



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Efecto de la bivalirudina en la implantación de stents
coronarios comparado con heparina no fraccionada**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Cardiología

AUTOR

Rodrigo DE POMAR SAETTONE

Lima, Perú

2012

Referencia bibliográfica

De Pomar R. Efecto de la bivalirudina en la implantación de stents coronarios comparado con heparina no fraccionada [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2012.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a mi abuela y padrino de bautizo quienes hoy no están conmigo, pero han sido mi inspiración para tomar este camino. Ante quienes renuevo el compromiso inquebrantable de tratar a todo paciente como a ellos.

AGRADECIMIENTO

A mi esposa por ser mi soporte durante todos estos años, sin su amor y comprensión este camino nunca hubiera sido recorrido.

A mis padres por ser el motor que me empuja a llegar más lejos y la mano firme en los momentos más difíciles.

A mis maestros y todas aquellas personas que sin su valioso aporte, nada hubiera sido conseguido.

Y especialmente a esas personas que hoy no están conmigo, pero siempre estarán en mi corazón, que han sido inspiración durante todo el camino.

ÍNDICE

1. Carátula	1
2. Dedicatoria	2
3. Agradecimiento	3
4. Índice	4
5. Resumen	5
6. Planeamiento del problema	9
7. Objetivos	19
8. Metodología	20
9. Resultados	31
10. Discusión	46
11. Conclusiones	52
12. Recomendaciones	53
13. Referencias Bibliográficas	54
14. Ficha de datos	63

5. RESUMEN:

EFEECTO DE LA BIVALIRUDINA EN LA IMPLANTACIÓN DE STENTS CORONARIOS COMPARADO CON HEPARINA NO FRACCIONADA

AUTOR: Rodrigo De Pomar Saettone

ASESOR: Dr. Enrique Longaray Chau

OBJETIVO GENERAL Establecer el efecto de la bivalirudina como anticoagulante en la implantación de stents coronarios por insuficiencia coronaria aguda o crónica en comparación a la heparina no fraccionada

MATERIALES Y METODOS: Tipo de estudio Cohortes Diseño de estudio Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo realizado en pacientes sometidos a ACTP en el CEMENA de Julio 2006- Junio 2007. Se determinaron las características clínicas, electrocardiográficas, angiográficas, resultados de la angioplastia y las complicaciones cardiovasculares mayores a los 7 días, 30 días y 6 meses.

RESULTADOS: Ingresaron 79 pacientes que fueron sometidos a angiografía coronaria con implantación de stent, de los cuales 42 cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, predominó el sexo masculino (86%) y el grupo de más de 64 años (64%). La edad media fue 67.1 ± 15 años. Los factores de riesgo más frecuentes: tabaquismo (23%), diabetes (40%), dislipidemia (82%) e

hipertensión arterial (85.5%). Se encontró la presencia de muerte cardíaca, re-infarto y necesidad de revascularización en 2 casos en el grupo de bivalirudina (8%) y 4 casos en el grupo de heparina (22%) con diferencia estadísticamente significativa. No se presentaron casos de oclusión aguda o complicaciones post-angioplastía (hematoma en zona de punción o sangrado) en ninguno de los dos grupos.

CONCLUSIONES: En ambos grupos (bivalirudina vs heparina no fraccionada), no se observó casos de oclusión aguda del stent implantado ni complicaciones post-angioplastía. La presencia de muerte cardíaca, re-infarto y/o necesidad de revascularización fue mayor para el grupo de heparina.

PALABRAS CLAVE: bivalirudina, heparina no fraccionada, stent coronario.

SUMMARY

EFFECT OF BIVALIRUDIN COMPARED WITH UNFRACTIONATED HEPARIN IN THE IMPLANTATION OF CORONARY STENTS

AUTOR: Rodrigo De Pomar Saettone

ASESOR: Dr. Enrique Longaray Chau

OBJECTIVE: To determine the effect of bivalirudin compared with unfractionated heparin treated by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with stents due to acute or chronic ischemic coronary disease.

MATERIAL AND METHODS: Observational, descriptive, longitudinal and retrospective cohort trial of patients who underwent PTCA with stent on CEMENA from July 2006 to June 2007. Clinical, electrocardiographic, angiographic results and complications for 7 days, 30 days and 6 months were determined among the selected patients.

RESULTS: A total of 79 patients underwent PCTA of which 42 meet the inclusion and no exclusion criteria, male gender (86%) and age group over 64 years (64%) were predominant. The mean age was 67.1 ± 15 years. Most frequent risk factors were tobaquism (23%), diabetes (40%), lipids disorders (82%) and hypertension (85.5%). Presence of cardiovascular death, re-infarction or revascularization of culprit vessel was needed over 2 patients of bivalirudin

group (8%) and 4 cases of heparin group (22%) with statistical difference. No cases of acute occlusion of treated vessel or post-angioplasty complication (inguinal hematoma or bleeding) were reported on any group.

CONCLUSIONS: In both groups (bivalirudin vs unfractionated heparin), no cases of acute occlusion of treated vessel nor post-angioplasty complication occurred. Presence of cardiovascular death, re-infarction or revascularization of culprit vessel was greater in heparin group.

KEYWORDS: bivalirudin, unfractionated heparin and stent

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

6.1. Descripción del problema.

La angioplastia coronaria con implantación de stents es una opción terapéutica invaluable para el tratamiento de la insuficiencia coronaria, en los últimos años se ha desarrollado exponencialmente su uso alrededor de todo el mundo.¹

Hace unas décadas, todo paciente con enfermedad coronaria obstructiva estaba condenado a una cruenta cirugía de revascularización miocárdica o recibir tratamiento médico. Con el advenimiento de la angioplastia coronaria (inicialmente con balón y hoy en día con stents) se dio un gran paso en el tratamiento de esta enfermedad, reduciendo el riesgo relacionado al procedimiento quirúrgico, tiempo operatorio, hospitalario y sobre todo mejorando la calidad de vida del paciente.¹⁻³

Desde sus inicios hasta la actualidad múltiples esquemas y métodos se han estudiado a fin de disminuir las complicaciones relacionadas con el procedimiento.⁴ Una de las piedras angulares ha sido la anticoagulación durante el procedimiento a fin de disminuir la trombosis aguda del stent,^{4,5} sin embargo la anticoagulación no está libre de complicaciones y efectos adversos.⁶⁻⁸

En la actualidad el anticoagulante más usado en el mundo para la implantación de stents coronarios es la heparina (fraccionada o no), no obstante es conocido que mantener los rangos terapéuticos deseados durante el procedimiento es difícil y requiere una permanente titulación mediante la medición en el laboratorio de

hemodinámica del tiempo activado de tromboplastina y muchas veces por las características del paciente (insuficiencia hepática, renal u obesidad) es imposible predecir la relación dosis respuesta del medicamento.⁹

A todo esto se suma los sangrados, hematomas en la zona de punción y trombocitopenia asociado al uso de heparina.^{10,11}

6.2. Antecedentes del problema.

El Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara (Lima-Perú) cuenta con un laboratorio de hemodinámica, en el cual se realizan angioplastias coronarias con implantación de stent desde hace aproximadamente 12 años.

La población cautiva con la que cuenta este centro permite conocer aquellos pacientes que presentan nuevamente un evento coronario, generándose así un registro del índice de oclusión aguda, subaguda o crónica en dicho centro, el cual es comparativo con el de los centros de referencia internacional.

El uso de anticoagulación con heparina para la realización de angioplastia coronaria con implantación de stents se ha realizado siempre como parte del protocolo de angioplastia en nuestro centro.¹² Se cuenta con un amplio registro de pacientes desde los inicios de este procedimiento (2000) hasta la actualidad.

Los indicadores de complicaciones (isquemia aguda por trombosis, sangrado, hematomas inguinales) asociadas al uso de anticoagulantes en el laboratorio de hemodinámica encontrados al evaluar los registros de nuestro centro, es similar a los reportados en estudios como RAPAPORT,¹³ EPIC,¹⁴ y EPILOG.¹⁵

6.3. Justificación e Importancia del Problema

En la actualidad, la colocación de stents como tratamiento de la insuficiencia coronaria aguda y crónica es una rutina en los centros hospitalarios que cuentan con un laboratorio de hemodinámica y los recursos económicos para realizarlo.^{2, 3}

Desde su descubrimiento hace mas de 18 años, ha existido la preocupación acerca de la oclusión aguda, subaguda y crónica de estos dispositivos, por lo que grandes estudios se han realizado en diversas partes del mundo para determinar las variables que afectan este proceso.^{6-8, 49-52}

Hoy en día, está bien establecido que el uso de anticoagulantes durante el proceso de implantación de stents, disminuye la incidencia de oclusión aguda del dispositivo, por lo que el uso de estos es rutinario en los laboratorios de hemodinámica.^{4, 5}

Si bien, el anticoagulante más difundido y usado para la implantación de stents es la heparina debido a sus bajos costos, accesibilidad y conocida reversibilidad de su efecto, sin embargo conlleva una serie de dificultades para su titulación a fin de mantener los rangos de anticoagulación deseados.⁹

Así mismo, el uso de heparina se ve asociado frecuentemente a complicaciones tales como hematomas en la zona de punción, sangrados y plaquetopenia.⁶⁻⁸

En la actualidad se cuentan con nuevos fármacos anticoagulantes que no requieren dicha titulación²⁶ y que su uso se ha incrementado a pesar que sus altos costos ha limitado la mayor difusión de dichos fármacos. Nuevos estudios han demostrado

no solo las ventajas anticoagulantes de estos fármacos sino sugieren un efecto más allá de la oclusión aguda y practicidad en el uso, disminuyendo la frecuencia de complicaciones.

Sin embargo, estas experiencias son referencias de centros extranjeros en países con otra realidad social y económica, por lo que nuestra propia experiencia debe ser formada y publicada.

6.4. Fundamentos

6.4.1. Marco teórico

Cuando en el organismo se produce un daño capaz de producir una hemorragia, el sistema de la hemostasia se encarga de la reparación de las alteraciones producidas. La reacción inicial del organismo, es detener transitoriamente el sangrado, mediante la formación de un tampón hemostático o plaquetario, el cual es fundamental en el proceso. Su formación dependerá en gran parte de las plaquetas, endotelio vascular y de la interacción de las células sanguíneas con la pared vascular.

Cascada de la Coagulación

Al lesionarse el endotelio vascular queda expuesto el factor tisular, el cual activa al factor VII que finalmente produce trombina luego de una serie de interacciones con otras proenzimas circulantes en el plasma.¹⁶ La trombina

es el actor central en proceso de coagulación y formación del trombo, es el encargado de transformar el fibrinógeno en fibrina, así mismo activa otras proenzimas (factor V, VIII, IX) que se encarga de producir mas trombina (propagación) y también activa las plaquetas.^{17, 18} Estimula la formación de factor XIII activado que estabiliza la fibrina mediante puentes cruzados, dándole estabilidad al trombo.¹⁸ La cascada de coagulación cuenta con un sistema de anticoagulación que regula el proceso, y mantiene la estabilidad en el organismo. Este sistema esta compuesto por el inhibidor de factor tisular, proteína C, proteína S y antitrombina.^{19, 20}

Heparina

Las drogas inhibidoras de la trombina bloquean la acción de la misma mediante enlace con tres dominios: el sitio activo (catalítico) y dos exositos. Los exositos están ubicados a los lados del sitio catalítico, el exosito 1 sirve de lugar de anclaje de los sustratos tales como la fibrina, el exosito 2 sirve como lugar de unión de la heparina.²¹ La trombina es inhibida indirectamente por la heparina, estas actúan sobre la antitrombina potenciando su función. Los complejos trombina-heparina-antitrombina son formados mediante la unión simultánea de la heparina con el exosito 2 de la trombina y la antitrombina. No obstante la unión de la heparina con la antitrombina, este complejo no tiene efecto sobre la trombina que ya esta unida con la fibrina.²²⁻²⁴

Inhibidores Directos de la Trombina (IDT)

Los inhibidores directos de la trombina (IDT) son una nueva clase de anticoagulantes que se ligan directamente a la trombina y la bloquean, evitando su interacción con sustratos (eje. fibrina). Los IDT actúan independientemente de la antitrombina, lo que les permiten no solo actuar sobre la trombina soluble, sino también sobre aquella unida a la fibrina o sus productos de degradación.²³⁻²⁵ A diferencia de la heparina, los IDT no se unen a las proteínas plasmáticas, por lo que estas drogas brindan una respuesta más predecible. Existen dos tipos de IDT, los univalentes (argatroban, melagatran, dabigatran, etc.) y los bivalentes (hirudin, bivalirudina).²⁶ La hirudina nativa y sus formas recombinantes (lepirudin y desirudin) forman una unión 1:1 irreversible con la trombina,²⁷ de manera similar la bivalirudina un derivado sintético del hirudin se une al sitio activo y exosito 1,²⁸ pero una vez unido, puede ser inactivado por la trombina restaurando la función del sitio activo de la trombina.²⁹ A diferencia del hirudin, la bivalirudina genera solamente un efecto transitorio y reversible.

Al interactuar solo con el sitio activo, los IDT univalentes pueden inactivar la trombina ligada a la fibrina.^{26, 30, 31} Tanto el argatroban como el melagatran (al igual que la bivalirudina) se disocian de la trombina, dejando una pequeña cantidad de enzima libre, la que permite mantener un estado hemostático mínimo.^{32, 33}

Como se mencionó anteriormente, la trombina tiene efecto activador plaquetario, por lo que la inhibición de la misma le confiere a los IDT efecto antiplaquetario^{34,35} efecto con que no cuenta la heparina. Los IDT tienen diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas, respecto a la bivalirudina se aplica vía endovenosa, teniendo una vida media de 25 minutos, la excreción es parcial por vía renal y hepática,^{36,37} lo que le brinda cierta seguridad en su uso en pacientes con insuficiencia renal, no obstante la vida media del medicamento se ve prolongada en este subgrupo de pacientes por lo que la dosis debe ser ajustada según la aclaramiento renal.³⁷ Es importante mencionar que el tiempo de vida media de los IDT's no se ve afectado por el uso de aspirinas.^{38,39}

Enfermedad Coronaria e IDT's

Los pacientes con síndrome coronario agudo (infarto miocárdico con o sin elevación del segmento ST, y angina inestable) mantienen riesgo de isquemia miocárdica recurrente a pesar de ser tratados con aspirina, clopidogrel, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP IIb/IIIa) y heparina.^{40,41} Once estudios randomizados fueron analizados en el Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group,⁴² generando así un total de 35,970 pacientes analizados, quienes presentaron un evento de síndrome coronario agudo siendo aleatorizados a recibir IDT o heparina desde 24 horas hasta 7 días, siendo seguidos hasta los 30 días. Comparados con la heparina los IDT redujeron la incidencia del objetivo

compuesto por muerte e infarto miocárdico al final del tratamiento y seguimiento a 30 días. Analizando el resultado se demuestra una reducción importante en el infarto miocárdico sin mayor efecto en muerte, así mismo se insinuó una tendencia de menor sangrado de importancia medica en el grupo de los IDT's (particularmente en los pacientes con bivalirudina).

Estudios como el Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion 2 Study (HERO-2) ,⁴³ evaluó pacientes con infarto miocárdico con elevación del ST quienes fueron aleatorizados a recibir tratamiento fibrinolítico (estreptoquinasa) con bivalirudina o heparina no fraccionada. No se encontró diferencia en el punto final primario de mortalidad a 30 días entre los grupos en estudio, aunque el beneficio de la bivalirudina se observo en el re-infarto a 96 horas, en contraste con lo publicado anteriormente, el sangrado de importancia clínica no fue menor en el grupo con bivalirudina.

Angioplastia Coronaria e IDT's

Según lo analizado en el metanálisis ⁴² mencionado anteriormente, en el subgrupo de pacientes que fueron revascularizados percutáneamente, la estrategia anticoagulante con bivalirudina no fue superior que el grupo con heparina, sin embargo la incidencia de sangrado de importancia clínica fue menor con los IDT's. Es importante mencionar que este metanálisis fue realizado antes de que se iniciara le era de la implantación de stents y uso de los IGP IIb/IIIa.

En el estudio Randomized Evaluation in Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2 (REPLACE-2),⁴⁴ se evaluaron pacientes sometidos a revascularización percutánea de urgencia o electiva quienes fueron aleatorizados a recibir como terapia anticoagulante heparina no fraccionada con IGP IIb/IIIa o bivalirudina adicionándose en el último grupo IGP IIb/IIIa si presentaran complicaciones durante el procedimiento. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en los puntos finales compuestos por muerte, infarto miocárdico, urgencia de revascularización del vaso tratado y sangrado de importancia clínica, aunque la bivalirudina se asociaba a una menor tasa de sangrado. Solo se requirió el uso de IGP IIb/IIIa en el 7,2% de los pacientes del grupo de IDT's.

El resultado de los puntos finales compuestos se mantuvo en el seguimiento hasta los 6 meses⁴⁵ y no se vio afectado con el tratamiento concomitante con clopidogrel.⁴⁶

En el año 2004, se presentó el Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial,⁴⁷ el cual evaluó 13,819 pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto miocárdico sin elevación del segmento ST) de moderado y alto riesgo, quienes fueron revascularizados de urgencia con implantación de stent coronario, y fueron aleatorizados a recibir tres esquemas de anticoagulación, heparina no fraccionada con IGP IIb/IIIa, bivalirudina con IGP IIb/IIIa o bivalirudina sola. El estudio concluyó que la asociación

de bivalirudina con IGP IIb/IIIa en pacientes quienes serán sometidos a una revascularización percutánea de urgencia es similar al uso de heparina con IGP IIb/IIIa en el punto final compuesto de isquemia. Sin embargo el uso de bivalirudina sola se asocia con un punto final compuesto similar con significativa menor tasa de sangrado.⁴⁸

6.5. Formulación del Problema

¿Cuáles son los efectos de la bivalirudina en la implantación de stents coronarios comparados con la heparina no fraccionada?

6.6. Hipótesis

La bivalirudina puede ser utilizada como anticoagulante para la implantación de stents coronarios, manteniendo perfiles similares de complicaciones y mortalidad a 6 meses comparados con el uso de heparina no fraccionada.

7. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

7.1. Objetivo Principal

1. Establecer el efecto de la bivalirudina como anticoagulante en la implantación de stents coronarios por insuficiencia coronaria aguda o crónica en comparación a la heparina no fraccionada.

7.2. Objetivos Secundarios

1. Evaluación de la frecuencia de oclusión aguda.
2. Evaluación de frecuencia de muerte por causa cardíaca, re-infarto o necesidad de revascularización del vaso tratado a 6 meses del procedimiento.
3. Determinar la frecuencia de complicaciones post procedimiento (hematoma inguinal, sangrado, plaquetopenia)

8. METODOLOGÍA:

8.1. Tipo de estudio

Cohortes

8.2. Diseño de estudio

Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

8.3. Muestra

Pacientes afiliados al sistema de seguro de la Marina de Guerra del Perú que reciban atención y controles en el Centro Médico Naval y hayan sido sometidos a una angioplastia coronaria con implantación de stents por insuficiencia coronaria aguda o crónica entre Julio del 2006 y Junio del 2007.

8.4. Criterios de selección

8.4.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes de 18 años de edad o mayores con diagnóstico establecido angiográficamente de insuficiencia coronaria aguda o crónica que requieran angioplastia coronaria con implantación de stent de forma urgente o electiva.

2. Pacientes que al someterse al procedimiento hayan recibido tratamiento anticoagulante con Heparina no fraccionada (bolo 60 U/kg, infusión 12 U/kg) o Bivalirudina (bolo 0,75 mgr/kg, infusión 1,75 mgr/kg).

8.4.2. Criterios de exclusión

1. Shock cardiogénico
2. Diátesis hemorrágica
3. Episodio de sangrado mayor en últimas 2 semanas
4. Trombocitopenia < 150,000 plaquetas/ml
5. Depuración calculada de creatinina < 30 ml/min
6. Administración reciente (menos de 72 horas) de warfarina, fibrinolíticos, bivalirudina, más de dos dosis de heparina de bajo peso molecular.

8.5. Variable de estudio.

8.5.1. Independiente.

1. **Edad:** variable de tipo numérica y continua, que serán no menores de 18 años no habiendo límite máximo de edad de ingreso al estudio.

2. **Sexo:** variable categórica, dicotómica, nominal que será contemplada como masculino y femenino según consta en la historia clínica de la hospitalización en estudio.

3. **Tabaquismo:** variable categórica, dicotómica, nominal que usara como criterio “sí” o “no”, se considera fumador a todo individuo que consuma tabaco y conste en historia de la hospitalización en estudio.

4. **Obesidad:** variable categórica, dicotómica, nominal que usara como criterio “sí” o “no”, se considera obeso a todo individuo que tenga un IMC mayor a 24.9 o conste en historia de la hospitalización en estudio.

5. **Hipertensión Arterial:** variable categórica, dicotómica, nominal que usara como criterio “sí” o “no”, se considera hipertenso a todo individuo que registre en historia clínica antigua dicho diagnóstico previo al ingreso o en historia clínica de la hospitalización en estudio.

6. **Diabetes Mellitus tipo 2:** variable categórica, dicotómica, nominal que usara como criterio “sí” o “no”, se considera diabético a todo individuo que registre en historia clínica antigua dicho diagnóstico previo al ingreso o en historia clínica de la hospitalización en estudio.

7. **Dislipidemia:** variable categórica, dicotómica, nominal que usara como criterio “si” o “no”, se considera dislipidémico (pura o mixta) a todo individuo que registre en historia clínica antigua dicho diagnóstico previo al ingreso o en historia clínica de la hospitalización en estudio.

8. **Revascularización previa:** variable categórica, dicotómica, nominal que usara como criterio “si” o “no”, se revascularizado a todo individuo que registre en historia clínica antigua cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia con balón o stent previo al ingreso o en historia clínica de la hospitalización en estudio.

9. **Anticoagulación:** variable categórica dicotómica, nominal que usa como criterios la bivalirudina y heparina no fraccionada según registra en historia clínica de la hospitalización en estudio.

10. **Diagnóstico de ingreso:** variable categórica, dicotómica, nominal que usa como criterios los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio con o sin elevación del ST) y la angina estable.

11. **Tipo de stent:** variable categórica, dicotómica, nominal que usa como criterios los stents medicados o no medicados.

8.5.2. Independiente.

1. **Hematoma en zona de punción:** variable categórica, dicotómica, nominal, que usa como criterios “sí” o “no”, se considera presencia de hematoma en zona de abordaje percutánea asociado a una variación (delta) de hemoglobina mayor de 3 gr/dl.
2. **Plaquetas:** variable numérica, continua, que será no menor de 150,000 ni mayor de 450,000 para ingreso al estudio.
3. **Delta de plaquetas:** variable numérica, continua que será la diferencia entre el número de plaquetas antes y después del uso de bivalirudina y heparina.
4. **Hemoglobina:** variable numérica, continua que será no menor de 10 gr/dl para ingreso al estudio.
5. **Delta de Hemoglobina:** variable numérica, continua que será la diferencia entre el valor de hemoglobina antes y después del procedimiento hasta el retiro del introductor.
6. **Re-infarto:** variable categórica, dicotómica, que usa como criterios “sí” o “no”, se debe tomar en cuenta que se considerara re-infarto todo incremento de los

niveles de CPK MB 3 a 5 veces el último control registrado asociado a cambio electrocardiográficos y sintomatología clínica sugestiva.

7. Nueva Revascularización: variable categórica, dicotómica, que usa como criterios “sí” o “no”, se debe tomar en cuenta que se considera nueva revascularización a la necesidad de revascularizar nuevamente por vía percutánea o quirúrgica el vaso previamente tratado por el cual ingreso al estudio.

8. Muerta Cardíaca: variable categórica, dicotómica, que usa como criterios “sí” o “no”, se debe tomar en cuenta que se considera muerte cardíaca al fallecimiento por infarto miocárdico, arritmia cardíaca o falla cardíaca aguda.

8.5.3. Operalización de Variables

Variables Independientes

VARIABLES INDEPENDIENTES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS
Edad	Numérica - Continua	Numérica	
Sexo	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Femenino – Masculino
Dislipidemia	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Tabaquismo	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Hipertensión	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Diabetes Mellitus	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Obesidad	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Revascularización previa	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Anticoagulación	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Heparina – Bivalirudina
Diagnóstico de ingreso	Catégorica-Dicotómica	Nominal	SCA – A E
Tipo de stent	Catégorica-Dicotómica	Nominal	Medicado o No medicado

Variables Dependientes

VARIABLES DEPENDIENTES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS
Hematoma en Zona de Punción	Catagórica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Plaquetas	Numérica – Continua	Numérica	plaq/ml
Delta de plaquetas	Numérica – Continua	Numérica	plaq/ml
Hemoglobina	Numérica – Continua	Numérica	Mgrs/dl
Delta de hemoglobina	Numérica – Continua	Numérica	Mgrs/dl
Re-infarto	Catagórica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Nueva revascularización	Catagórica-Dicotómica	Nominal	Si – No
Muerte cardíaca	Catagórica-Dicotómica	Nominal	Si – No

8.5.4. Técnica y Método del Trabajo

1. La información fue recopilada de acuerdo a la ficha de datos.
2. Los datos obtenidos fueron registrados en la base de datos computarizada
3. Posteriormente los resultados fueron presentados en tablas y gráficas

8.5.5. Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros.

1. Se elaboró una ficha de registro de datos numerada que incluyó el nombre, edad, fecha de nacimiento, dirección y teléfono del paciente que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión.
2. Para obtener la información se buscó en el registro de estadística del servicio de hemodinámica los pacientes que ingresaron con diagnóstico de SCA/ no SCA y fueron sometidos a angioplastia coronaria con implantación de stent en el periodo comprendido del estudio.
3. Una vez obtenido el nombre y el número de historia clínica, se procedió a la búsqueda de las mismas para luego hacer el llenado de la ficha.
4. Asimismo se registró la siguiente información clínica:
 - a. Factores de riesgo: Tabaquismo, Hipertensión arterial, Dislipidemia y Diabetes Mellitus tipo 2.

- b. Diagnóstico de ingreso al procedimiento, fecha y numero de estudio.
 - c. Tipo de procedimiento, numero de lesiones, numero de stents y tipo de stents colocados (metal o medicados)
 - d. Antiagregación plaquetaria usada (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, etc.).
 - e. Anticoagulación usada (bivalirudina o heparina no fraccionada)
5. Se agrupó de acuerdo al uso de bivalirudina y heparina (heparina no fraccionada).
 6. Se determinó los eventos adversos de interés (clínicos y de laboratorio).
 7. Se determinó las complicaciones cardiovasculares mayores según el tiempo de presentación a los 7 días, 30 días y a los 6 meses.
 8. Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos y procesados mediante el paquete estadístico SPSS 15.
 9. Se analizó y discutió los datos obtenidos.
 10. Se elaboró un informe final donde se planteó los resultados, su análisis, las conclusiones y recomendaciones.

8.5.6. Procesamiento y Análisis de Datos

El registro de los datos se llevó a cabo a través de los instrumentos ya señalados y se presentó en el anexo de ficha de datos, donde se resumió la información recolectada de la historia clínica del paciente.

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 15 y consta de dos partes.

1. Análisis descriptivo.

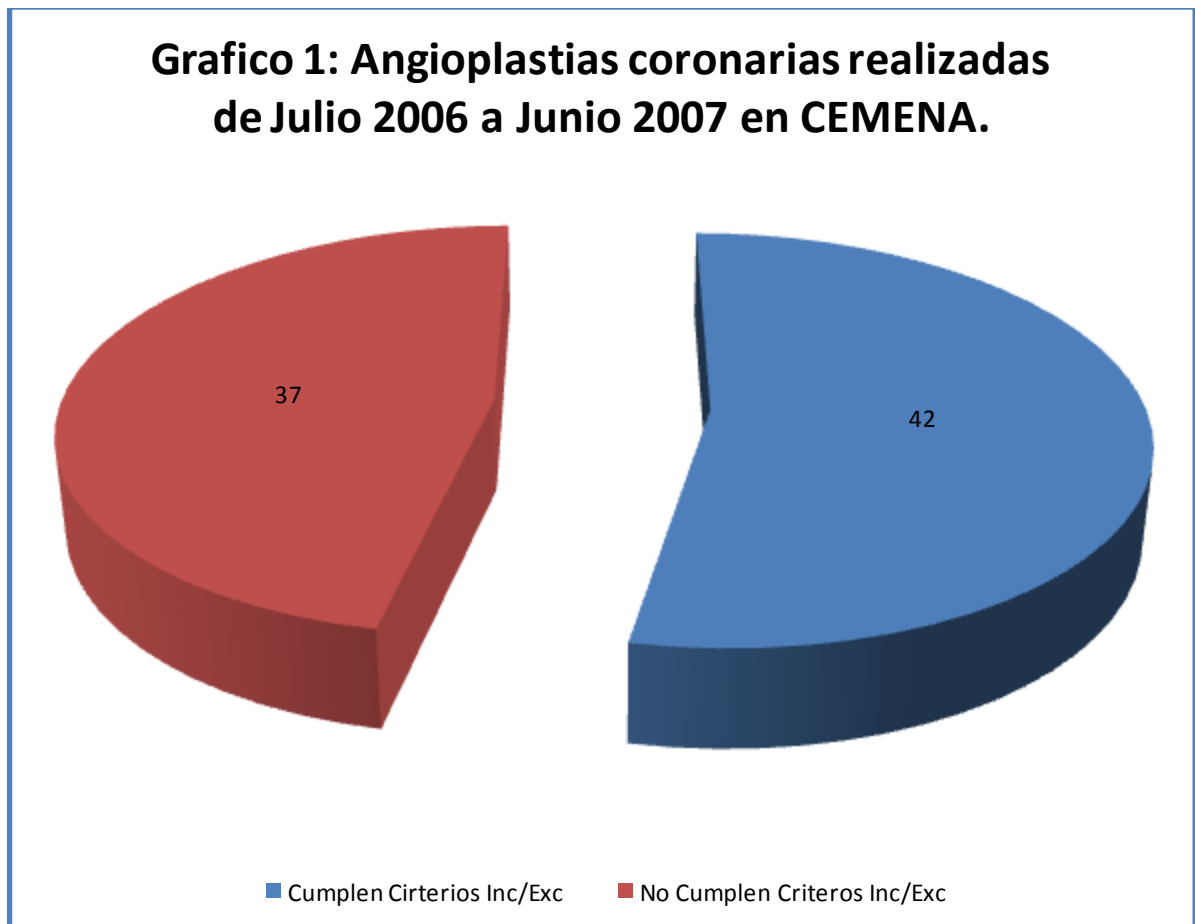
Se analizó las frecuencias de las variables cualitativas (sexo, factores de riesgo, hallazgos clínicos, eventos adversos de interés, complicación cardiovascular a los 7 días, a los 30 días y a los 6 meses). Se evaluó la media de las variables continuas (edad, plaquetas, hemoglobina) y dicotómicas (hematoma inguinal, re-infarto, revascularización y muerte).

2. Análisis de asociación:

- a. Análisis de frecuencias de variables dependientes.
- b. Análisis de frecuencias de variables independientes.
- c. Comparativo, mediante la prueba Z para la diferencia entre dos proporciones de dos muestras en relación a las frecuencias de presentación de complicaciones post procedimiento.
- d. Se considerará el valor $p < 0.05$ para la significancia estadística.

9. RESULTADOS:

En el periodo del 01 de Julio del 2006 al 30 de Junio del 2007 se realizaron angioplastias coronarias con implantación de stent a 79 pacientes del Centro Médico Naval afiliados al sistema de seguro de la Marina de Guerra del Perú con el diagnóstico de SCA o no SCA de los cuales 42 cumplieron los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. (Gráfico N° 1).



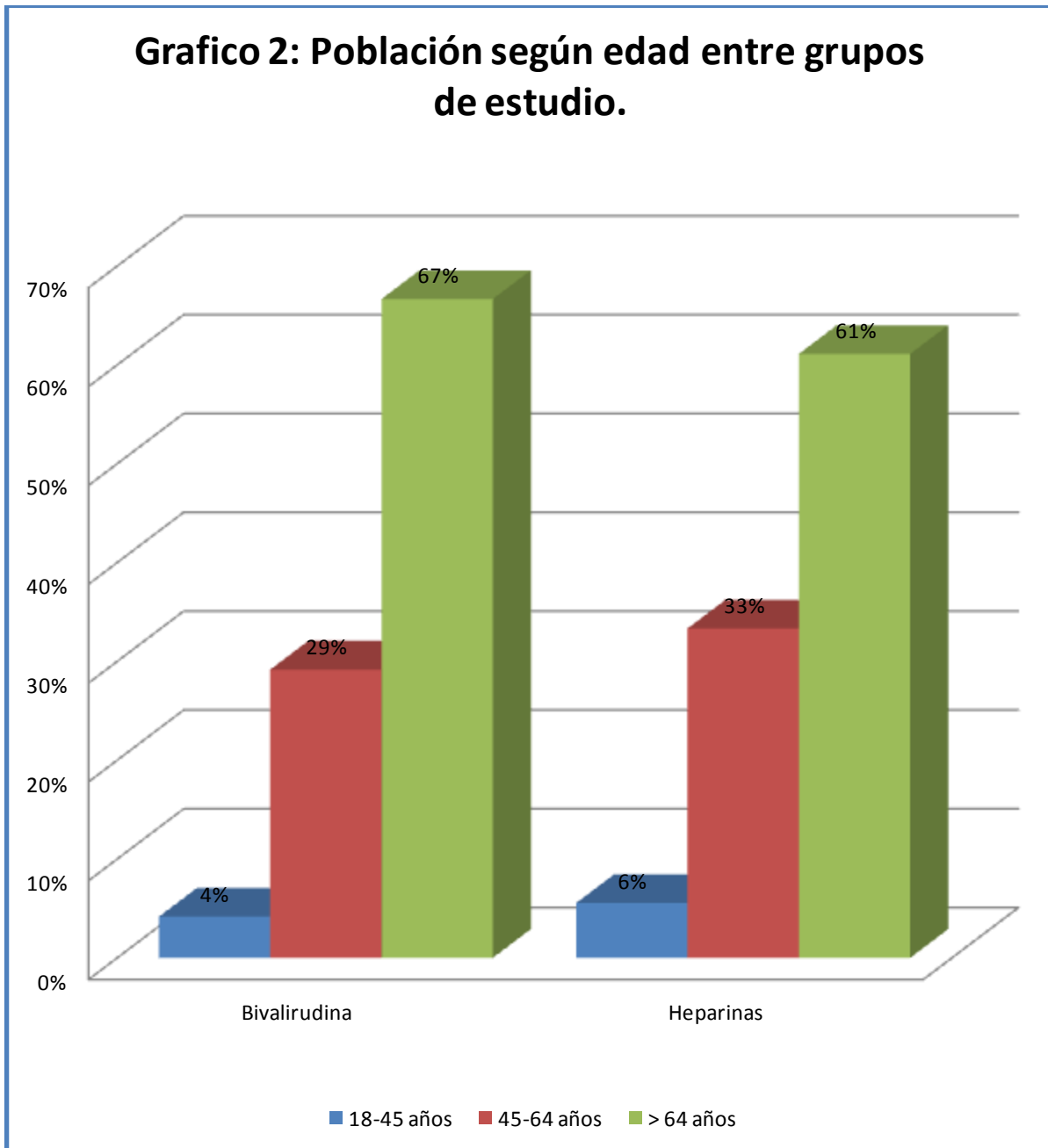
Luego de revisar los datos de las historias clínicas de los pacientes y llenado de las fichas de recolección de datos, se procedió a la tabulación de los mismos.

A continuación las características basales de los pacientes en estudio. (Tabla 1)

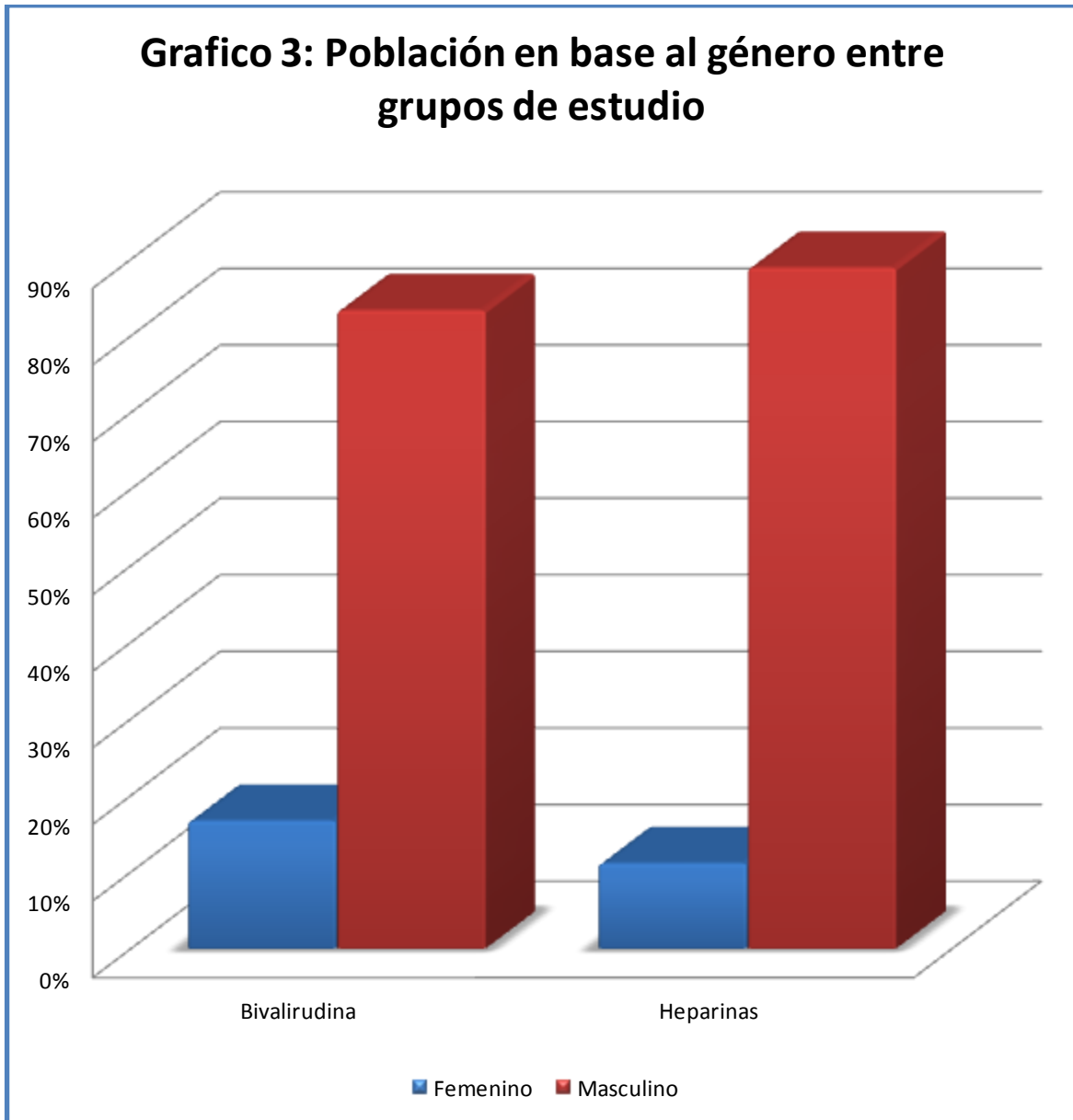
Tabla 1: Características basales de los pacientes.

Características	Grupo Bivalirudina (N=24)	Grupo Heparina (N=18)
Edad – Años	66.5 +/-15	68.0 +/-15
Género Femenino - No (%)	4 (18)	2 (11)
Tabaquismo - No (%)	2 (9)	8 (44)
Hipertensión - No (%)	17 (77)	17 (94)
Diabetes - No (%)	9 (41)	7 (39)
Dislipidemia - No (%)	18 (82)	14 (77)
Diagnóstico de ingreso - No (%)		
Síndrome Coronario Agudo	11 (50)	12 (66)
Nro. Vasos Coronarios Lesionados - No (%)		
1	7 (32)	12 (66)
2	11 (50)	6 (34)
3	7 (32)	0 (0)
>3	0 (0)	0 (0)
Stent - No (%)		
BMS	32 (71)	14 (58)
DES	4 (9)	8 (32)
Ambos	9 (20)	2 (25)

La edad media del grupo etareo que usó Bivalirudina fue de 66.5 +/-15 años y del grupo que recibió heparina fue de 68 +/- 15 años. La distribución etarea por grupos de 18 a 45, 45 a 64 y 64 a más es proporcional entre ambos grupos. (Gráfico N° 2).

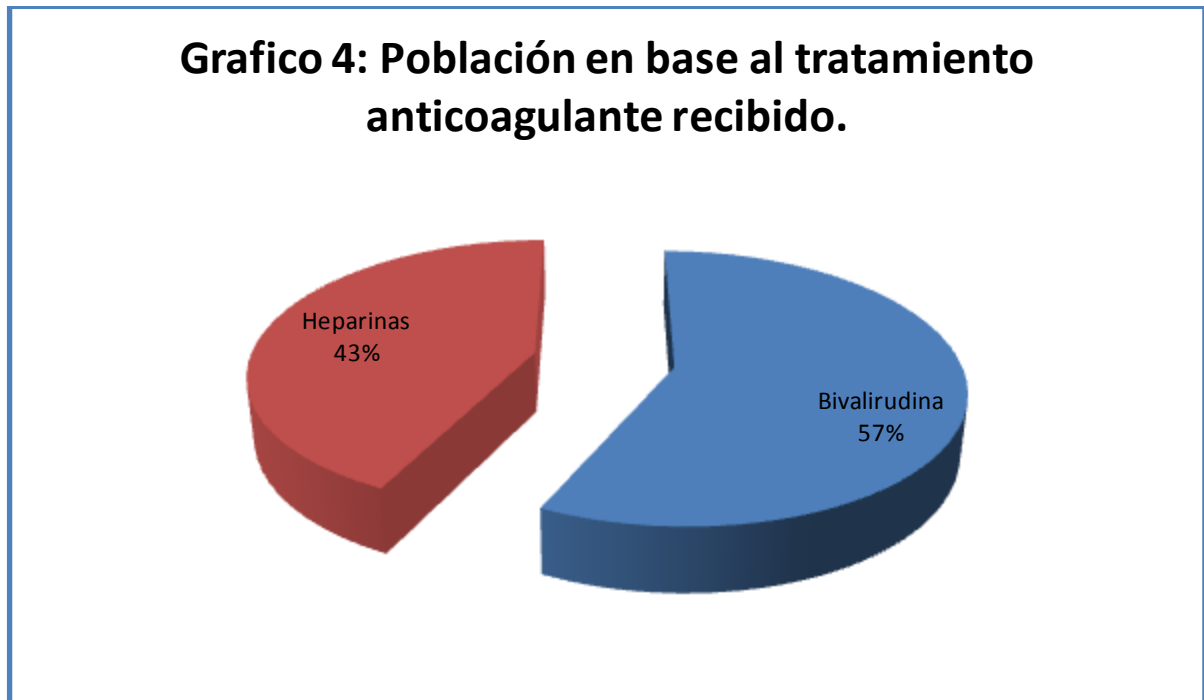


La población masculina que usó bivalirudina corresponde al 83% del total de este grupo y en el de heparina fue de 89%. (Gráfico N° 3)



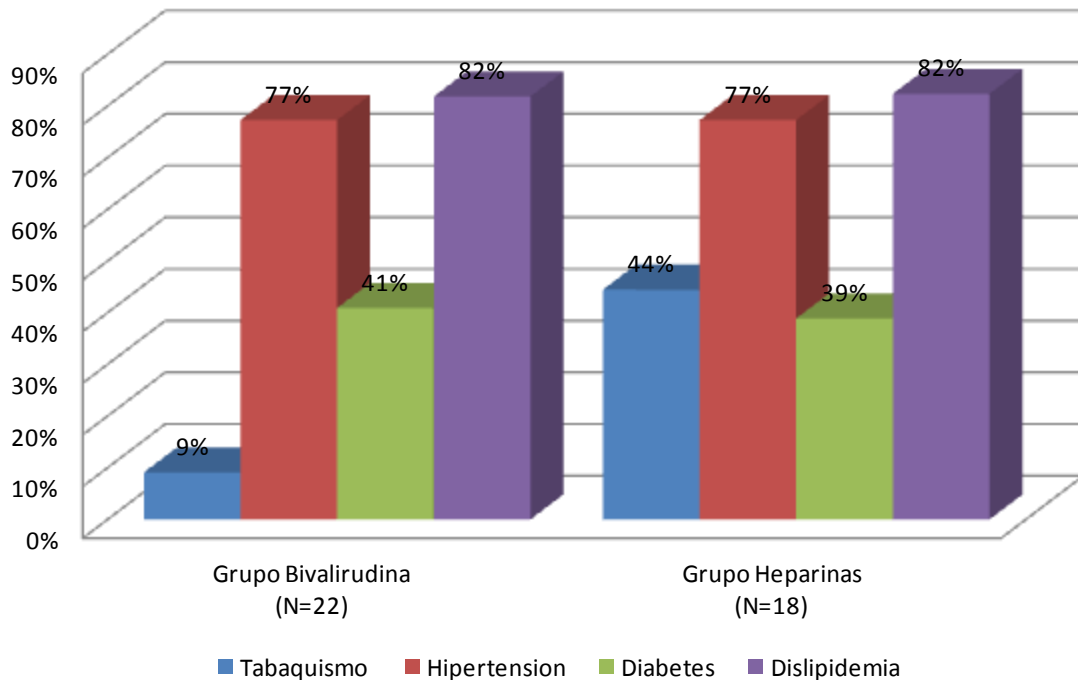
De estos 42 pacientes, 24 recibieron tratamiento con Bivalirudina y 18 con heparina.

(Grafico N° 4)



En relación a los factores de riesgo coronarios analizados se observan perfiles muy similares a excepción de los tabaquistas, en quienes se ve 44% en el grupo de heparina en comparación con el 9% del grupo de bivalirudina. Es importante notar el alto porcentaje de pacientes con antecedente de hipertensión arterial (77%) y dislipidemia (82%) en ambos grupos. La presencia de diabetes mellitus es menor de forma porcentual (39-41%) pero no menos importante y superior a la población general. (Grafico 5)

Grafico 5: Factores de riesgo coronario entre los grupos de estudio

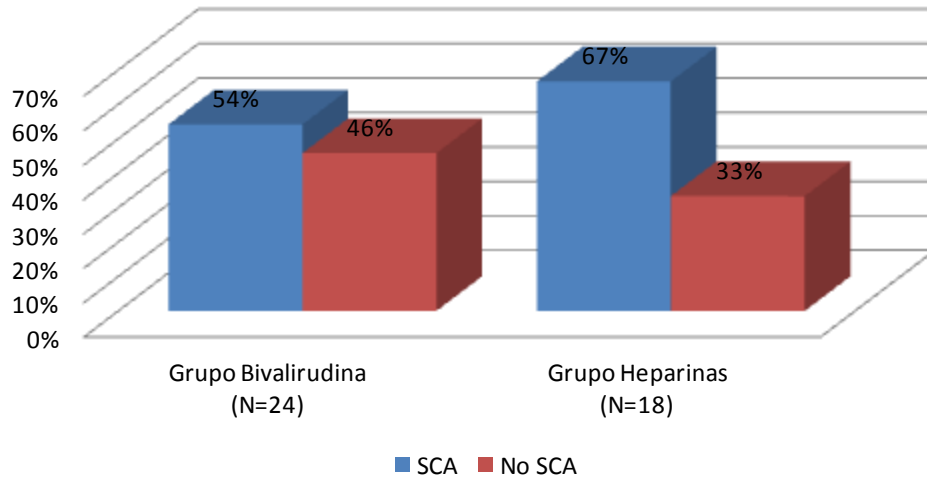


Se analizó el diagnóstico de ingreso y presentación de cuadro clínico por el cual se indica la angioplastia coronaria con stent entre los grupos de estudio, encontrándose perfiles similares entre ambos grupos.

Se halló un mayor número de procedimientos a causa de síndromes coronarios agudos en relación a los no agudos.

El grupo de bivalirudina presentó 54% de sus casos como SCA en comparación con el grupo de heparina con 67%.

Grafico 6: Presentación del cuadro clínico de ingreso según grupo de estudio.



Respecto a la anti-agregación plaquetaria en todos los casos se usó al menos dos anti-agregantes llegando a usar anti-agregación triple en el 44% de los casos del grupo de heparina. A continuación los resultados. (Tabla 2)

Tabla 2. Anti agregación plaquetaria por grupos.

	Grupo Bivalirudina (N=24)	Grupo Heparina (N=18)
Aspirina (%)	24 (100)	12 (66)
Tienopiridinas (%)	24 (100)	18 (100)
Inhibidores GPIIb/IIIa (%)	0 (0)	16 (88)
Triple Antiagregación (%)	0 (0)	10 (56)
Doble Antiagregación (%)	24 (100)	8 (44)

Dentro del grupo de resultados a analizar tenemos las variables de laboratorio, en relación a los niveles de hemoglobina antes y después del procedimiento, se encontró que el grupo de bivalirudina presentó alrededor de 0.9 gr/dl de valor de hemoglobina mayor que el grupo de heparina. La variación de hemoglobina fue negativo en ambos casos con una tendencia mayor en el grupo de heparina con una diferencia nominal de 0.0736 mg/dl entre ellos.

Tabla 3: Valor promedio de hemoglobina (gr/dl) por grupo de estudio

	Grupo Bivalirudina (N=24)	Grupo Heparina (N=18)
Pre-PTCA	13.26	12.35
Post-PTCA	12.67	11.69
Delta	-0.5875	-0.6611

Se evaluó la variación en los niveles de plaquetarios entre ambos grupos, no se encontró diferencia significativa en el dosaje plaquetario antes del procedimiento.

La variación promedio del dosaje de plaquetas antes y después del procedimiento fue positivo en el caso de heparina (+2,556) a diferencia del grupo de bivalirudina en el cual fue negativo (-15,333).

Tabla 4: Valor promedio de plaquetas (plaq/mm³) por grupo de estudio

	Grupo Bivalirudina (N=24)	Grupo Heparina (N=18)
Pre-PTCA	249,750	251,444
Post-PTCA	233,542	254000
Delta	-15,333	2,556

Sobre los eventos adversos de interés, ningún caso de hematoma en zona de punción se presentó en ambos grupos con variación de hemoglobina de 3 gr/dl. (Tabla 5).

Este punto será analizado en nuestra discusión pues aunque hubo 4 casos clínicos descritos en las historias clínicas como hematomas inguinales, no cumplieron los criterios establecidos por este estudio para su clasificación.

Tabla 5: Casos de hematoma en zona de punción por grupo de estudio.

	Grupo Bivalirudina (N=24)	Grupo Heparina (N=18)
Hematoma en zona de punción	0	0

El análisis del subgrupo que presento descripción clínica de hematoma en zona de punción para las variables de laboratorio mostró un mayor descenso de la hemoglobina (mayor variación de hemoglobina) e incremento de los niveles circulantes de plaquetas (menor variación de plaquetas o variación positiva) post-angioplastia. (Tabla 6)

Tabla 6: Hemoglobina y plaquetas en los 4 casos de hematoma en zona de punción con delta de hemoglobina menor a 3 gr/dl.

	Hemoglobina (gr/dl)	Plaquetas (plaq/mm3)
Pre-PTCA	11.68	315,000
Post-PTCA	9.23	417,000
Delta	-2.45	+102,000

El grupo de heparina presentó un menor porcentaje de eventos finales a 7 y 30 días sin embargo en total a 6 meses registra un mayor número de eventos finales (re-infarto, re-vascularización y/o muerte) en comparación con el grupo de estudio.

Tabla 7: Casos de re-infarto, re-vascularización y/o muerte por grupo de estudio.

	Grupo Bivalirudina (N=24)	Grupo Heparina (N=18)
7 días (%)	0 (0)	0 (0)
30 días (%)	1 (4)	0 (0)
6 meses (%)	1 (4)	4 (22)
Total (%)	2 (8)	4 (22)

Sobre la forma de presentación del cuadro clínico ya revisada anteriormente, se encontró 18% más casos de síndromes coronarios agudos en el grupo de heparina en comparación con bivalirudina.

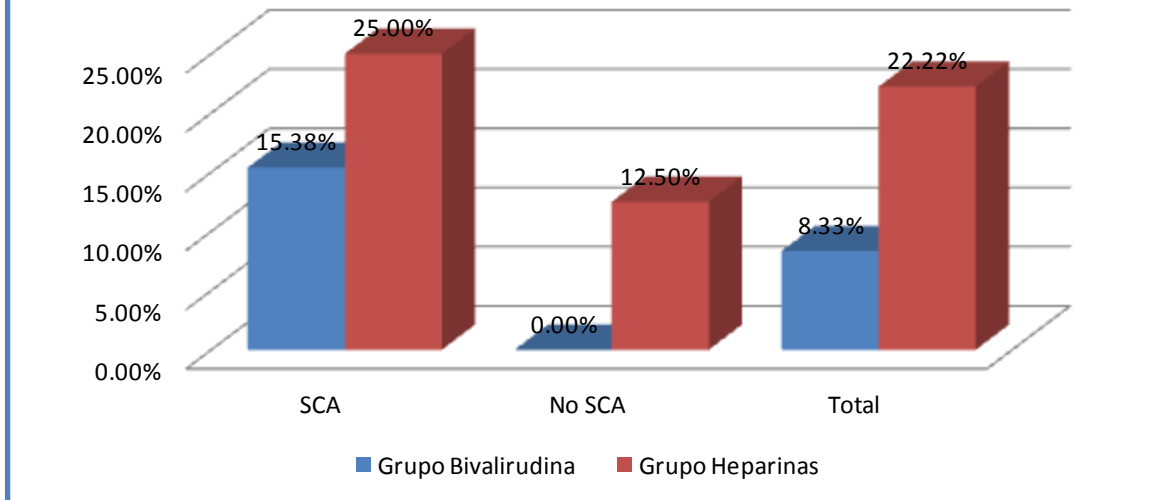
Aunque no fue parte de la evaluación inicial, se encontró que en los pacientes que presentaron SCA tuvieron un mayor número de re-infarto, re-vascularización y/o muerte en total a los 6 meses. (Tabla 8)

Tabla 8. Comparación de MACE según presentación de diagnóstico de ingreso a angioplastia.

	Grupo Bivalirudina (N=24)			Grupo Heparina (N=18)		
	MACE			MACE		
	7 D	30 D	6 M	7 D	30 D	6 M
SCA: ST Elevado	0	1	0	0	0	3
SCA: ST No Elevado	0	0	1	0	0	0
No SCA	0	0	0	0	0	1

Considerando que el número de pacientes que ingresan a angioplastia coronaria por síndrome coronario agudo fueron 13, y 12 pacientes para los grupos de bivalirudina/heparina respectivamente podemos ver que la frecuencia de presentación del punto final en estos grupos fue mayor en el grupo de heparina a los 6 meses de seguimiento.

Grafico 7: Presentación de re-infarto, re-vascularización y muerte.



Otro punto de interés en los resultados es la relación entre la anti-agregación plaquetaria y la presencia de hematoma inguinal. Se encontró que no hubo casos de hematoma en zona de punción en el grupo de bivalirudina, si encontrándose en el grupo de heparina tanto con anti-agregación plaquetaria doble (25%) como triple (20%).

Ningún paciente en el grupo de bivalirudina recibió anti-agregación plaquetaria triple lo que no permite comparación de esta terapéutica con el grupo control.

Del grupo con heparina que presentó hematoma de zona de punción, todos recibieron ticlopidina como anti-agregante plaquetario del grupo de tienopiridinas.

Tabla 9. Comparación entre anti-agregación plaquetaria y eventos adversos de interés.

	Grupo Bivalirudina (N=24)	Grupo Heparina (N=18)
	Hematoma en zona de punción #Casos/#Grupo	Hematoma en zona de punción #Casos/#Grupo
Antiagregación Doble (%)	0/24 (0)	2/8 (25)
Antiagregación Triple (%)	NA	2/10 (20)

Al realizar el análisis de la frecuencia de muerte, re-infarto o necesidad de revascularización utilizando la Prueba t para la diferencia entre dos proporciones encontramos lo siguiente:

$$Z \cong \frac{(P_{s1} - p_{s2}) - (p_1 - p_2)}{\sqrt{\bar{p}(1-\bar{p})\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

Con

$$\bar{p} = \frac{X_1 + X_2}{n_1 + n_2} \quad P_{s1} = \frac{X_1}{n_1} \quad P_{s2} = \frac{X_2}{n_2}$$

DONDE:

Proporción de fallos en la muestra 1 (Heparina) = 4/18

Número de fallos en la muestra 1 = 4

Tamaño de la muestra tomada de la población 1 = 18

Proporción de fallos en la población 1 = 3

Proporción de fallos en la muestra 2 (Bivalirudina) = 2/24

Número de fallos en la muestra 2 = 2

Tamaño de la muestra tomada de la población 2 = 24

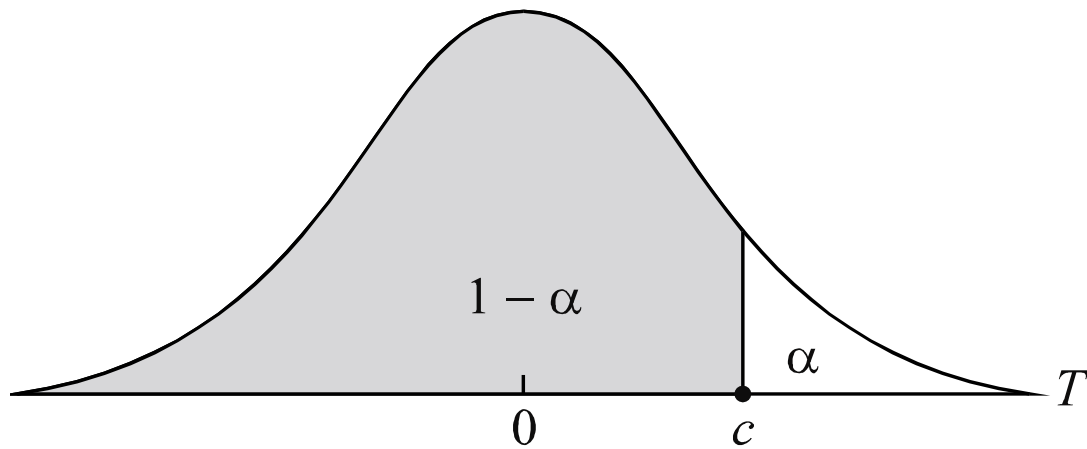
Proporción de fallos en la población 2 = 3

Estimación combinada de la proporción de fallos en la población = 0.07

	PRUEBA DE UNA COLA	PRUEBA DE UNA COLA
	$H_0 P_1 \geq P_2$ $H_0 P_1 < P_2$	$H_0 P_1 \leq P_2$ $H_0 P_1 > P_2$

$$Z \cong \frac{(P_{s1} - P_{s2}) - (p_1 - p_2)}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = 23.36$$

$$t = 23.36$$



$Gl = n_1 + n_2 - 2 = 40$. Para 5% de confianza.

Tabla del libro estadística para administradores. Berenson Mark L. 2001: 217

$Gl = 1.628$.

$$H_0: P_1 \leq P_2$$

$$H_0: P_1 > P_2$$

Por lo que t calculado 23.36 es mayor que $t = 1.628$

Por lo que P_1 mayor que P_2 en consecuencia se rechaza la hipótesis de muerte en el caso de usar el producto Heparina y da mejor resultado el producto Bivalirudina.

Se considera a ambos grupos iguales en relación al análisis de trombosis aguda y complicaciones post-procedimiento según definición de este protocolo, al no presentarse casos en ninguna de ambas muestras.

10. DISCUSIÓN:

Aunque la heparina sea la principal terapia anticoagulante a ser usada en el laboratorio de hemodinámica al momento de realizar una angioplastia coronaria con implantación de stent para el tratamiento de las complicaciones isquémicas asociadas al procedimiento, tiene numerosas limitaciones que incluyen entre ellas su efecto terapéutico y farmacocinética variable, estrecho rango terapéutico e incapacidad de inhibir el factor Xa o la trombina ligada al coágulo. Asimismo riesgo de sangrado incrementado según se asocie a anti-agregantes plaquetarios o trombolíticos que van en rangos desde 1 a 5%^{57,59} en el primer caso o tan altos como 19%⁶⁰ en el segundo. La bivalirudina como inhibidor directo de la trombina plantea la interesante perspectiva de conseguir efectos similares a los de la heparina sin las limitaciones y riesgos del uso de la misma en pacientes sometidos angioplastia coronaria con implantación de stent sin importar la indicación para este procedimiento, sea para enfermedad aguda o crónica.

En tal sentido se estudió una población que numéricamente es mucho menor a los estudios realizados en centros de referencia mundial. Aunque la población analizada para nuestro estudio fue en total 42 casos (bivalirudina n=24 y heparina n=18) a diferencia de estudios referenciados donde las poblaciones son mucho mayores^{48, 53, 61}, podemos observar resultados similares en nuestra población de estudio en muchas de las variables analizadas.

En el análisis de las variables en los grupos etareos la media de nuestro estudio estuvo en 67 años, similar a la de estudios de referencia recientes⁵³, siendo ligeramente

mayores los del grupo de bivalirudina. Revisando otros estudios menos recientes encontramos que los grupos poblacionales estudiados^{9, 54, 55} son poblaciones menores por debajo de los 63 años. Estas diferencias deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados, en particular las complicaciones y eventos adversos. El porcentaje de participantes de género femenino fue menor en comparación con otros estudios realizados^{9, 54, 55} (14% vs 23-33%), aunque estimamos que esta diferencia no impactaría significativamente en nuestros resultados. Los factores de riesgo coronarios considerados fueron similares para diabetes, dislipidemia reportándose una tendencia mayor de casos de hipertensión en el grupo de heparina. En comparación con poblaciones estudiadas por otros autores se encuentra concordancia entre los factores de riesgo de estudios con alto porcentaje de hipertensión arterial y diabetes⁵³. Se encontró una desproporción significativa en relación al tabaquismo, dicha variable se encuentra presente en el 44% del grupo de heparina y solo 9% del grupo de bivalirudina. Es importante mencionar que en este último grupo se aprecia frecuentemente que esta variable no está registrada como negativa, lo que genera dudas sobre el status real de la variable. Esta es una limitación de los estudios retrospectivos.

En este estudio retrospectivo comparamos dos grupos de pacientes quienes fueron sometidos a angioplastia coronaria con implantación de stent, recibiendo como terapia anticoagulante heparina o bivalirudina. Se realizó el análisis estadístico comparativo entre los eventos adversos presentados en total entre ambos grupos, no encontrándose una diferencia estadística entre ambos. Este fue el principal hallazgo de nuestro análisis, lo cual nos lleva a concluir que la bivalirudina es tan eficaz como la heparina

como tratamiento anticoagulante en el laboratorio de hemodinámica, por mostrar perfiles de seguridad similares y en algunos aspectos superiores en comparación a la heparina.

El grupo de bivalirudina, al igual que el grupo de heparina, no presentaron casos de oclusión aguda. Es posible que dado el pequeño grupo de pacientes estudiados no se hayan observado estos casos, comparado con otros estudios como el presentado por Gregg Stone⁶¹ donde sí se apreció una oclusión aguda en el 1.3% de los casos donde se usó bivalirudina (1800 sujetos) y tan solo 0.3% en los casos donde se usó heparina e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (1802 sujetos) con diferencia significativa entre ellos. Esta diferencia no ha sido reportada en estudios más recientes comparando ambas terapias anticoagulantes como el presentado por Adnan Kastrati⁵³ donde se hace mención a esta variable ocurriendo en 0.5% del grupo bivalirudina y 0,4% del grupo de heparina sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos. En relación a esta variable, nuestros resultados se orientan más a los encontrados por este último autor.

Cuando nos centramos en analizar la presencia de muerte por cause cardiaca, re-infarto o necesidad de revascularización del vaso tratado encontramos que en un seguimiento a 6 meses, el grupo de bivalirudina presenta menor número de estos eventos en comparación con el grupo de heparina, con una diferencia estadística significativa.

Para ambos grupos a 7 días no se presentaron ninguno de los puntos analizados sin embargo a 6 meses el escenario cambió, presentándose mayor número de eventos en el grupo de heparina. Se puede apreciar una tendencia mayor a este grupo a presentar

eventos muy superiores a la descrita en otros estudios^{48, 53, 61}. Es así que Stone⁴⁸ y su grupo reportan un compuesto de 11.7% para el grupo de heparina con inhibidores de GP IIb/IIIa y 11.8 para el grupo de bivalirudina $p < 0.001$, y Kastrati⁵³ reporta 8.3% para el grupo de bivalirudina y 8.7% para el grupo de heparina. Nuevamente Stone⁶¹ en su publicación de Mayo 2008 encuentra eventos cardiovasculares mayores (incluyendo stroke que no fue parte de nuestro estudio) con resultados menores a los encontrados por nosotros para ambos grupos, 5.5% para el grupo de heparina con inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa y 5.4% para el grupo de bivalirudina, sin encontrarse diferencia significativa entre ambos grupos a 30 días.

En nuestro estudio encontramos que el 88% de los pacientes que recibieron heparina también recibieron inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa por lo que llama la atención la diferencia importante pues se presentaron eventos cardiacos definidos por este protocolo en el 22% de los casos de este grupo, diferencia significativamente mayor a los encontrados en los estudios anteriormente mencionados. Un factor que pudo generar estas diferencias es el número de la población estudiada, pues al ser significativamente menor en nuestro estudio puede dificultar la comparación de estas variables. Un segundo factor podría ser que el grupo de heparina presento más casos clínicos de angioplastia por síndrome coronario agudo, aunque no se realizó estratificación de riesgo de los casos usando escalas como TIMI. Un tercer factor puede ser que el grupo de bivalirudina presentó mayor número de sujetos con lesiones de 3 vasos; no se contempló en el análisis la complejidad de las lesiones en caso de bifurcaciones, lesiones largas o vasos delgados. El último factor puede ser que el número de stents usados fue mayor en el grupo de bivalirudina (1.8 stent/sujeto) en

comparación con el grupo heparina (1.3 stents/sujeto) siendo más frecuente el uso de stents medicados en este último grupo.

En relación al sangrado, se definió un hematoma en zona de punción como la presencia de hematoma clínico en zona de abordaje con variación de hemoglobina mayor de 3 gr/dl, en el caso de nuestro estudio no se encontró ningún caso que cumpliera estos criterios. Se describieron 4 casos de hematoma inguinal clínico con un descenso de la hemoglobina de 2.9 gr/dl (3 casos) y 1.1 gr/dl (1 caso) para el grupo de heparina viéndose un descenso en promedio de -2.45 gr/dl en promedio para estos casos. Asimismo se encontró un mayor variación de hemoglobina para el grupo heparina -0.6611 gr/dl en comparación con el grupo de bivalirudina -0.5875 gr/dl. Aunque no podemos decir que bajo los criterios de este estudio encontramos diferencias entre ambos grupos, es evidente que existe una tendencia de sangrado para el grupo de heparina, aunque este sea de menor intensidad. Esto es consistente con observaciones realizadas en estudios comparativos similares en los que bivalirudina presenta menor número de eventos de sangrado en general. Para poder estudiar estas diferencias sería necesario ampliar la población en estudio y establecer criterios de sangrado similares a los establecidos en los estudios de Stone y Kastrati, quienes usan los criterios de sangrado TIMI a fin de poder comparar resultados.

Un alto porcentaje de casos con anti-agregación plaquetaria triple (56%) se registra en el grupo de heparina. Al revisar cuántos de estos 4 casos (presencia de hematoma clínico) descritos se presentaron en aquellos pacientes que tomaron anti-agregación triple, encontramos que solo el 20% de estos sufrieron este evento adverso. Adicionalmente, encontramos que el 25% de los casos tomaron anti-agregación

doble, por lo que no podemos establecer relación clara entre la medicación anti-agregante concomitante y la presencia de hematoma en zona de punción.

Una de las variables estudiadas que nos generó gran controversia fue la variación de plaquetas antes y después del procedimiento, en particular en el grupo de heparina. No se reportó ningún caso de plaquetopenia (conteo de plaquetas menor a 150,000 plaq./mm³) pero sí se observó un ligero aumento del conteo de plaquetas en promedio para el grupo de heparina que no se esperaba (+2,556 plaq./mm³), que en el subgrupo donde se describió hematoma inguinal sin variación de hemoglobina mayor a 3gr/dl llegó a ser mayor en promedio (+102,000 plaq/mm³). La variación de plaquetas no ha sido una variable estudiada en los trabajos publicados, por lo que ameritaría estudiar más en profundidad los hallazgos a fin de demostrar una consistencia en los resultados en poblaciones mayores en estudios prospectivos.

11. CONCLUSIONES

1. La bivalirudina es comparable con la heparina en su efecto anticoagulante en el laboratorio de hemodinámica para la implantación stents coronarios, cumpliendo los objetivos de anticoagulación deseados y con perfil de seguridad similares a los observados en el grupo de heparina.
2. En ambos grupos no se observó oclusión del stent implantado a las 24 horas (oclusión aguda).
3. En ambos grupos no se observaron hematomas inguinales con diferencial de hemoglobina mayor a 3 gr/dl, aunque se evidenció hematomas con diferencial de hemoglobina .
4. Se establece un mayor descenso promedio de los niveles de hemoglobina post-angioplastia para el grupo de heparina en comparación con el grupo de bivalirudina (-0.6611 vs -0.5875 gr/dl).
5. La presencia de muerte cardiaca, re-infarto y/o necesidad de revascularización fue mayor para el grupo de heparina en seguimiento a 6 meses (22.2 % vs 8.3%).

12. RECOMENDACIONES

1. El uso de bivalirudina como anticoagulante en remplazo de la heparina por mostrar perfiles de seguridad similares a los presentados por el control.
2. Un menor descenso de los niveles medios de hemoglobina probablemente se asocia a menor sangrado asociado al procedimiento, por lo que es importante tomar en consideración este parámetro al momento de decidir la terapia anticoagulante a usar.
3. Ampliar estudios para definir las tendencias de comportamiento de los niveles de plaquetas asociado al uso de bivalirudina
4. Ampliar estudios para determinar la presencia o no de oclusión aguda en poblaciones mayores.
5. Realizar estudio fármaco-económico: análisis costo-beneficio como parte integral de la evaluación a la hora de definir la terapia anticoagulante a utilizar en el laboratorio de hemodinámica.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction — 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106: 1893-900.
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40. [Errata, *Eur Heart J* 2003;24:485, 1174-5.]
4. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61– 68.
5. Ragosta M, Karve M, Brezynski D, et al. Effectiveness of heparin in preventing thrombin generation and thrombin activity in patients undergoing coronary intervention. *Am Heart J.* 1999;137:250 –257.

6. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-23.
7. Segev A, Strauss BH, Tan M, et al. Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J* 2005;150:690-4.
8. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-62.
9. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Topol E, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention. Aggregate results from six randomized, control trials. *Circulation* 2001; 103: 961-966.
10. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809-17.
11. Warkentin TE, Levine MN, Kelton JG, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
12. Guia de procedimientos para angioplastia del CEMENA.
13. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute

- myocardial infarction: ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 1998;98:734–741.
14. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty: the EPIC Investigation. *N Engl J Med*. 1994;330:956–961.
 15. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 1997;336:1689–1696.
 16. Broze GJ Jr: Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of the coagulation. *Annu Rev Med* 1995; 46: 103-112.
 17. Mosesson MW: Fibrinogen and fibrin polymerization: Appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 257-267.
 18. Mosesson MW: Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 169-174.
 19. Esmon CT: Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993; 70: 29-35.
 20. Broze GJ Jr: Tissue factor pathway of coagulation. In Loscalzo Schafer (eds): *Thrombosis and hemorrhage*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 77-104.
 21. Tulinsky A. Molecular interactions of thrombin. *Semin Thromb Hemost* 1996;22: 117-24.

22. Liaw PCY, Becker DL, Stafford AR, Fredenburgh JC, Weitz JI. Molecular basis for the susceptibility of fibrin-bound thrombin to inactivation by heparin cofactor II in the presence of dermatan sulfate but not heparin. *J Biol Chem* 001;276:20959-65.
23. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990;86:385-91.
24. Weitz JI, Leslie B, Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. *Circulation* 1998;97:544-52.
25. Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol* 2000;12:Suppl F:27F-32F.
26. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028-40.
27. Rydel TJ, Ravichandran KG, Tulinsky A, et al. The structure of a complex of recombinant hirudin and human α -thrombin. *Science* 1990;249:277-80.
28. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Fenton JW II. Design and characterization of Hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry* 1990;29:7095-101.

29. Parry MA, Maraganore JM, Stone SR. Kinetic mechanism for the interaction of Hirulog with thrombin. *Biochemistry* 1994;33: 14807-14.
30. Banner DW, Hadvary P. Inhibitor binding to thrombin: x-ray crystallographic studies. *Adv Exp Med Biol* 1993;340:27-33.
31. Hauptmann J, Sturzebecher J. Synthetic inhibitors of thrombin and factor Xa: from bench to bedside. *Thromb Res* 1999;93:203-41.
32. Berry CN, Girardot C, Lecoffre C, Lunven C. Effects of the synthetic thrombin inhibitor argatroban on fibrin- or clotincorporated thrombin: comparison with heparin and recombinant hirudin. *Thromb Haemost* 1994;72:381-6.
33. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109:Suppl 1:S9-S15.
34. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251-6.
35. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:557-64.
36. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose and gender. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:433-9.

37. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, et al. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol* 2003;92:919-23.
38. Clarke RJ, Mayo G, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation* 1991;83:1510-8.
39. Fager G, Cullberg M, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Eriksson UG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, are not influenced by acetylsalicylic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:283-9.
40. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:Suppl 3: 513S-548S.
41. Menon V, Harrington RA, Hochman JS, et al. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126: Suppl 3:549S-575S.
42. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002;359:294-302.
43. White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.

44. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63. [Erratum, *JAMA* 2003;289:1638.]
45. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696-703. [Erratum, *JAMA* 2006;296:46.]
46. Saw J, Lincoff AM, DeSmet W, et al. Lack of clopidogrel pretreatment effect on the relative efficacy of bivalirudin with provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared to heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa blockade: a REPLACE-2 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1194-9.
47. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004;148:764-75.
48. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Lincoff AM, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2006; 355: 2203-16.
49. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial

- infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97. [Erratum, *N Engl J Med* 1998;339:415.]
50. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloonangioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352:87-92.
51. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44. [Erratum, *Lancet* 2001; 357:1370.]
52. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292:45-54.
53. Adnan Kastrati, M.D., Franz-Josef Neumann, M.D., Julinda Mehilli, M.D. et al. for the ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 359:768-776.
54. John A. Bittl M.D. et al. for the HIRULOG Angioplasty Study Investigators. Treatment with bivalirudina (HIRULOG) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med* 1995;333:764-9.

55. Patrick W. Serruys, M.D., Jaao W. Dickers, M.D., PhD et al. for the Helvetica Investigators. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of reestenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1995; 333:757-63.
56. David F. Kong, Eric J. Topol, A. Bittl et al. Clinical Outcome of bivalirudina for ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 100:2049-53.
57. Popma JJ, Collier BS, Ohman EM, Bittl JA, Weitz J, Kuntz ER, Leon MB. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest*. 1995;108(suppl):486S–501S.
58. Kong DF, Califf RM. Post-procedure heparin: boon or burden? *Am Heart J*. 1998;136:183–185.
59. Handin RI, Loscalzo J. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*, 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1992:1781.
60. Bovill EG, Tracy RP, Knatterud GL, Stone PH, Nasmith J, Gore JM, Thompson BW, Tofler GH, Kleiman NS, Cannon C, Braunwald E. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue plasminogen activator, heparin, and aspirin for unstable angina (Thrombolysis in Myocardial Ischemia, phase IIIB trial). *Am J Cardiol*. 1997;79:391–396.
61. Greg W. Stone et al. for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-30.

14. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:

Ficha de recolección de datos

DATOS GENERALES:

Fecha:

Nombre:

Edad:

Sexo:

CIP:

F. Nacimiento:

Ocupación:

Estado civil:

Dirección:

Teléfono:

Fecha de Ingreso:

Fecha de alta:

Estancia hospitalaria:

FACTORES DE RIESGO CORONARIO :

Edad : ____ años

Género : () Masculino () Femenino

HTA : () Si () No

Diabetes Mellitus : () Si () No

Tabaquismo : () Si () No

Dislipidemia : () Si () No

CUADRO CLÍNICO:

Angina Estable ()

Síndrome Coronario Agudo ()

() **Angina Inestable**

() **Infarto ST Elevado**

() **Infarto ST No Elevado**

() **Otros:** _____

PROCEDIMIENTO:

Fecha:

Nº de estudio:

Diagnostico de ingreso:

Procedimiento:

RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO:

Numero de arterias lesionadas:

1

2

3

+3

Stents

BMS

DES

BMS/DES

Eventos Adversos de Especial Interés	SI	NO
Oclusión Aguda		
Hematoma en zona de punción		

Seguimiento de Seguridad	7 días	30 días	6 meses
Re- infarto			
Re-vascularización de vaso tratado			
Muerte Cardiaca			