

11224

11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

COMPARACION DE DOS ANTITROMBOTICOS EN
PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO EN
EVOLUCION QUE RECIBEN ESTREPTOCINASA
Y ASPIRINA

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
PRESENTA:
DRA. MIRIAM NICTE CAMACHO CARRAZCO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO

DIRECTOR DE TESIS DR MARTIN MENDOZA RODRIGUEZ



2009

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1



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).

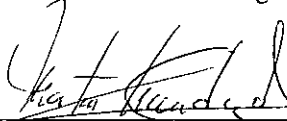
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**COMPARACION DE DOS ANTITROMBOTICOS EN  
PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO EN  
EVOLUCION QUE RECIBEN ESTREPTOCINASA Y  
ASPIRINA.**

Responsable de Tesis  
Dra Miriam Nicté Camacho Carrasco

Vo Bo

Dr Martín Mendoza Rodríguez


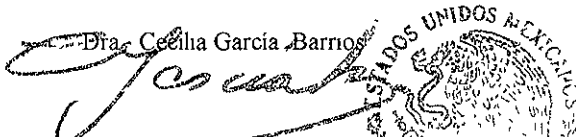


---

Profesor Titular del Curso de Especialización en  
Medicina del Enfermo en Estado crítico

Vo Bo

Dra. Cecilia García Barrios



---

Directora de Enseñanza e Investigación

DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

# DEDICATORIA

Para Oliva y Cirino

Eres lo que tu mas profundo y vigoroso deseo  
es ,

Como es tu deseo es tu voluntad ,

Como es tu voluntad son tus actos ,

Como son tus actos , es tu destino .....

## INDICE

Portada	1
Hoja de Vistos buenos	2
Índice	5
Abreviaturas	6
Resumen	7
Introducción	8
Material y Métodos	15
Resultados	17
Discusión	19
Conclusiones	20
Bibliografía	21
Anexos	27

## ABREVIATURAS

**IME** Infarto de miocardio en evolución

**HERO** Estudio Hírudina – Reperusión Temprana / Oclusión

**GUSTO** - Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries - Estudio sobre el uso global de estrategias para abrir arterias coronarias ocluidas

**IAM** Infarto antiguo de miocardio

**TPA** Activador de plasminógeno tisular

**SK** Estreptocinasa

**TIMI 9B** . Estudio que evalúa la actividad de hirudina en infarto de miocardio Trombolisis e inhibición de trombina en el infarto de miocardio

**FLUJO TIMI** Se refiere al flujo coronario logrado posterior a tratamiento de trombolisis El flujo TIMI 3 es el óptimo, siendo este mayor a 90%

**IM** Infarto de miocardio

**ACV** Accidente cerebro vascular

## RESUMEN

### OBJETIVO

Comparar el uso de hirudina vs heparina asociado a terapia de trombolisis en la morbilidad y mortalidad de pacientes con infarto de miocardio en evolución

### DISEÑO

Es un estudio clínico , prospectivo, aleatorizado, ciego , comparativo y longitudinal

### PACIENTES Y METODOS

Se incluyó en el estudio a 7 pacientes con infarto de miocardio en evolución que se presentaron al servicio de urgencias de el hospital General Villa entre Abril y Noviembre de 2000 y que cumplieron con criterios de ingreso

Todos los pacientes recibieron estreptocinasa y acido acetil salicílico, siendo asignados de manera aleatoria para recibir hirudina o heparina como tratamiento adyuvante

**RESULTADOS** La muestra comprendió 7 pacientes, de los cuales 4 pacientes recibieron hirudina y tres recibieron heparina. Fueron divididos en dos grupos, de manera aleatoria, uno de hirudina, que comprendió 4 pacientes , y otro más de heparina, en el cual se incluyeron 3 pacientes. Se realizó media , moda y mediana, así como análisis de frecuencia, encontrándose que el infarto de localización inferior en pacientes del sexo masculino con edades comprendidas entre los 45 y 54 años, fue el mas frecuentes. Para este análisis , la chi cuadrada fue de 1.36 , con significancia estadística de 0.36

En el grupo de hirudina, el tiempo de pico máximo de curva enzimática fue de 10 hs, siendo este menor que en el grupo de heparina, en el cual se encontró un promedio de 14 horas. En ambos grupos se analizó la curva de aTTP , misma que fue ligeramente menor para la hirudina.

**DISCUSIÓN** Aún cuando se trata de una muestra pequeña , la frecuencia del infarto de miocardio, continua siendo mayor para individuos del sexo masculino en edad productiva, especialmente en localización inferior. Los hallazgos en relación a aTTP y acortamiento de curva enzimática sugieren que el empleo de hirudina es mejor que la heparina en pacientes con infarto de miocardio en evolución que reciben trombolisis , especialmente en relación a morbimortalidad.

Se concluyó que el empleo de hirudina probablemente sea mejor que la heparina , sin embargo, deberá incrementarse la población en ambos grupos para poder realizar una mejor estimación.



## INTRODUCCION

Se sabe que el factor predominante para la activación de la cascada de la coagulación, es la formación del trombo. La trombina tiene varios sitios de acción: factor XIII al que convierte a XIIIa, permitiendo así la estabilización del trombo, actúa también en factor V y VIII, promoviendo generación de trombina, activa plaquetas, estimula la agregación y la degranulación. Estos pasos son esenciales en la hemostasis normal, y son igualmente importantes en la formación del trombo patológico. La trombolisis a su vez, produce también un estado protrombótico, pues produce una intensa generación de trombina que activa plaquetas y puede incluso producir constricción de arterias coronarias, condicionando que la administración del trombolítico como monoterapia tenga una eficacia menor, lisis parcial de trombo, o bien retrombosis y reoclusión.

Dado el papel que juega la trombina, es una consideración teórica razonable el aplicar antitrombótico antes de la administración de trombolisis.

Se ha administrado heparina en asociación con trombolítico, sin embargo, a diferencia de la hirudina, la heparina requiere de antitrombina III para lograr efectos anticoagulantes. La hirudina es un inhibidor directo de trombina que se une a trombina mediante una unión iónica de alta afinidad, lo cual hace atractiva la hipótesis de administrar hirudina antes de la administración de terapia de trombolisis.

El primer ensayo realizado sobre esta base: Hirulog – Reperusión temprana / Oclusión (HERO) trató a pacientes con IME (infarto de miocardio en evolución) con aspirina y estreptocinasa y comparaba heparina versus dosis bajas de hirudina ó dosis altas de Hirudina, después de trombolisis. En este estudio se demostró que los pacientes que alcanzaron flujo coronario adecuado posterior a trombolisis fueron más en el grupo al cual se administró Hirudina en dosis alta. Este resultado fue similar al encontrado al comparar tPA (activador de plasminógeno tisular) más heparina, comparada con estreptocinasa, por lo que es razonable analizar el uso de hirudina como terapia adyuvante a estreptocinasa, administrado antes de tratamiento trombolítico.

Así mismo, en el futuro será necesario comparar la hirudina con bivalirudina e hirugen, que son dos análogos de *Hirudo medicinalis*, ambos en proceso de estudio, en diversas situaciones, principalmente trombolisis coronaria.

En el presente estudio se realizó también análisis de la hipótesis mencionada con relación a la posible mejoría en sobrevida alcanzada sin incremento significativo de hemorragia intracraneal o sangrados. Los estudios realizados con anterioridad han analizado heparina / estreptocinasa, tPA acelerado y reteplase (GUSTO I, GUSTO III), pero no se ha hecho análisis de hirudina, por lo que se espera que la asociación Estreptocinasa / Hirudina sea mejor que otros regímenes trombolíticos.

La literatura y la estadística nacional, corrobora que el infarto de miocardio constituye hoy por hoy la patología más frecuente dentro del espectro de los síndromes coronarios agudos, y la principal causa de muerte en la población en edad productiva.

El tiempo de aparición de esta patología se ha acortado de manera alarmante, presentándose en el momento actual a edades tan cortas como 35 años y en ocasiones, antes. Este inicio

temprano de presentación, ha condicionado que la investigación actual se centre especialmente al ámbito del tratamiento, encontrándose en la literatura universal reportes que hablan de tratamientos a diversos niveles, desde endotelio vascular, hasta el propio trombo intravascular, haciendo especial énfasis en el tratamiento a emplear una vez se ha instalado el cuadro de infarto en evolución, aunque siempre en búsqueda del tratamiento óptimo en etapa precoz

La administración de aspirina y terapia trombolítica ha constituido el mayor avance en el manejo del infarto del miocardio, existiendo varios mega - estudios que demostraron de manera inequívoca una mejora en la supervivencia y preservación de función del ventrículo izquierdo. Se sabe de manera cierta que la reperfusión completa se asocia con un descenso de la mortalidad, así como mejoría en la función del ventrículo izquierdo en casos en los que se logra reperfusión con flujo coronario mayor a 90%. Sin embargo, a pesar de los marcados beneficios en todos los regímenes con fibrinolíticos, se alcanzó un flujo TIMI 3 a los 90 min en la arteria relacionada al infarto en solamente el 33% de los pacientes tratados con estreptocinasa, aspirina y heparina IV y el 54 % de aquellos tratados con activador del plasminógeno tisular (t - PA), aspirina y heparina IV. La reoclusión puede ocurrir en la primer semana en el 5 - 15 % de las arterias relacionadas con el infarto reperfundidas y aproximadamente la mitad ocurre dentro de las primeras 24 hs, y se asocia con un marcado incremento en morbilidad y mortalidad.

La trombolisis y la trombosis son procesos que ocurren de manera simultánea y un número de factores afecta la trombosis durante y después de la terapia trombolítica. El estímulo más potente para la agregación plaquetaria son los trombos murales residuales que contienen trombina ligada a la fibrina y que pueden promover formación local de fibrina. La terapia trombolítica genera plasmina, que es un procoagulante por activación del factor V a Va y aceleración de la generación de trombina a través del complejo de protombinasa. Tanto la estreptocinasa como el activador de plasminógeno tisular pueden activar plaquetas y algunos cuerpos formados contra estreptocinasa en determinadas personas puede promover también activación plaquetaria. Durante una terapia trombolítica efectiva, el balance dinámico entre lisis y retrombosis se inclina a favor de la lisis.

El rol de la heparina en conjunto con la terapia trombolítica es aún controvertido en pacientes con infarto de Miocardio. Existen muchos aspectos aun sin resolver, incluyendo los posibles beneficios y riesgos de la terapia, y de hecho no ha demostrado mejorar la permeabilidad a los 90 min en tratamiento de trombolisis con estreptocinasa o con tPA, sin embargo, se ha demostrado que la heparina tiene un pequeño efecto sobre la trombina ligada a la fibrina y el factor Xa en el complejo protrombinasa está protegido de la heparina - antitrombina III mediante el monómero de fibrina II que inhibe el complejo heparina - antitrombina III. Sin embargo, los estudios disponibles hasta la fecha no son concluyentes, por ser demasiado pequeños y no realizarse en población mexicana, aunque algunos han sugerido que la heparina IV es beneficiosa para mantener la permeabilidad luego de la terapia con t-PA.

Los resultados con el inhibidor directo de trombina hirudina no han sido concluyentes. En el meta - análisis GUSTO IIb se demostró que la hirudina disminuyó de manera significativa la incidencia de reinfartos ( Razón de momios 0.86, 95%) con síndrome coronario agudo, sin embargo, comparándose con utilización previa de

estreptocinasa, en pacientes con elevación del segmento ST se encontró reducción relativa del 35.5% de mortalidad a 30 días, y una reducción de 40.3% en muerte o reinfarto,  $p=0.04$ . Sin embargo, otro estudio demostró una tasa ligeramente mayor de muerte o reinfarto en pacientes que recibieron hirudina. Aún así, esta diferencia entre regímenes trombolíticos no es tan significativa cuando se analiza de manera única el GUSTO II. En algunos estudios realizados en los que se compara heparina versus hirudina se presentó una demora no prevista en la administración de hirudina posterior a trombolisis, variable entre 34 y 50 min, lo que se considera puede ser crucial para determinar la efectividad en la inhibición de la trombina, disminuyéndola. Durante la trombolisis hay una intensa generación de trombina que activa las plaquetas e incluso puede inducir constricción de arterias coronarias. La producción de trombina y la activación de las plaquetas incrementa la actividad protrombínica, la cual puede promover unas 300,000 veces la actividad posterior de la trombina. La generación de trombina por la terapia trombolítica a su vez crea entonces una situación altamente protrombótica con potencial una lisis sólo parcial de trombos o retrombosis y reoclusión. Es por lo tanto, una consideración teórica que la posible eficacia de un inhibidor de trombina puede ser menor cuando se administra después y no antes de la terapia trombolítica. Los estudios realizados hasta ahora no han sido capaces de demostrar tal hecho (TIMI9b y GUSTO IIb) pues ninguno de estos administró hirudina antes de la administración de tPA ó estreptocinasa. Por lo tanto, es una hipótesis atractiva la administración de un inhibidor directo de trombina antes de la administración de terapéutica trombolítica.

## **HIRUDINA**

La Hirudina es un péptido sintético de 20 aminoácidos, que inhibe directamente la trombina libre y la ligada al trombo, y cuando es usado en regímenes adecuados como adyuvante en terapia trombolítica, puede prevenir la formación y extensión de los trombos y facilitar la lisis de los mismos.

### Farmacología

La hirudina recombinante (desulfatohirudina) se desarrolló sobre la base del conocimiento de la hirudina nativa, un polipéptido de 65 aminoácidos, con peso molecular de 70 000 daltons, derivado de la planta europea *Hirudo medicinalis*, producida mediante el uso de *Escherichia coli* ó un sistema de secreción y/o fermentación de levaduras, como el de *Saccharomyces cerevisiae*, y se expresa mediante desulfatohirudina. Difiere de la hirudina nativa solamente por la sulfatación de una tirosina en la posición 63 (Tyr 63), aunque algunos autores han sugerido que la desulfatación disminuye la actividad antitrombínica en un 50%.

La hirudina recombinante se une a la trombina con alta afinidad y especificidad, formando un complejo estiquiométrico no covalente el cual es esencialmente no reversible, la hirudina se libera únicamente en presencia de inhibidores sintéticos de trombina o por vía de la desnaturalización de trombina. La hirudina interactúa con la trombina mediante una unión iónica (exocítica) y una unión apolar (unión con regiones apolares que rodean al sitio catalítico de alfa trombina). La combinación de estas dos interacciones es responsable de la unión de alta afinidad en el complejo trombina – hirudina. Después de la formación del complejo, todas las funciones proteolíticas de la trombina son inhibidas, por lo cual, se

explica que a diferencia de la heparina, la hirudina no requiere de antitrombina III para lograr efectos anticoagulantes

La inhibición de trombina libre y la unida al trombo, proporciona mayor protección que la heparina en casos de trombosis potencial después de angioplastia ó terapia trombolítica. La hirudina recombinante no se inactiva por las proteínas antiheparina ( factor plaquetario 4, glicoproteína rica en histidina , etc ) , ni tiene efectos directos sobre plaquetas o células endoteliales, con lo cual disminuye de manera importante la posibilidad de sangrado, no induce trombocitopenia y tiene efectos anticoagulantes mucho más predecibles. Otros derivados de la hirudina incluyen bivalirudina (Hirulog R) e hirugen, ambas en estudio como potenciales substitutos de la heparina

### Efectos anticoagulantes

La administración intravenosa de hirudina recombinante produce prolongación relacionada a dosis del tiempo parcial de tromboplastina activada (aTTP), lo cual se correlaciona con sus niveles plasmáticos. Los efectos de la hirudina sobre el tiempo de trombina, tiempo de activación del coágulo (ACT) y tiempo de protrombina son más variables, por lo cual estos parámetros no son medidos de manera regular como monitoreo en un tratamiento. La hirudina recombinante no produce tampoco efectos significativos sobre el sistema fibrinolítico , ni en niveles de fibrinógeno o cuenta plaquetaria, por lo cual, los tiempos de sangrado no se prolongan durante su administración, sin embargo, se ha propuesto que dado que la hirudina inhibe el crecimiento del trombo, lo cual compete al proceso de fibrinólisis, en presencia de hirudina este proceso puede acelerarse , disminuyendo así la incidencia de reoclusión

### Dosis

La dosis de hirudina debe monitorizarse de manera cuidadosa mediante la medición del tiempo parcial de tromboplastina activada (aTTP), con un rango de prolongación de aTTP entre 50 y 70 segundos. La prolongación de aTTP mayor a 100 segundos se ha asociado con eventos hemorrágicos, por lo cual debe evitarse

### Utilización de hirudina asociada a trombolisis coronaria.

En los estudios iniciales fase III, se reporto un exceso de hemorragia intracraneal y hemorragia espontánea no intracraneal, asociada con el uso de hirudina recombinante , como terapéutica adjunta a alteplase o estreptocinasa en casos de pacientes con infarto de miocardio, o síndromes coronarios agudos. En el segundo estadio de los estudios fase III, la dosis de hirudina se utilizó en bolos de 0.1 mg / kg, seguido por una infusión continua de 0.1 mg/hr, para lograr un aTTP de 55 a 85 segundos

La utilización subcutánea se probó específicamente en casos de angioplastia coronaria en pacientes con angor inestable, a quienes se administró hirudina recombinante a dosis inicial de 40 miligramos en bolo inicial, seguido de una infusión de 0.2 mg / kg /hr por 24 hs más hirudina recombinante subcutánea a dosis de 40 mg dos veces al día por 3 días. El mismo régimen de hirudina, pero sin la administración de dosis subcutánea, fue probado también, obteniéndose resultados ligeramente menos efectivos. Aún así, ninguno de los dos regimenes mostró beneficio mayor que la administración de tratamiento convencional con heparina /aspirina después de un seguimiento de 30 días

### Ajuste de dosis en falla renal

La vigilancia del aTTP es importante, tratando de obtenerse un rango de prolongación de aTTP entre 50 y 70 segundos, pues se ha demostrado que la eliminación de este fármaco se encuentra retrasada en pacientes con falla renal. La mayor parte de la dosis de la hirudina recombinante se elimina sin cambio por la orina, por lo cual, se indica disminución de dosis en casos de pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, no hay un régimen específico de disminución, o porcentaje acorde a grado de daño renal y/o depuración de creatinina. Aclaramiento renal 60 a 170 ml/min. Excreción renal 24 a 75%. Entre un 24 y un 44% de una dosis intravenosa de 0.1 mg/kg de hirudina recombinante es excretada sin cambios por orina en un lapso de 24 horas, con el mayor porcentaje encontrado dentro de las primeras dos horas. Concentraciones similares se encuentran con dosis subcutáneas de este fármaco, sin embargo, en este caso, el porcentaje mayor de excreción se encuentra a las 4 horas después de administrada la dosis.

En pacientes geriátricos es importante también el ajuste de dosis, siempre vigilando una prolongación de aTTP no mayor a 100 segundos.

### Farmacocinética

**Respuesta Inicial.** En pacientes con enfermedad coronaria demostrada por angiografía se incrementa el aTTP en relación directa con la dosis administrada, aproximadamente entre 15 minutos y 6 horas después de inicio de infusión con hirudina recombinante a dosis de 2 a 3 mg / kg / hr.

En casos de administración subcutánea de una sola dosis de hirudina recombinante a dosis de 0.1 a 0.75 mg /kg, el aTTP se prolonga después de 30 minutos de la inyección. Se encuentra, así mismo, prolongación del tiempo de trombina después de administrar dosis de 0.4 mg/kg, sin efecto sobre tiempo de protrombina a ninguna dosis. La respuesta pico, con infusión se alcanzó entre 3 y 6 horas después de iniciada la infusión con hirudina, y con la administración subcutánea se alcanzó después de 5 minutos de aplicado el bolo intravenoso. Con la administración de bolo subcutáneo a dosis de 0.1, 0.2, 0.4 y 0.75 mg/kg se alcanzó dosis pico a los 90 minutos en los casos de 0.1 mg /kg y a los 60 minutos con las otras dosis.

En los pacientes con enfermedad de arterias coronarias el aTTP, y otros parámetros anticoagulantes regresaron a sus valores basales entre 8 y 18 horas después de la suspensión de infusión de hirudina, con duración mínima de esta infusión, de 6 horas.

### Biodisponibilidad

Inyección intramuscular: bien absorbida, administración intratraqueal: 30 % de absorción, administración oral: absorción mínima, vía rectal: no se absorbe, inyección subcutánea: bien absorbida.

### Contraindicaciones:

Sangrado activo (incluyendo hemorragia intracraneal), aneurisma cerebral, hipersensibilidad a hirudina u otros componentes de la fórmula, hipertensión arterial severa o descontrolada, lactancia, trombolisis coronaria previa con alteplase o estreptocinasa, historia de asma o alergia.

## **Reacciones adversas**

### **Efectos hematológicos**

La complicación mas importante de la administración de hirudina es el sangrado , aunque sangrados masivos han sido reportados de manera poco frecuente en diversos estudios , y en los casos en que se ha presentado ha sido en casos de utilización concomitante de hirudina en pacientes con infarto de miocardio que fueron trombolizados y que se encuentran recibiendo aspirina En todos estos reportes, el aTTP fue mayor a 100 segundos, con un promedio de 110 segundos

### **Efectos cardiovasculares**

La hirudina recombinante no afecta presión arterial ni frecuencia cardíaca, y se han reportado dos casos de ruptura cardíaca posiblemente relacionados con hemorragia , posterior a administración concomitante de hirudina y trombolisis Se ha considerado que la ruptura cardíaca ha tenido mas relación con el empleo de trombolisis que con la hirudina

### **Efectos en sistema nervioso central**

Se han reportado pocos casos (17 a 34%) de hemorragia intracraneal fatal en pacientes con infarto de miocardio que recibieron hirudina y que fueron trombolizados, siendo esta frecuencia mayor que en casos de pacientes que recibieron heparina

### **Efectos gastrointestinales**

Se ha reportado náusea en unos pocos pacientes, aunque no existe una causa específica para la aparición de esta complicación

### **Efectos dermatológicos**

Se reportó un caso de un paciente que presentó alergia tipo IV a hirudina natural, misma que fue duplicada al exponerse a hirudina recombinante  
En algunos casos se ha reportado presencia de hematoma en el sitio de inyección de hirudina recombinante y no se han detectado anticuerpos específicos contra hirudina recombinante intravenosa o subcutánea

### **Parámetros de evaluación**

Tiempo parcial de tromboplastina activada (aTTP) ,fragmento protrombínico plasmático F (1 +2), fibrinopéptido plasmático A, complejos plasmáticos trombina- antitrombina III, cuenta plaquetaria en casos de trombocitopenia asociada a heparina

De acuerdo a lo anterior , nos hicimos el siguiente planteamiento Es mejor para la sobrevivida y preservación de función de ventrículo izquierdo la administración de hirudina de manera conjunta con aspirina y terapia trombolítica que la administración de heparina, en pacientes con infarto de miocardio en evolución ?

Los antecedentes mencionados , especialmente lo relacionado al retraso en la administración de hirudina posterior a trombolisis , y el curso diverso de los pacientes que reciben antitrombótico y trombolisis a diferentes tiempos, justificaron de manera inicial una búsqueda y posteriormente la realización del presente estudio, tomando en cuenta que una importante parte de pacientes atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Hospital

General La Villa son pacientes con cardiopatía isquémica, y el hecho de no recibir tratamiento adecuado, a dosis y en el momento preciso, incrementa su morbimortalidad

Se consideró factible la realización de este estudio, dado que el Hospital General La Villa recibe a un gran número de pacientes que cursan con alguno tipo de síndrome coronario agudo, especialmente cardiopatía isquémica, cuenta con una unidad de Terapia Intensiva polivalente, y en esta se cuenta con personal médico adscrito y becario las 24 hs del día, así como insumos paraclínicos de apoyo diagnóstico

Con esta perspectiva, los objetivos planteados se enfocaron a comparar el efecto de 2 tipos de anti-trombóticos ( heparina versus hirudina ) en pacientes con infarto de miocardio en evolución, que recibieron trombolisis y ácido acetilsalicílico principalmente enfocados a morbilidad y mortalidad, principalmente mediante la demostración de que la utilización de hirudina preserva mejor la función de ventrículo izquierdo

Para poder analizar este efecto de los dos fármacos sobre morbilidad y mortalidad, se planteó comparar el efecto de cada fármaco sobre presencia de reinfarcto ( en cualquier momento durante la hospitalización ), y muerte a 30 días combinados, beneficio clínico neto (definido como libre de muertes y Accidente Cerebro Vascular (ACV) no fatal inhabilitante) así como la presencia de eventos de sangrado ( especialmente enfocado a ACV y hemorragia intracraneal)

Dado los antecedentes ya mencionados, se planteó una hipótesis de estudio, y una hipótesis nula. En la hipótesis de estudio se pretendió demostrar que la terapia de trombolisis asociada con Hirudina, en comparación a la terapia de trombolisis administrada con heparina redujo significativamente la mortalidad a 30 días en pacientes con infarto de miocardio, preservando función de ventrículo izquierdo. La hipótesis nula dice que este tratamiento de trombolisis mas hirudina no redujo de manera significativa la mortalidad y grado de preservación de función del ventrículo izquierdo a los 30 días

## MATERIAL Y METODOS

### DEFINICION DEL UNIVERSO

Se incluyó el total de pacientes con infarto de miocardio, que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva del Hospital General Villa de la Secretaría de Salud del Distrito Federal Todos los pacientes recibieron estreptocinasa y aspirina (alergia a la aspirina no fue criterio de exclusión)

La asignación a hirudina ó heparina se realizó de manera aleatorizada, a cada uno de los 2 tipos de tratamiento. Se justificó la realización de la aleatorización en tal forma pues dada la poca cantidad de pacientes en el grupo experimental, se realizó un censo, por lo cual se incluyeron la totalidad de pacientes captados

### CRITERIOS DE INCLUSION

- 1 Cualquier edad y sexo
- 2 Cuadro de dolor precordial de duración mayor a 20 minutos y menor a 6 hs de evolución
- 3 ECG de 12 derivaciones en el que se ha demostrado tener al menos 1mm de elevación del segmento ST en dos ó más derivaciones de los miembros o derivaciones precordiales (V4 – V6), o al menos 2mm de elevación del segmento ST en 2 ó más derivaciones precordiales contiguas ( V1 – V3), o el desarrollo de un bloqueo de rama izquierda no conocido como antiguo

### CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Sangrado activo o diátesis hemorrágica conocida
- 2 Historia de ACV, demencia o daño del sistema nervioso central (neoplasia, aneurisma, malformación arteriovenosa, cirugía intracraneal o intraespinal, o trauma)
- 3 Accidente isquémico transitorio dentro de los últimos 6 meses
- 4 Cirugía mayor o trauma significativo en las últimas 6 semanas
- 5 Sangrado gastrointestinal dentro de las pasadas 6 semanas
- 6 Punción vascular no compresible dentro de las 2 semanas previas



- 7 Severa hipertensión en cualquier momento luego del inicio de los síntomas ( presión sanguínea > 180/100 mmHg)
- 8 Uso concomitante de anticoagulantes orales
- 9 Administración previa de estreptocinasa
- 10 Administración de cualquier heparina de bajo peso molecular en las últimas 12 horas
- 11 ATTP igual o mayor a 50 segundos (medidos dentro de las 2 horas previas y no antes de los 15 minutos luego de un ajuste de dosis) para aquellos pacientes que han recibido heparina SC ó IV en las últimas 6 horas
- 12 Uso de cualquier droga de investigación en los pasados 30 días
- 13 Participación en otro protocolo de trombolisis

Como en cualquier estudio clínico, los pacientes se excluyeron en caso de sufrir cualquier otra enfermedad o condición que a juicio del investigador colocara al paciente en riesgo indudable

Las mujeres con posibilidad de encontrarse embarazadas no se incluyeron pues se desconocen aún los efectos sobre el feto

### CRITERIOS DE ELIMINACION

Traslado a otra unidad

Negativa del paciente

Resultados incompletos de exámenes paraclínicos

## RESULTADOS

Se tomó a todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de infarto de miocardio en evolución a la Unidad de Terapia Intensiva , de abril a noviembre de 2000 , siendo un total de 7 pacientes incluidos a tratamiento

La edad que se encontró con mas frecuencia fue el grupo de edad de 45 a 54 años, (porcentaje 37.5%) posteriormente de 55 a 64 años (porcentaje 37 5%) , y un paciente de 75 años, que comprende el 12 5%

La distribución por género fue como sigue el grupo de sexo masculino fue de 6 pacientes, con un porcentaje de 75, y en el de sexo femenino se encontró 1 paciente, con un porcentaje de 25%

La agrupación para la localización del infarto fue irregular, pues varios pacientes mostraron dos ó mas localizaciones, de las cuales la mas frecuente fue la localización inferior, en 4 pacientes, posteriormente localización anterior, misma que se presentó en 3 pacientes , localización posterior en 2 pacientes, apical en un caso y lateral en un caso En 4 pacientes se encontró localización única, siendo inferior en 3 casos y anterior en un caso En relación a la clase funcional Killip Kimball a su ingreso predominó la clase 1, encontrándose 4 pacientes en ella ( porcentaje 70% ), 2 pacientes con clase funcional 2, que corresponde a un 28 % , y un paciente en clase funcional 4, con un porcentaje de 2%

La presión arterial media a su ingreso fue variable, encontrándose 2 pacientes en el rango de 61 a 70 mmHg, y el resto en rangos variables, desde 46 de presión arterial media, hasta un máximo de 115 mmHg La frecuencia cardíaca también fue variable, encontrándose esta desde 44 latidos por minuto , hasta un máximo de 105 latidos por minuto

Se realizó análisis de picos máximo de enzima CK y determinación de fracción MB La mayoría de pacientes (3) tuvieron un pico máximo de CK entre 500 y 1000 UI , 2 pacientes un pico entre 2500 y 3000 UI , un paciente con un pico de 3500 y otro más con determinación máxima de 3980 UI

Las determinaciones de fracción MB fueron muy diferentes en cada paciente , sin sobrepasar en ninguno de los casos un máximo de 90 UI

El análisis cruzado mostró que la localización mas frecuentemente encontrada fue la inferior en individuos del sexo masculino, con edades comprendidas entre los 45 y 54 años, sin encontrarse estos influenciados por factores de riesgo como obesidad , sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial o tabaquismo La chi cuadrada encontrada en este análisis fue de 1 385 , con una significancia estadística de 389

Se encontró también que la localización inferior fue mas frecuente en pacientes en quienes se determinó clase funcional Killip Kimball I a su ingreso

En la comparación de antitrombóticos , se formaron 2 grupos El análisis de hirudina se llevó a cabo en 4 pacientes , mientras que el grupo de la heparina estuvo comprendido por 3 pacientes Para el primer grupo ( hirudina ) se realizaron medidas de tendencia central, con una media de 1 429, una varianza de 286 , mediana de 1 , rango de 1 y una desviación estándar de 535, error estándar de 2, siendo para este el valor máximo 2 y el mínimo 1 , tomándose como media los valores de toda la observación divididos entre el número de observaciones, con poca variación en los datos , como se demostró por el resultado de la desviación estándar

Para el grupo de heparina, la media fue de 1.571, con una mediana de 2, moda de 2, varianza de .286, desviación estándar de .5 y un rango de 1. El valor máximo fue de 2 y el mínimo fue de 1.

Se trató de ver como estaban distribuidos los grupos, para lo cual se llevó a cabo la frecuencia de los mismos, sin embargo, el grupo fue muy pequeño.

También tratamos de ver que relación existió entre estos dos grupos por medio de correlación y medidas de asociación, sin embargo, no fue del todo posible por lo que se consideró la probabilidad de que los valores observados pudieran ser diferentes a los valores esperados, resultando positivo en un 78.76%. La diferencia de dos proporciones diferenciales consistió en el número de respuestas del grupo 1, que fue igual a 4 con un porcentaje estimado de 99.99% y un número de respuestas del grupo 2 que fue igual a 3, con un porcentaje estimado de 67%. La probabilidad de diferencia significativa fue de 77.56% con un valor de  $Z$  igual a 1.2150.

Por otra parte, se realizó la diferencia de 2 medias independientes misma que se realizó con el número de respuestas del grupo 1, que fue 4, la media del grupo 1, que fue de 1.4, desviación estándar de .534, mientras que el número de respuesta del grupo 2 fue de 3 pacientes con una media del grupo 2 de 1.5, una desviación estándar para el grupo 2 de .535 y la probabilidad de diferencia significativa fue de 18.36%, con un valor de  $T$  igual a 0.244730.

Se utilizó esta prueba de  $T$  por el número pequeño de pacientes (muestra pequeña menor de 30).

## DISCUSIÓN

Aún cuando se trata de una muestra pequeña , la frecuencia del infarto de miocardio continua siendo mayor en individuos del sexo masculino en edades comprendidas entre los 44 y 65 años, especialmente en localización inferior. Se sabe que en estas topografías la arteria mas frecuentemente relacionada a infarto es la arteria descendente anterior y la circunfleja, pero que la incidencia de complicaciones aumenta a medida que se compromete un mayor número de vasos, incrementándose de igual manera la posibilidad de complicaciones a medida que se incrementa la cantidad de vasos afectados. En los pacientes sometidos a este estudio se pudo inferir topografía aún sin tener angiografía disponible, basándose únicamente en localización de infarto en un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Los hallazgos relacionados a aTTP y acortamiento del tiempo de pico máximo de curva enzimática sugieren que el empleo de hirudina es mejor que el de la heparina en pacientes con infarto de miocardio en evolución que reciben trombolisis, especialmente en relación a morbilidad.

En estos pacientes no se tuvo acceso a angiografía de manera inicial en el tratamiento, sin embargo la clínica y ubicación topográfica , así como la determinación enzimática constituyen factores de capital importancia para la elaboración del diagnóstico de infarto de miocardio en evolución.

Aún cuando se encuentra que probablemente el empleo de hirudina es mejor que el de la heparina, se requiere un mayor grupo poblacional para poder mejorar estimación.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIÓN:

Se concluyó que probablemente el empleo de hirudina sea mejor que la heparina. Sin embargo, la hipótesis no se cumple completamente por el tamaño de la muestra. Este estudio puede considerarse como análisis preliminar, mismo que deberá ser continuado, para poder hacer una mejor estimación.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Albers GW, Tijssen JG  
*Antiplatelet therapy : New foundations for optimal treatment decisions*  
Neurology Vol 53 (7) Suppl 4 , oct 1999 . pp s25 – 231
  
- 2 - Antman EM .  
*Hirudin in acute myocardial infarction . Thrombolysis and thrombin Inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial*  
Circulation 1996 Sep 1; 94 (5) : 911 – 21
  
- 3.- Antman E , Fox K .  
*Acute Ischemic Heart Disease. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction : proposed revisions*  
Am Heart J Vol 139 No 3, Marzo 2000
  
- 4 - Antman E, Cohen M  
*Newer antithrombin agents in acute coronary syndromes*  
Am Heart Jour . Vol 138 No 6 Dic 1999
  
- 5 - Battistelli S, Billi M y cols .  
*Behavior of circulating endothelin –1 in a group of patients with acute myocardial infarction*  
Angiology Vol 50 (8) Agosto 1999 pp 629 –638
  
- 6 - Bult H  
*Restenosis : a challenge for pharmacology.*  
Trends in Pharmacological Science 2000 ; 21.274 – 279
  
- 7 - Cantor WJ, Ohman EM.  
*Results of recent large myocardial infarction trials , adjunctive therapies , and acute myocardial infarction : improving outcomes*  
Cardiol Rev 1999 Jul – Agosto ,7 (4) : p232 – 44

- 8.- Choy JB , Armstrong PW  
*Anticoagulant therapy in unstable angina*  
Cardiology Clinics Vol 17 No 2 , 1999
- 9 - Fahad-al Obeid, Ostrem A James  
*Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry.*  
Drug Discovery Today 1998,3.223-231
- 10.- Fareed J, Callas D, Hoppensteadt D y cols.  
*Current concepts of thrombosis: prevalent trends for diagnosis and management. Antithrombin agents as anticoagulants and antithrombotics*  
Medical Clinics of North America. Vol 82 , No 3, Mayo 1998
- 11.- Gensini G, Comeglio M, Falai M .  
*Advances in antithrombotic therapy of acute myocardial infarction*  
Am Heart Jour . Vol 138 No 2 Agosto 1999
- 12.- Gottlieb C , Ryan T .  
*Cardiovascular Disease in the Elderly. Coronary Heart Disease . Stable and Unstable Syndromes*  
Cardiology Clinics Vol 17, Num 1, Feb 1999
- 13 - Greinacher A, Völpel H, Janssens U, et al  
*Recombinant hirudina (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin –induced thrombocytopenia. a prospective study.*  
Circulation 1999;99:73-80
- 14 - Hayes OW  
*Emergency management of acute myocardial infarction*  
Emergency Medicine Clinics of North America Vol 16 Num 3 , Agosto 1998

- 15.- Hoffmeister HM , Szabo S y cols  
*Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Comparison of procoagulant effects of streptokinase and alteplase regimens with focus on the kallikrein system and plasmina*  
Circulation Vol 98 (23) Dec 1998 , 2527 –2533
- 16.- Lehmann KG .  
*Systemic and translesional activation of coagulation, fibrinolytic , and inhibitory systems in candidates for coronary angioplasty : basal state and effect of successful dilation*  
Am Heart J – 1999 Feb;137 (2):274-83
- 17.- Mahon MD , Codd MB, McKenna CJ y cols.  
*Characteristics and outcome in patients with acute myocardial infarction with ST – segment depression on initial electrocardiogram.*  
American Heart Journal . Vol. 139 , No 2 , Febrero 2000.
- 18.- Monreal M.  
*Pharmacological properties of hirudina and its derivatives . Potential clinical advantages over heparin.*  
Drugs Aging – 1996 Mar, 8 (3) 171-82
- 19.- Mousa A Shaker .  
*Antiplatelet therapies : from aspirin to GPIIb/IIIa- receptor antagonists and beyond*  
Drug Discovery Today 1999,4:552-561
- 20.- Ryan TJ, Antman EM y cols  
*1999 update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction : Executive Summary and Recommendations a report of the American college of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.*  
Circulation 1999 , Agosto 31 ; 100( 9 ): P 1016 – 30
- 21 - Shafer A Jules  
*Cardiovascular chemotherapy : anticoagulants*  
Current Opinion in Chemical Biology 1998,2.458 – 465



- 22 - Topol E (editor) Vogt A , Neuhans L .  
*Antithrombin therapy in Acute Coronary Syndromes* .  
Editor Marcel Dekker Inc. 1998 . Cap 13, pp 361
- 23 - Topol EJ and the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO)  
*A Comparison of Recombinant Heparin with Heparin for the Treatment of Acute Coronary Syndromes*  
N Engl J Med , 335 · 775-782, 1996
- 24 - Tung C , Sauri D y cols .  
*Management of High – Risk subsets in Unstable Angina*  
Cardiology Clinics Vol 17 No 2 , 1999
- 25.- Walenga JM .  
*Heparin induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism , and other side effects of heparin therapy*  
Med Clin North Am 1998 May; 82 (3). 635 – 58
- 26.- White HD .  
*Thrombolysis for acute myocardial infarction*  
Circulation- 1998 Apr 28; 97(16). 1632 – 46
- 27 - White HD  
*Optimal treatment of patients with acute coronary syndromes and non – T elevation myocardial infarction*  
American Heart Journal Vol 138 No 2 , Agosto 1999

28.- Zed P, Tisdale JE y cols .

*Low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes*

Arch Intern Med Vol 159 (16) Septiembre 13, 1999 1849 – 1897

29 - Zeymer U, Tebbe U, y cols

*Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens*

Am Heart J Vol 137 (1) Enero 199 pp 34 - 38

30.- *Effects of recombinant hirudina (lepidurin) compared with heparin on death , myocardial infarction, refractory angina and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial . Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS- 2) Investigators.*

Lancet , 1999 Feb 6 ;353 (9151): 429- 38

31.- *The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators . A comparison of Recombinant hirudin with unfractionated heparin for the treatment of acute Coronary Syndromes.*  
N Eng J Med 1996; 335 . 775 – 782

32.- *The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators . Randomized trial of IV heparin versus Recombinant hirudin for the treatment of acute Coronary Syndromes*  
Circulation 1994; 90: 1631 – 1637

33 - Juárez HU , Lasses A. *Resultados del enfermo con infarto de miocardio en evolución con Terapia trombolítica Experiencia en 473 enfermos en la Unidad Coronaria del instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.*  
Archivos del Instituto Nacional de Cardiología México. 1998, vol 68(5)  
411 – 420

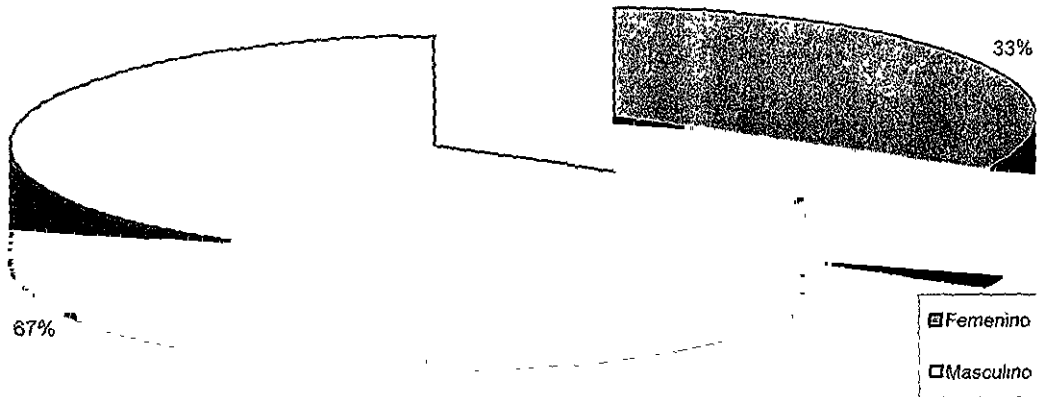
34 – Mendoza RM , Albarrán LH *Trombolisis coronaria con estreptocinasa (SK) endovenosa en infarto de miocardio en evolución.* Revista Iberolat C Int Vol 2 No 3 Mayo – Junio 1993 , 115 – 120

35.- Ramos CMA. *Trombolisis en México . Nueva opción para pacientes con Infarto de Miocardio. Revisión.* Nueva Cardiología No 7. Julio 1993; 19 – 21

36 - Mendoza RM . *Trombolisis en los Hospitales Generales de Urgencias.* Nueva Cardiología No 7 Julio 1992; 26 – 28

# ANEXOS

**COMPARACION DE DOS ANTITROMBOTICOS EN PACIENTES CON  
IME QUE RECIBEN ESTREPTOCINASA Y ASPIRINA**



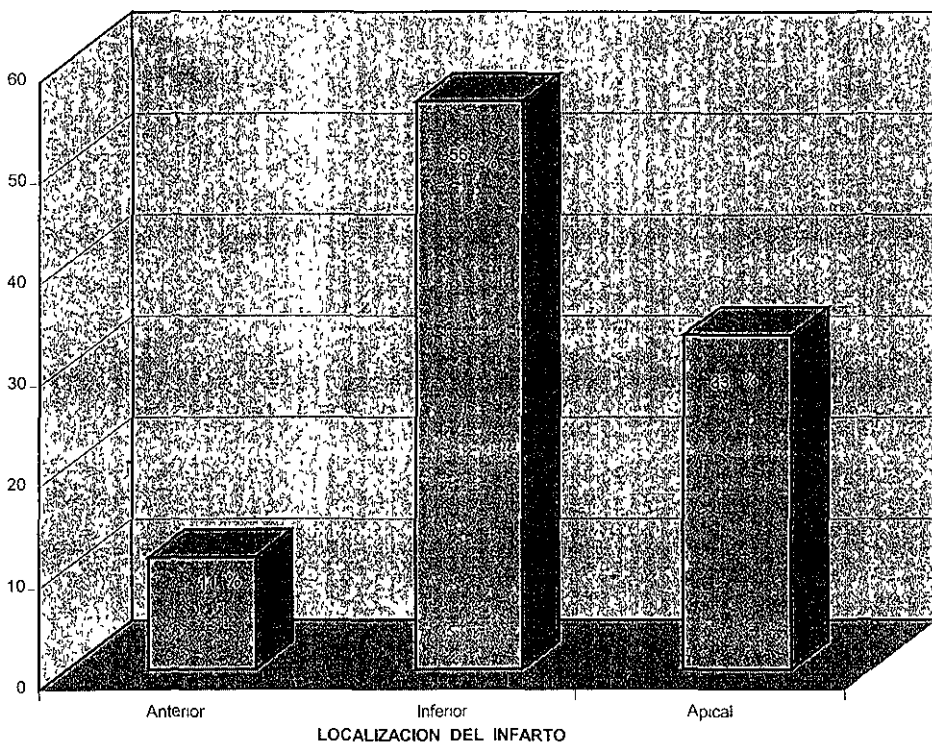
DISTRIBUCIÓN POR GENERO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

MNCC 2000

### COMPARACION DE DOS ANTITROMBOTICOS EN PACIENTES CON IME QUE RECIBEN ESTREPTOCINASA Y ASPIRINA



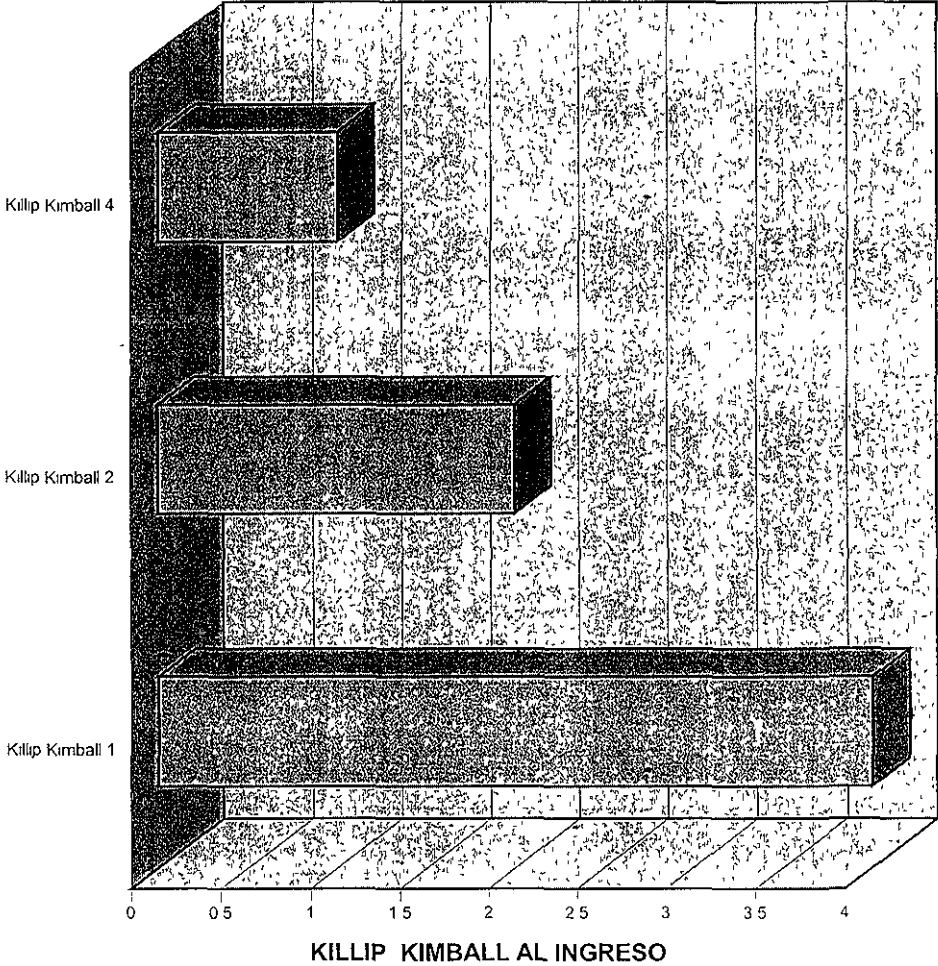
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

MNCC 2000

+

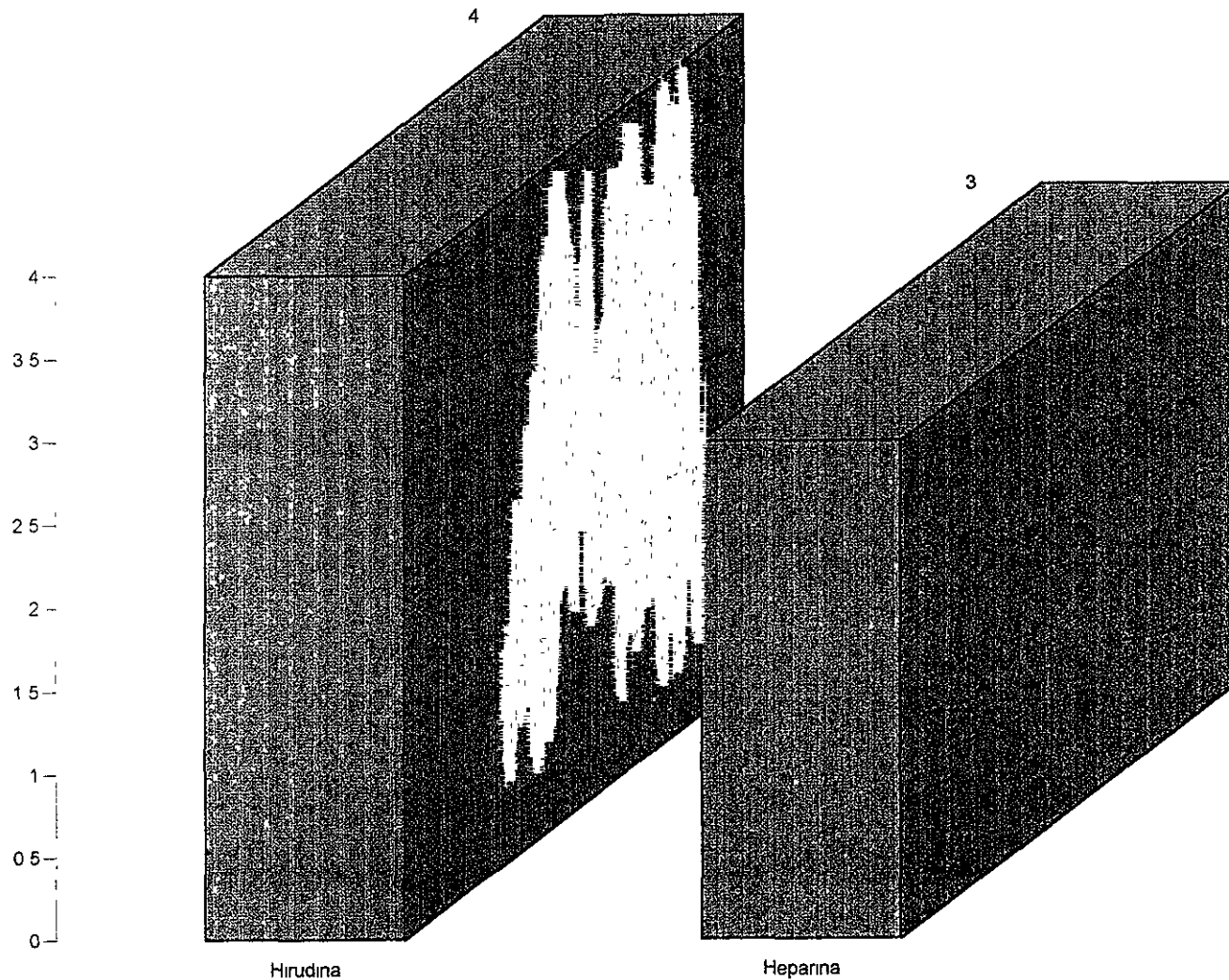
COMPARACION DE DOS ANTITROMBOTICOS EN PACIENTES CON  
IME QUE RECIBEN ESTREPTOCINASA Y ASPIRINA



ANEXO 3

MNCC 2000

COMPARACION DE DOS ANTITROMBOTICOS EN PACIENTES CON IME QUE RECIBEN ESTREPTOCINASA Y ASPIRINA



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

31