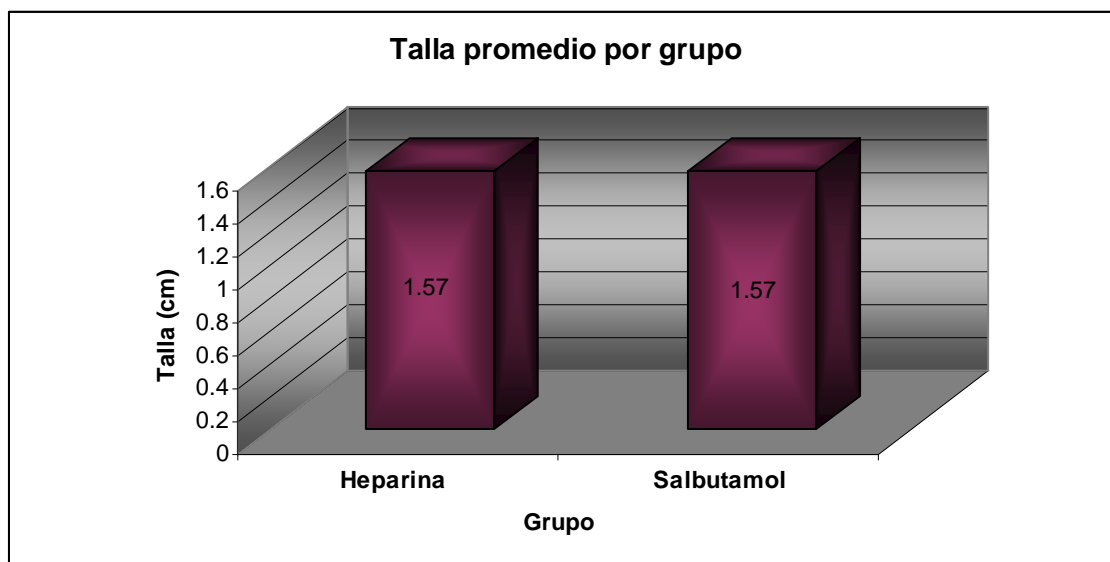
Gráfica 1. Edades promedio por grupo de pacientes.

Grupo	Femenino	Masculino	Total
Heparina	8 (80%)	2 (20%)	10
Salbutamol	7 (70%)	3 (30%)	10
Total	15 (85 %)	5 (15%)	20 (100 %)

Tabla 1 Distribución de sexo por grupo de pacientes

La talla del grupo salbutamol varía de 1.48 a 1.60 cm. con una media de 1.57cm, el grupo de heparina con rango de 1.42 a 1.74 cm. con una media de 1.57 cm. (Gráfica 2)

La diferencia de las medias no mostró diferencias significativas.



Gráfica 2. Talla promedio por grupo

Del total de pacientes se observó que la principal causa que dio origen al desarrollo de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue el tabaquismo en 17 pacientes (85%), de los cuales 2 (11.7%) se desarrollo mediante exposición pasiva. En 3 (15%) pacientes la causa fue inhalación prolongada por quemadura de biomasa (humo de leña). No se observo como principal factor causal en nungún paciente la exposición laboral a polvos o a sustancias químicas. (Tabla 2).

Causa de EPOC	Total
Tabaquismo	17 (85%)
Quemadura de biomasa	3 (15%)
Exposición a polvos	0 (0%)
Exposición a sustancias químicas	0 (0%)
Total	20 (100%)

Tabla 2. Causa que dio origen a EPOC en el total de 20 pacientes

La principal causa que dio origen a la exacerbación del EPOC en el total de pacientes fueron los procesos infecciosos del tracto respiratorio de los cuales 7 (35%) fue infección de vías respiratorias altas, 8 (40%) infección de vías respiratorias bajas, 3 (15%) por proceso neumónico y en 2 pacientes fue especificado por el paciente ausencia reciente de tratamiento. (Tabla 3).

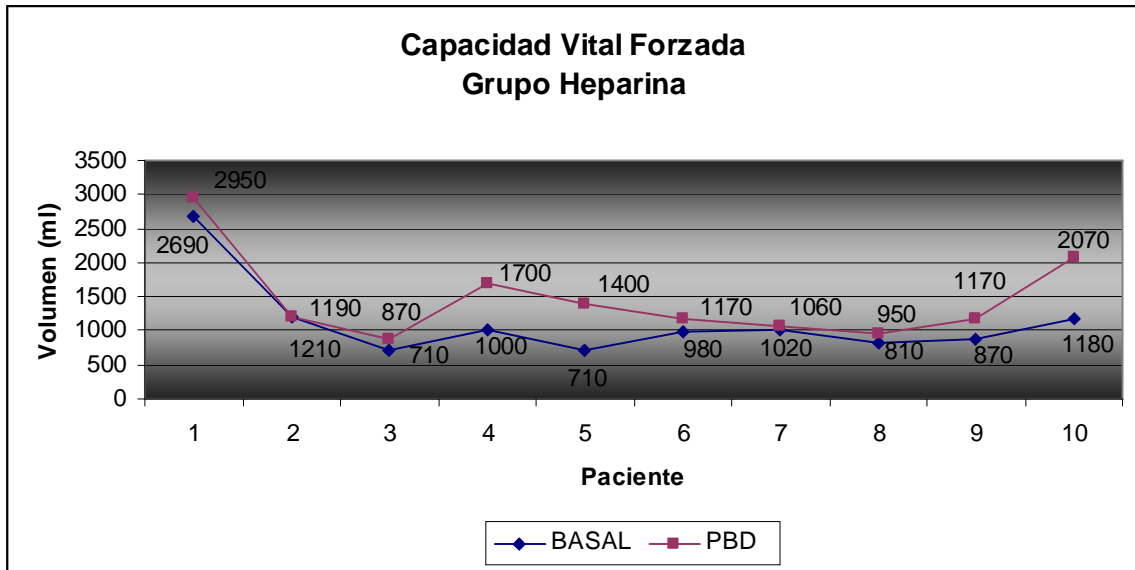
Causa de exacerbación del EPOC	Total
Infección de vías respiratorias altas	7 (35%)
Infección de vías respiratorias bajas	8 (40%)
Neumonía	3 (15%)
Ausencia de tratamiento	2 (10%)
No especifica	0
Total	20 (100%)

Tabla 3. Causa que exacerbo la enfermedad en el total de 20 pacientes

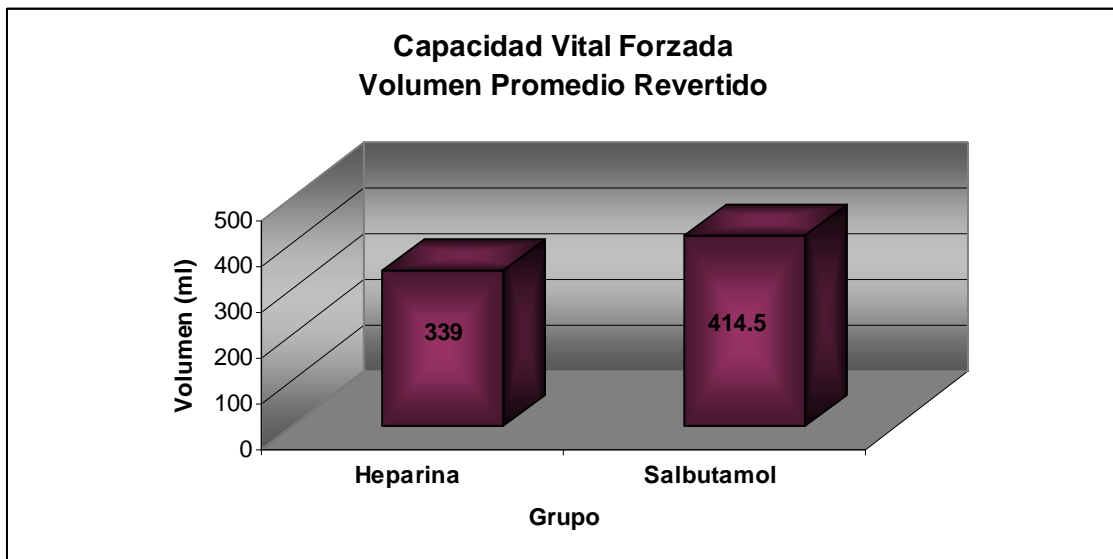
En el grupo tratado con salbutamol la media de la capacidad vital forzada (CVF) mostró cambios pre y postfármacos, en su estado basal de 1,749 ml. (720 - 3,730 ml.), posterior al fármaco de 2,158.7 ml. (1,250 – 4,350 ml.) con una diferencia de 414.5 ml. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas con una p de 0.001.

En el grupo tratado con heparina la media de la capacidad vital forzada, mostró cambios pre y postfármacos, en su estado basal de 1,116 ml. (710 – 2,690 ml.). Posterior al fármaco de 1,455 ml. (870 – 2,950 ml.) con una diferencia de 339 ml. (Gráfica 3,4).

Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas con una p de 0.006.

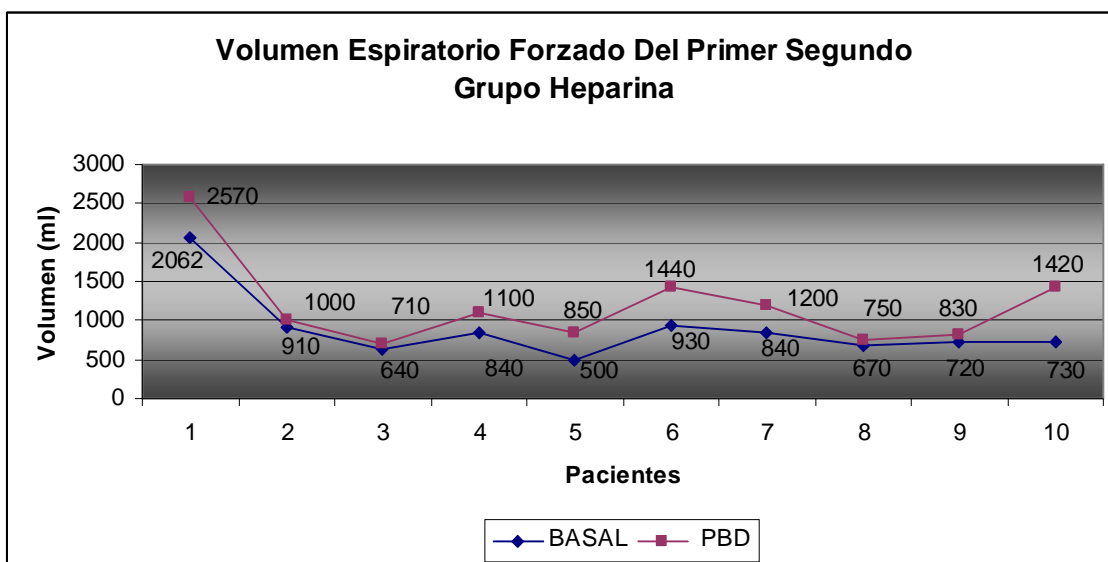


Gráfica 4. Volumen revertido de la Capacidad Vital Forzada tras la administración de heparina. PBD (Postbroncodilatador)



Gráfica 4. Volumen promedio revertido de la Capacidad Vital Forzada por grupo de pacientes tras la administración del fármaco broncodilatador.

En relación al volumen espiratorio forzado del primer segundo en el grupo tratado con heparina se observa un cambio en su estado basal de 884.2 ml. (500 – 2,062 ml.) al estado postfármaco de 1,187 ml. (710 – 2,570 ml.) para una media de las diferencias de 302.8 ml. (Gráfica 5), éstas fueron estadísticamente significativas con una $p = 0.001$, la media de reversibilidad en éste grupo fue de 8.02 %. (Tabla 4).



Gráfica 5. Cambio en ml. revertido del Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo tras la administración de Heparina. PBD (Postbroncodilatador).

FEV 1 Grupo Heparina				
PACIENTE	BASAL	PBD	CAMBIO ml.	% DE REVERSIBILIDAD
1	2062	2570	508	11.4
2	910	1000	90	2.21
3	640	710	70	1.9
4	840	1100	260	7.4
5	500	850	350	10.3
6	930	1440	510	13.7
7	840	1200	360	8.9
8	670	750	80	2.2
9	720	830	110	3.6
10	730	1420	690	18.6
PROMEDIO	884.2	1187	302.8	8.021 %

Tabla 4. Cambio en los valores espirométricos tras la administración de Heparina y su porcentaje de reversibilidad en relación al valor predicho de cada paciente. FEV1 (Volumen espiratorio forzado del primer segundo), PBD (Postbroncodilatador).

En el grupo tratado con salbutamol en el volumen espiratorio forzado se observa un cambio en su estado basal de 1,245 ml. (560- 2,110 ml.) al estado postfármaco de 1,667 ml. (930- 3,060ml) para una media de las diferencias de 426 ml, éstas fueron estadísticamente significativas con una $p = 0.007$, la media de reversibilidad en éste grupo fue de 13.5%. (Gráfica 6, 7)

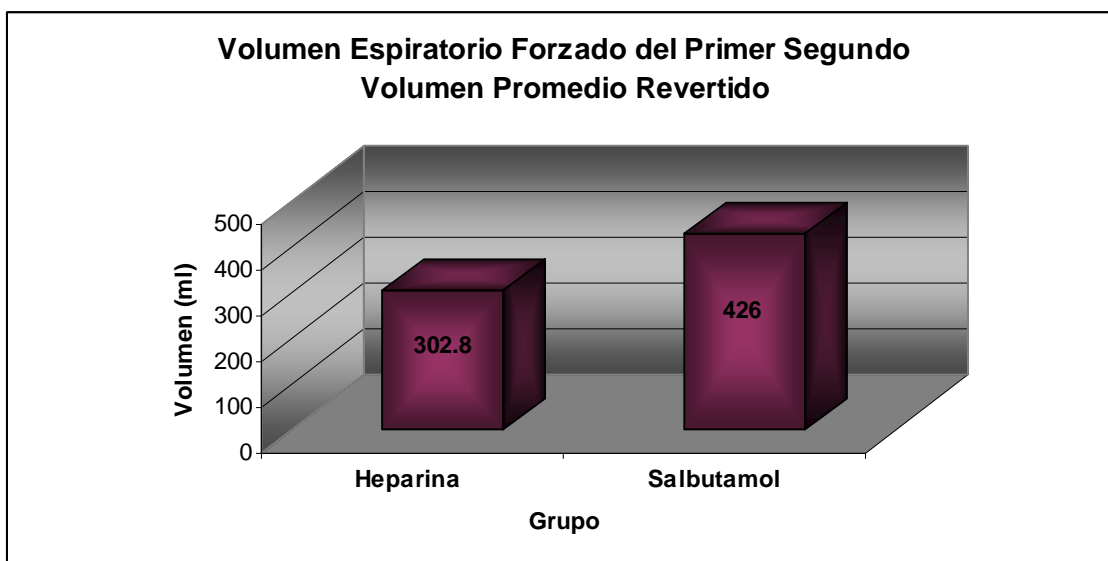
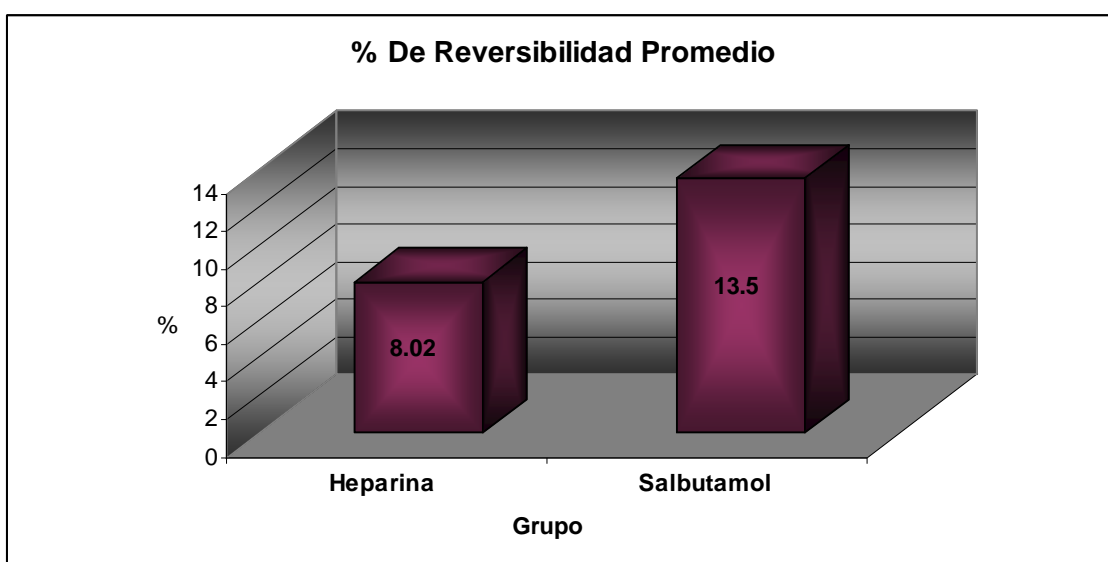


Gráfico 6. Volumen promedio revertido del Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo por grupo de pacientes tras la administración del fármaco broncodilatador.



Gráfica 7. Porcentaje de Reversibilidad promedio por grupo de pacientes.

Comparación entre grupos

Se compararon las medias de CVF entre grupo tratado con heparina 339 ml. y el grupo tratado con salbutamol 414.5, la diferencia entre ambas fue de 76 ml. con una $p = 0.32$ la cual no resultó estadísticamente significativa.

La comparación de los cambios de volumen espiratorio forzado del primer segundo revertido promedio entre el grupo tratado con salbutamol 426 ml. y el grupo tratado con heparina 302.8 ml. con una diferencia de 123.2 entre ambas con una $p 0.19$ lo cual no resulta estadísticamente significativa, el porcentaje de reversibilidad entre el grupo tratado con salbutamol fue del 13.5 % del grupo heparina de 8.02%, con una diferencia de 5.48% entre ambas con una $p 0.095$, lo cual no resultó estadísticamente significativa.

No se observaron reacciones adversas en ninguno de los pacientes, ni reacciones idiosincráticas a la administración de la heparina en micronebulización. Ningún paciente sufrió trastornos hemorrágicos de la vía respiratoria ni sistémicos.

DISCUSIÓN

Pudimos observar que la administración de heparina inhalada, fue corroborado lo observado en la literatura que describe su seguridad ya que demuestran que dosis de hasta 90,000 U solo se absorben a la circulación 700 u las cuales no ocasiona ningún trastorno de los factores de la coagulación, ni se observan eventos de sangrado del tracto respiratorio. Nuestros pacientes fueron observados durante 2 horas después de su administración y no se recibió a ningún paciente en el servicio de urgencias por complicaciones de sangrado.

En cuanto el efecto broncodilatador la heparina observamos un efecto benéfico que se tradujo en la mejoría de la capacidad vital forzada y en el FEV1, sin embargo los criterios de broncodilatación efectiva recomendados por la Sociedad Europea de Tórax no se cumplieron.

Se corrobora que el efecto broncodilatador del salbutamol mejor significativamente. Ambos criterios de broncodilatación efectiva fueron cumplidos, sin embargo se observó que la mitad de pacientes tuvieron un porcentaje de reversibilidad menor al 12% lo cual coincide con la literatura en donde se menciona que los pacientes requieren de administraciones repetidas y con dosis mayores del medicamento con la presencia subsecuente de sus efectos adversos.

En relación a la respuesta en este tipo de pacientes a los fármacos broncodilatadores es probable por lo tanto que un efecto mayor de la heparina dependa de igual forma que el salbutamol de una mayor dosis sin la presencia de efectos adversos en comparación con salbutamol o bien un estudio posterior podría mostrar un mayor beneficio al ser administrados de forma simultánea.

Se han descrito que existen variaciones genéticas en el receptor B2 adrenérgico, blanco farmacológico del salbutamol que pueden provocar una respuesta diferencial al medicamento lo que podría probarse en un estudio independiente.

No se cuenta en la literatura con estudios sobre la heparina en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, en éste caso analizamos su efecto como medicamento broncodilatador, sin embargo no descartamos que su efecto antiinflamatorio ya comprobado sea de gran beneficio en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La Heparina no fraccionada a dosis de 30, 000 u en micronebulizaciones es segura. No se observaron efectos adversos con su uso.

Ambos tratamientos (heparina/ salbutamol) mejoran el volumen espiratorio forzado del primer segundo y la capacidad vital forzada en el broncoespasmo agudo favoreciendo los resultados al tratamiento estandar con salbutamol.

La heparina no cumple como fármaco los criterios de broncodilatador

Deberán realizarse más estudios comparativos y con mayor tamaño de muestra para dar mayor validez a nuestros resultados ya que éste es considerado un estudio preliminar



ANEXO 1

EFFECTIVIDAD DE LA HEPARINA NEBULIZADA EN EL TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AGUDO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Paciente: _____

Ficha: _____ Edad: _____

DECLARO EN CALIDAD DE PACIENTE

En que se me realice la ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA NEBULIZADA valorando su eficacia, tras la realización de ESPIROMETRIA

COMO BENEFICIO: Revertir la crisis asmática de una forma rápida, teniendo como consecuencia mejoría en mi estado clínico, así como conocer el estado de uno de los parámetros de función pulmonar que se obtenga como resultado al realizarme dicha prueba , lo que será de beneficio para obtener un tratamiento óptimo.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Heparina no fraccionada, 10,000 U mediante vía inhalada con una probable dosis acumulada de 30,000 U según respuesta.

EFFECTOS ADVERSOS:

Hipersensibilidad al componente de la fórmula
Dolor de cabeza

34

Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y riesgo del tratamiento.

En pleno uso de mis facultades, autorizo el tratamiento bajo los riesgos y beneficios previamente enunciados.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento durante su administración.

En México. D.F., a los _____ del mes de _____ 200__

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE,

FAMILIAR O RESPONSABLE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

34



**ANEXO 2
EFECTIVIDAD DE LA HEPARINA NEBULIZADA EN EL TRATAMIENTO
DEL BRONCOESPASMO AGUDO**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: _____ Nombre: _____
 Edad: _____
 Ficha: _____ Sexo: _____ Servicio: _____
 Peso _____ Talla _____
 Grupo control Grupo de intervención:
 Severidad de La Crisis _____ Leve _____ Moderada _____

Causa de la exacerbación:

Proceso infeccioso : IVRA _____ IVRB _____ Neumonía _____
 Ausencia de tratamiento _____
 Inespecífico _____

FEV1 basal (lts.): _____ Postbroncodilatadora FEV1: _____ %
 FVC basal (lts.): _____ Postbroncodilatadora FVC: _____
 Relación de VEF1/FVC: _____

Presión arterial _____ Frecuencia Cardíaca _____

Primera fase intensiva de tratamiento:

FEV1: _____
 FVC: _____ 34
 Modificación de FEV1: _____ ml. _____ (%)
 Modificación de FVC: _____ ml.

Relación de VEF1/FVC al término del tratamiento:

Presión arterial _____ Frecuencia Cardíaca _____

Hospitalizado: Si: _____ No _____

Complicaciones secundarias al uso de heparina: _____

BIBLIOGRAFIA

1. Consenso Mexicano de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Neumología y Cirugía de Tórax Vol. 66(S2):S13-S16, 2007
2. Baums. Tratado de Neumología. Edición 7, Pág. 139-301
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2006, enero 22, Pág. 1-100
4. Heredia JL, Rodríguez-Carballeira M. Prueba broncodilatadora en pacientes con EPOC estable. Arch Bronconeumol 2000; 36: 334-343
5. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J, 1993; 6 (Suppl 16): 5-40.
6. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1202-1218.
7. Unlabeled uses of nebulized medications
Shirk et al. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63: 1704-1716
7. Inhaled heparin in cystic fibrosis
Serisier et al. *Eur Respir J.* 2006; 27: 354-358
8. Alternate Treatments in Asthma.
Niven, A. S., Argyros, G. (2003). *Chest* 123: 1254-1265
9. Building A Better Heparin.
Caughey, G. H. (2003). *Am. J. Respir. Cell Mol. Bio.* 28: 129-132

10. Heparin Inhibits Hyperventilation-Induced Late-Phase Hyperreactivity in Dogs. Susuki I, R., Fredd, A. N. (2002). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 27-33
11. Heparin Inhibits Eicosanoid Metabolism and Hyperventilation-induced Bronchoconstriction in Dogs. Susuki, R., Freed, A. N. (2000). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161: 1850-1854
12. Inhibition of allergic late airway responses by inhaled heparin-derived oligosaccharides. Ahmed, T., Ungo, J., Zhou, M., Campo, C. (2000). *J. Appl. Physiol.* 88: 1721-1729
13. Lung Deposition and Clearance of Inhaled ^{99m}Tc-Heparin in Healthy Volunteers. Bendstrup, K. E., Chambers, C. B., Jensen, J. I., Newhouse, M. T. (1999). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160: 1653-1658
14. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. K.E. Bendstrup, J. Gram, J.I. Jensen. *Eur Respir J* 2002; 19: 606 – 610.
15. Prevention of Exercise-induced Bronchoconstriction by Inhaled Low-molecular-weight Heparin. Ahmed, T., Gonzalez, B. J., Danta, I. (1999). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160: 576-581
16. Molecular-weight-dependent effects of nonanticoagulant heparins on allergic airway responses. Campo, C., Molinari, J. F., Ungo, J., Ahmed, T. (1999). *J. Appl. Physiol.* 86: 549-557
17. Heparin Improves Gas Exchange during Experimental Acute Lung Injury in Newborn Piglets. Abubakar, K., Schmidt, B., Monkman, S., Webber, C., deSA, D., Roberts, R. (1998). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158: 1620-1625

- 18.12.. Inhibition of Antigen-induced Airway Hyperresponsiveness by Ultralow Molecular-weight Heparin. Molinari, J. F., Campo, C., Shakir, S., Ahmed, T. (1998)*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157: 887-893
19. Inhibition of allergic airway responses by inhaled low-molecular-weight heparins: molecular-weight dependence. Martinez-Salas, J., Mendelssohn, R., Abraham, W. M., Hsiao, B., Ahmed, T. (1998). *J. Appl. Physiol.* 84: 222-228
20. Fryer, A., Huang, Y.-C., Rao, G., Jacoby, D., Mancilla, E., Whorton, R., Piantadosi, C. A., Kennedy, T., Hoidal, J. (1997). Selective O-Desulfation Produces Nonanticoagulant Heparin that Retains Pharmacological Activity in the Lung,. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282: 208-219
21. Lane, D. A., Adams, L. (1993). Non-Anticoagulant Uses of Heparin. *NEJM* 329: 129-130
22. FEV1/FEV6 and FEV6 as an Alternative for FEV1/FVC and FVC in the Spirometric Detection of Airway Obstruction and Restriction. Vandevoorde, J., Verbanck, S., Schuermans, D., Kartounian, J., Vincken, W. (2005). *Chest* 127: 1560-1564
23. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 346:988, March 28, 2002 *Clinical Practice*
24. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Sutherland ER, Cherniack RM N Engl J Med 350:2689, June 24, 2004 *Review Article*
25. Pharmacological management—inhaled treatment BMJ 2006;332(7555):1439 (17 June), doi:10.1136/bmj.332.7555.1439