

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume 72

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 2002

Artículo:

Disminución de hemorragias totales con dosis reducidas de enoxaparina en angina inestable de alto riesgo. Estudio ENHNFAI. (ENoxaparina vs Heparina No Fraccionada en Angina Inestable). Informe preliminar.

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Disminución de hemorragias totales con dosis reducidas de enoxaparina en angina inestable de alto riesgo. Estudio ENHNFAI. (ENoxaparina vs Heparina No Fraccionada en Angina Inestable). Informe preliminar

José Victoria Campos, ** Úrsulo Juárez Herrera,* Martín Rosas Peralta,* Eulo Lupi Herrera,* Héctor González Pacheco,* Carlos Martínez Sánchez,* Eduardo Chuquiure Valenzuela,* Gerardo Vieyra Herrera,* Carlos Cardozo Zepeda,** Carlos Barrera Sánchez,** Jesús Reyes Corona,** Evelyn Cortina de la Rosa,*** Aurora de la Peña Díaz,*** Raúl Izaguirre Ávila,*** Andrés de la Peña Fernández****

Resumen

En este estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, se compararon complicaciones en 2 grupos de tratamiento: Grupo 1, recibió enoxaparina 0.8 mg/kg subcutánea cada 12 horas durante 5 días, y el Grupo 2, HNF intravenosa continua durante 5 días, ajustada para alargar el TTPa de 1.5 a 2.5 veces. Se midieron niveles séricos de anti-Xa a las 4, 12, 24 horas y quinto día de tratamiento, evaluando puntos finales entre grupos, con seguimiento a 30 días. Se realizó análisis univariado y multivariado de las características clínicas, angiográficas y eventos entre grupos, considerando $p < 0.05$. **Resultados:** De un total de 203 pacientes predominó el sexo masculino (80%), se incluyeron 107 pacientes en el grupo 1 y 96 en el grupo 2. No existieron diferencias entre grupos al comparar características clínicas y angiográficas. Se lograron niveles útiles de anti-Xa en todos los pacientes de enoxaparina, con rangos de 0.5 a 0.67 U/mL. Existió un mayor riesgo de hemorragias totales en el grupo 2 (18.7%), comparado con el grupo 1 (5.6%), con un RR de 1.72 (95% CI: 1.29, 2.29) y $p = .003$. Se corroboró un mayor número de (MACE) eventos cardiovasculares mayores en el grupo 2 (33.3%) comparado con el grupo 1 (17.8%) con RR 1.88 (95% CI: 1.14, 3.08) y $p = .011$. **Con-**

Summary

DECREASED TOTAL BLEEDING EVENTS WITH REDUCED DOSES OF ENOXAPARIN VERSUS UNFRACTIONATED HEPARIN IN HIGH RISK UNSTABLE ANGINA

In this prospective, randomized and controlled study, we compare complications in 2 groups of patients: group 1, enoxaparin 0.8 mg/kg, subcutaneous every 12 hours during 5 days, and group 2, intravenous unfractionated heparin during 5 days, by infusion treated to activate partial thromboplastin time 1.5-2 the upper limit of normal. Blood samples were obtained at 4, 12, 24 hours and at day 5 of treatment, to measure anti-Xa levels, and also, evaluated end points at 30 days, between groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed with clinical and angiographic variables between groups, with $p < 0.05$. **Results:** 203 consecutive patients, average age of 60.5 ± 11.2 years, and 80% men, were included. There were no differences in clinical and angiographic characteristics. All patients with enoxaparin had therapeutic levels of anti-Xa, of 0.5 to 0.67 U/mL. There was increasing risk of total bleeding in group 2 (18.7%) than in group 1 (5.6%), with RR = 1.72 (95% CI 1.29, 2.29), $p = .003$. Also, there was 33.3% of MACE in group 2, and only 17.8% in group 1, with RR = 1.88 (CI

* Unidad Coronaria Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" México, D.F.

** Médico Ex-Residente del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

*** Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

**** Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España.

Correspondencia:

Dr. Úrsulo Juárez Herrera. Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.). Tel. 55 73 29 11 Ext. 1158 Fax. 55 73 24 79 E-mail: ujuarez@mail.medinet.net.mx

Recepción: 7 de diciembre de 2001

Aceptado: 24 de mayo de 2002

clusiones: 1) La dosis menor de enoxaparina logra niveles terapéuticos desde las primeras 4 horas de tratamiento. 2) Existe una disminución significativa de las hemorragias totales con la dosis reducida de enoxaparina, conservando su eficacia en el seguimiento de MACE.

95% 1.29, 2.29), $p = .011$. **Conclusions:** 1) Low doses of enoxaparine achieve therapeutic levels, since the first 4 hours of treatment. 2) A significant reduction of total bleeding occurred with the low doses of enoxaparin, with the same efficacy to reduce MACE during follow-up.

(Arch Cardiol Mex 2002; 72:209-219).

Palabras clave: Enoxaparina. Angina inestable. Hemorragias totales.

Key words: Enoxaparine. Unstable angina. Total bleeding.

Introducción

La angina inestable es causa frecuente de hospitalización por enfermedad cardiaca en el mundo occidental, con una incidencia anual de más de un millón de hospitalizaciones en los Estados Unidos¹ y una estancia hospitalaria variable entre 4 y 14 días.^{2,3}

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

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

Numerosos estudios, han identificado los factores clínicos y marcadores bioquímicos, de riesgo de muerte o infarto. Los dos más importantes son angina en reposo con cambios dinámicos del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso, y la elevación en la concentración de troponinas cardíacas en 36% de los pacientes, como marcador de grados variables de necrosis miocárdica.^{8,10,11} En los pacientes con criterios de alto riesgo, en especial con angina en reposo, se han identificado una mayor incidencia de lesiones complejas y trombosis intracoronaria,⁸ por lo cual representan un grupo de enfermos que se benefician del tratamiento anti-trombótico máximo y, probablemente de una estrategia de manejo invasiva precoz.^{9,12}

El beneficio del tratamiento con aspirina y heparina no fraccionada (HNF), ha demostrado dis-

minuir la mortalidad y la progresión a infarto del miocardio, en un 33%, en los pacientes con angina inestable que reciben estos medicamentos dentro de las primeras 48 horas de iniciados los síntomas.^{5,13} Sin embargo, la HNF tiene varias limitaciones: amplia variación de su efecto anticoagulante, unión a proteínas del plasma, células endoteliales, e inactivación por el factor 4 plaquetario. Esto disminuye la cantidad de heparina que interactúa con la antitrombina, y por lo tanto requiere de vigilancia frecuente del Tiempo de Tromboplastina parcial activado (TTPa) para ajustar su dosificación en un rango útil.¹⁴ Las complicaciones por hemorragias totales en los pacientes que reciben HNF para tratamiento de cardiopatía isquémica se reporta en el 14.2%,¹⁵ y están asociadas, además de su efecto anticoagulante, a su efecto directo en las plaquetas y sobre la permeabilidad vascular, además de la trombocitopenia que ocurre en el 3% de los pacientes.¹⁶ El estrecho rango de riesgo-beneficio con HNF, dio oportunidad al uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como una terapia anticoagulante alternativa ya que no tienen estas desventajas.

La enoxaparina logra el pico de actividad anti-Xa (3-4 horas) y tiene la vida media más larga (12 horas) después de aplicación subcutánea, cuando se compara con otras HBPM como nadroparina y dalteparina.¹⁵

La dosis de enoxaparina aceptada para el tratamiento de síndromes coronarios agudos, es de 1 mg/kg de peso cada 12 horas durante la fase aguda, evaluada en el estudio TIMI 11 A,¹⁷ y se mostró que los niveles séricos útiles de anti-Xa son de (0.5 a < 1.0 U/mL), además se observó que un pequeño aumento de la dosis a 1.25 mg/kg, se incrementaba en forma importante, las complicaciones hemorrágicas, asociadas a niveles de anti-Xa mayores de 1.0 U/mL. Las hemorragias totales con enoxaparina son incluso mayores que con HNF, como lo mostró el estudio ESSENCE.¹⁸

Este estudio evalúa el uso de una nueva dosis reducida de enoxaparina, para disminuir la frecuencia de hemorragias totales. Los objetivos primarios del estudio son: 1. Determinar los niveles séricos de actividad anti-Xa con las dosis reducidas de enoxaparina, en el tratamiento inicial de la angina inestable de alto riesgo. 2. Determinar la tasa de hemorragias totales asociada al uso de heparina no fraccionada intravenosa comparada con la de las dosis reducidas de enoxaparina y en forma secundaria: 1. Evaluar la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (angina recurrente, infarto del miocardio con onda Q, necesidad de revascularización urgente y muerte de causa cardiovascular), en pacientes tratados con dosis menores de enoxaparina, comparada con HNF.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, controlado y con asignación al azar en una muestra de 215 pacientes consecutivos, que ingresaron al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", con el diagnóstico de angina inestable de alto riesgo. El estudio se diseñó para comparar niveles séricos y complicaciones entre 2 grupos de tratamiento con diferente tipo de heparina: El grupo 1, recibió enoxaparina 0.8 mg/kg de peso, vía subcutánea cada 12 horas, durante 5 días. El grupo 2 recibió heparina no fraccionada por vía intravenosa, con bolo inicial de 5,000 u e infusión continua durante 5 días, ajustada para alargar el TTPa de 1.5 a 2.5 veces.

Metodología de laboratorio. A cada paciente se le midieron niveles séricos de anti-Xa en el grupo 1, y de anti-IIa para el grupo 2. Se colectaron muestras de sangre de una vena periférica antes de la administración de cualquier tipo de heparina y 4, 12, y 24 horas, así como al 5º día después de la aplicación de enoxaparina para el grupo 1 y HNF para el grupo 2. Las muestras fueron depositadas en tubos de vidrio recubiertos de silicón, que contienen citrato de sodio al 3.8% en una proporción de 1 parte de anticoagulante y 10 partes de sangre, para lograr una concentración final de citrato de sodio en la muestra de 0.129 Mol. Se practicó tiempo de protrombina, empleando tromboplastina de cerebro de conejo liofilizada (Simplastin, Organon) con un índice internacional de sensibilidad de 1.23, así como tiempo de tromboplastina parcial activa-

do, empleando sílica micronizada como activador (organon). Las muestras fueron procesadas en un coagulómetro foto-óptico (Thrombolyzer, Organon). Los resultados se expresaron en segundos y en cociente de anticoagulación, para lo que se dividió el resultado de cada enfermo entre el resultado de un plasma control empleado cada día. El resto de la muestra fue congelada hasta el momento de la determinación de actividad de anti-Xa.

A los enfermos que recibieron HNF, se les determinó actividad de anti-IIa por método cromogénico, empleando cromógeno S-2222 (Benzeno-Ile-Glu-(γ-OR)-Gli-Arg-p-NA-HCl) (Chromogenix). A los enfermos que recibieron HBPM, se les determinó actividad de anti-Xa empleando un método cromogénico, para lo cual se usó el cromógeno S-2732 (Suc-Ile-Glu-(γ-Piperidil)-Gli-Arg-p-NA) (Chromogenix). Para ello se colocan en una cubeta de polipropileno 9 μL de plasma y 72 μL del factor X activado liofilizado y rehidratado a una concentración conocida; a continuación se agregan 72 μL del cromógeno que actúa como sustrato. La HBPM presente en la muestra en forma de un complejo con antitrombina III, se une al factor Xa que se ha agregado a la muestra. Posteriormente se añade el sustrato, sobre el que actuará el factor Xa que no fue inhibido por la HBPM contenida en la muestra. Al ocurrir la reacción, se libera una cantidad de cromógeno (para-nitro-alanina) que puede ser cuantificada a 405 nm y que es inversamente proporcional a la cantidad de HBPM contenida en la muestra, el resultado se expresa en unidades inhibitorias sobre el factor Xa (U anti-Xa).

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

cardiaca. También se documentó el número de criterios de alto riesgo de cada paciente, el número de arterias coronarias con lesiones significativas y el manejo final recibido.

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

Criterios de inclusión

1. Hombres o mujeres mayores de 20 años de edad.
2. Con angina inestable de alto riesgo (con cualquiera de los siguientes: dolor en reposo ≥ 20 minutos, cambios dinámicos del ST ≥ 1 mm, tercer ruido, congestión pulmonar, insuficiencia mitral nueva o aumentada, angor e hipertensión, troponina I + determinada en tiras de estimación cualitativa).
3. Haber tenido dolor anginoso o su equivalente dentro de las últimas 48 horas previas a su ingreso a la UCC.
4. Evidencia electrocardiográfica de isquemia miocárdica y/o historia de enfermedad coronaria documentada por cualquier forma (medicina nuclear, prueba de esfuerzo positiva y/o angiografía coronaria con lesiones obstructivas significativas)

Criterios de exclusión

1. Trombólisis o infarto agudo del miocardio con onda Q en las últimas 48 horas.
2. Angor de causas secundarias (taquiarritmia, Hb < 11 g, cardiomiopatía, estenosis aórtica severa).
3. Angioplastía coronaria en los 6 meses previos o cirugía mayor en el último mes (incluyendo cirugía de revascularización coronaria).

4. Electrocardiograma no diagnóstico que impida valorar cambios del ST (Bloqueo de rama izquierda, pre-excitación y ritmo de marcapasos).
5. Tratamiento con acenocumarina o heparina en los 7 días previos.
6. Contraindicación para anticoagulación (evento vascular cerebral hemorrágico o ulcerapéptica activa ≤ 3 meses, plaquetas < 150 mil, hipertensión arterial sistémica descontrolada $> 180/110$ mmHg).
7. Insuficiencia renal ($\text{CrS} > 2.5$ mgs %) o insuficiencia hepática ($\text{TP} > 1.3$).
8. Endocarditis bacteriana aguda.
9. Sospecha de disección aórtica o pericarditis aguda.
10. Pacientes que participen con otro fármaco experimental en los 30 días previos.

Definiciones

Angina inestable: Dolor torácico de reciente inicio, con duración mayor de 10 minutos, que ocurre en reposo o al realizar mínimos esfuerzos, y que tiene características sugerentes de isquemia miocárdica aguda. Acompañado de: 1) ECG compatible con el diagnóstico clínico (depresión del segmento ST, inversión de la onda T, mínima elevación del ST o transitoria que no justifique trombolisis) o

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

- Historia de infarto del miocardio antiguo o angina de esfuerzo crónica.
- Medicina nuclear con defectos de perfusión sugestivos de isquemia y/o infarto previo.
- Ergometría positiva para isquemia miocárdica.
- Coronariografía previa con al menos una arteria epicárdica con lesión obstructiva angiográfica $> 50\%$.

Infarto del miocardio sin onda Q: Cuadro clínico de dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica, con duración ≥ 30 minutos, sin elevación del segmento ST persistente (> 20 minutos) ni desarrollo de nuevas ondas Q significativas en el ECG, que además se asocia con incremento significativo de enzimas cardíacas: CK total dos veces mayor que el límite superior normal y/o incremento de la fracción MB de la creatinina cinasa sérica (CK-MB) $> 3\%$ del total de CK.

Angor recurrente: Dolor precordial en reposo ≥ 10 minutos de duración, con cambios ECG del segmento ST y/o onda T, a pesar de apropiada medicación antiisquémica, con frecuencia car-

diaca menor de 100 latidos por minuto y tensión arterial sistólica en límites normales.

Angor refractario: Dolor precordial en reposo ≥ 30 minutos, a pesar de tratamiento antianginoso máximo IV, pero sin criterios ECG de infarto del miocardio con elevación del segmento ST, ni indicación para trombolisis.

Infarto del miocardio con onda Q: cuadro clínico sugerente con súbito desarrollo de nuevas ondas Q significativas, asociado al incremento en los niveles enzimáticos de CK total mayor del doble y/o CK-MB mayor del 3% de CK total.

Revascularización coronaria urgente: ACTP o cirugía de revascularización coronaria requeridas cuando los signos y síntomas fuesen incontrolados, no obstante estar recibiendo tratamiento médico máximo.

Hemorragia mayor: disminución ≥ 2 g de hemoglobina y/o necesidad de transfusión. Incluyendo hemorragia intracraneal, retroperitoneal o intraocular.

Hemorragia menor: epistaxis, equimosis o hematomas > 3 cm, hematuria macroscópica.

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

Resultados

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

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

En cuanto al tratamiento farmacológico que recibían previamente los pacientes, la mayoría tomaba aspirina al momento del ingreso, con cerca del 60% en cada grupo y, tampoco existieron diferencias significativas entre ambos, en el resto de los medicamentos recibidos (*Tabla I*). De los 203 pacientes, se realizó coronariografía en 182 de ellos (89.6%), se encontró predominio de lesión trivascular en más del 35% de pacientes en ambos grupos (*Tabla II*). Existió enfermedad de 1 y 2 vasos en cerca del 20% respectivamente, sin diferencias. Lesión del tronco coronario izquierdo se identificó en el 12% del total de pacientes y la arteria coronaria más frecuentemente afectada fue la descendente anterior en más del 70% de los pacientes en cada grupo de tratamiento. También se identificaron coronarias sin lesiones angiográficamente significativas o sin evidencia de placas inestables en el 10% del total de la muestra, con hallazgos de irregularidades no significativas, ectasia coronaria y flujo lento, en estos pacientes.

Se lograron niveles séricos útiles de anti-Xa en todos los pacientes del grupo de enoxaparina, desde las primeras 4 horas de aplicación, hasta el 5º día de tratamiento, con un rango de $0.50 \pm .24$ a $0.67 \pm .23$ U/mL, con una discreta tendencia a incrementar el nivel de anti-Xa con el paso de los días de tratamiento, pero sin variaciones significativas (*Fig. 1*). Por su parte, los pacientes con HNF, lograron prolongar el TTPa de 60.6 a 74.3 segundos, con niveles séricos de anti-IIa en rangos de 0.40 a 0.45 U/mL (*Fig. 2*). Se observó así una prolongación del TTPa de 2 a 2.5 veces sobre el testigo, en los pacientes con HNF, y en cambio, sólo se prolongó discretamente 1.2 veces en los pacientes con enoxaparina (*Fig. 3*). Las complicaciones hemorrágicas, ocurrieron tanto en un mayor número de hemorragias mayores y menores, en el grupo de HNF, con 18

Tabla I. Características clínicas basales.

	Heparina N = 96	Enoxaparina N = 107	P
Sexo masculino	80 (83%)	84 (78.5%)	NS
Edad \pm DE (años)	60.8 \pm 10.5	60.3 \pm 11.8	NS
> 70 años	19 (19.8%)	21 (19.6%)	NS
Peso (kg)	61.1 \pm 29.2	70.9 \pm 17.5	.005
Diabetes mellitus	43 (44.8%)	41 (38.3%)	NS
IAM Antiguo	62 (64.6%)	63 (58.9%)	NS
Angina de esfuerzo*	20 (20.8%)	33 (30.8%)	NS
HTA	54 (56%)	62 (57.9%)	NS
Hipercolesterolemia	53 (55.2%)	54 (50.5%)	NS
Tabaquismo	33 (34.4%)	49 (45.8%)	NS
ACTP previa	8 (8.3%)	12 (11.2%)	NS
CRVC previa	9 (9.4%)	14 (13.1%)	NS
FE \pm DE	52.6 \pm 10.9	51.3 \pm 9.7	NS
No. de criterios de alto riesgo (mediana)	2 (40.6%)	2 (39.2%)	NS
Angor en reposo	69 (71.9%)	82 (76.6%)	NS
Cambios del ST en el ECG de ingreso	37 (38.5%)	43 (40.2%)	NS
Tpl +	12 (12.5%)	19 (17.8%)	NS
MN con isquemia	31 (41.3%)	41 (43.6%)	NS
IAM sin onda Q	6 (6.3%)	10 (9.3%)	NS
Angor post IAM	23 (24%)	21 (19.6%)	NS
Aspirina previa	52 (54.2%)	57 (61%)	NS
Beta bloqueador	27 (28.1%)	34 (31.8%)	NS
Nitratos	37 (38.5%)	56 (52%)	NS
Calcioantagonistas	13 (34.2%)	25 (23.4%)	NS
IECAS	18 (18.8%)	30 (28%)	NS

ACTP = Angioplastia coronaria previa, CRVC = Cirugía de revascularización coronaria previa, DE = 1 desviación estándar, FE = Fracción de expulsión, HTA = Hipertensión arterial sistémica, IAM = Infarto del miocardio, IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, MN = Estudio de perfusión con medicina nuclear, Tpl = troponina I. * en los últimos 6 meses.

eventos totales (18.7%), comparado con sólo 6 (5.6%) en el grupo de enoxaparina. Lo anterior representó un riesgo relativo (RR) de 1.72 con HNF, con un intervalo de confianza del 95% (95% CI) de 1.29, 2.29 y p = 0.003 (*Tabla III*).

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

Por otra parte, se corroboró un mayor número de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de HNF durante el mes de seguimiento: 32 eventos (33.3%) vs 19 eventos (17.8%) en el grupo de enoxaparina, con un RR de 1.88, con 95% CI de 1.14, 3.08 y p = 0.010 (*Fig. 4*). La complicación clínica más frecuente fue la angina recurrente, que representó más de la mitad de los eventos registrados en cada grupo, con 51 vs 58% respectivamente para los grupos 1 y 2. En la fi-

Tabla II. Hallazgos angiográficos.

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

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

Tabla III. Complicaciones hemorrágicas.

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

RR: Riesgo relativo.

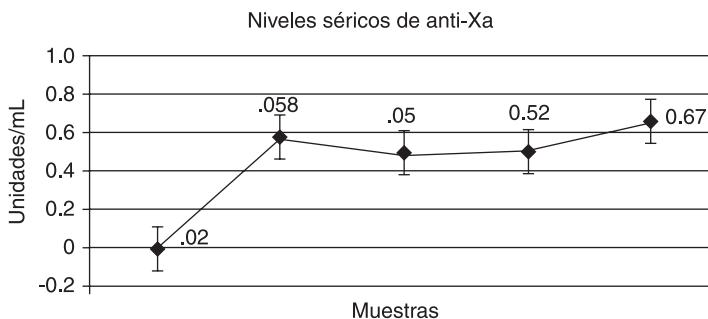


Fig. 1. Grupo de enoxaparina a dosis reducidas. Se muestra cómo desde las 4 horas de iniciada la enoxaparina se alcanzan niveles séricos de anti-Xa, y se mantienen en rango terapéutico hasta el quinto día.

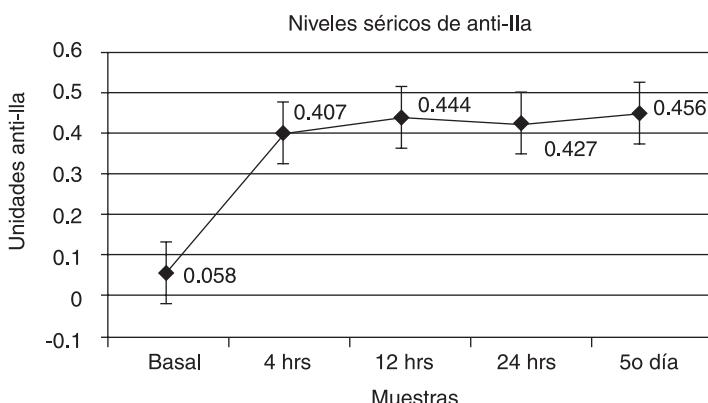


Fig. 2. Pacientes con heparina no fraccionada. Se muestra que a partir de la cuarta hora los niveles de anti-IIa, se encuentran rangos terapéuticos y que se mantienen hasta el quinto día.

gura 5 se muestra la incidencia de la angina recurrente en cada grupo a las 48 horas, y a los 7 y 30 días. Sin embargo, existió una mayor ocurrencia tardía de la angina, después del 7º día hasta el día 30 de seguimiento, en el grupo de HNF, con respecto al grupo de enoxaparina, cuyo mayor porcentaje de eventos se registró en las primeras 48 horas de tratamiento (Fig. 5).

No hubo diferencia en la presentación de infarto del miocardio con onda Q entre grupos (9.6% vs 12.5%), pero si existió un mayor porcentaje de revascularización coronaria de urgencia en el grupo de HNF (28.8%) comparado con el de enoxaparina (20.8%), $p = 0.010$. Por último, la muerte de causa cardiovascular se registró en 5 pacientes del grupo de HNF (9.6%) y en 2 del grupo de enoxaparina (8.3%), sin diferencia estadística entre ambos.

La suma de eventos cardiovasculares mayores, muestra una mayor presentación tardía de los mismos, (después del 7º día), en el grupo de HNF, cuando se compara el momento en el que se registraron. Lo anterior va de acuerdo al efecto benéfico de la enoxaparina, que es aparente a partir de los 8 días, manteniéndose durante el primer mes de seguimiento (Fig. 6). En el análisis multivariado para buscar interacción de factores asociados con la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas, fue consistente el efecto protector de enoxaparina, con un OR de 0.160 con 95% CI (.046, .552) y $p = .004$. Además se identificaron como factores que aumentan el riesgo de sangrado: el incremento de la edad (OR: 1.09) y la realización de angioplastía coronaria (OR: 4.60). No se mostró interacción con el peso, ni con el resto de variables exploradas (Tabla IV).

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

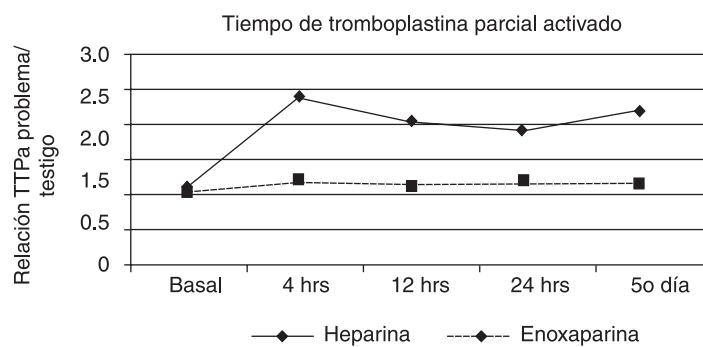


Fig. 3. Alargamiento promedio del TTPa en ambos grupos. Se muestra que en el grupo que recibió HNF el TTPa se mantiene entre 2 y 2.5 y que se mantiene hasta el quinto día, mientras que el que recibió enoxaparina lo incrementan ligeramente.

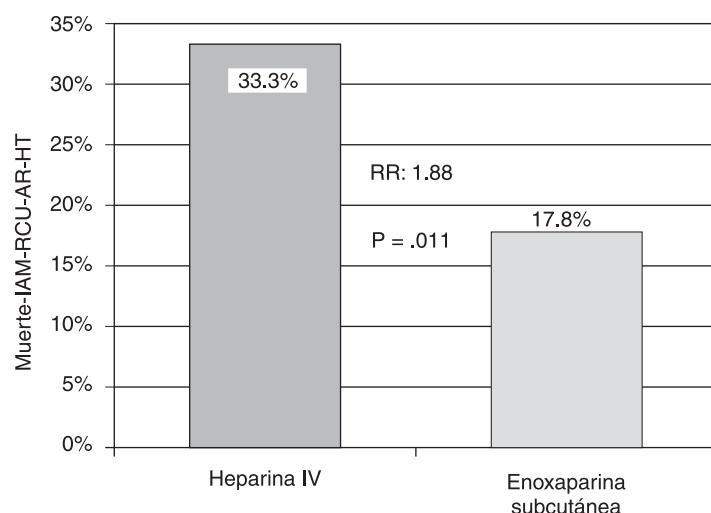


Fig. 4. Eventos cardiovasculares mayores.
IAM= Infarto, RCU= Revascularización coronaria urgente AR= Angor refractario, HT= Hemorragias totales.

En cuanto al tratamiento definitivo que recibieron los pacientes, no existió diferencia entre los dos grupos, y el 31% del total de la muestra, recibió angioplastía coronaria, el 26% requirió cirugía de revascularización coronaria y un 43% sólo fue candidato a tratamiento médico, durante todo su seguimiento. Así, la tasa de revascularización total en los 203 pacientes incluidos en el estudio, fue del 57% (*Fig. 7*).

Discusión

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

También mostramos, que evaluando en forma controlada el nivel sérico de anti-Xa con esta dosis reducida, se mantienen los rangos útiles de acción de la enoxaparina (0.5 a 0.6 U/mL) en todos los pacientes, desde las primeras 4 horas de aplicación subcutánea, hasta el quinto día de tratamiento, sin variaciones en las muestras seriadas. Además no se prolonga el TTPa (1.2 veces en promedio), por lo cual, no requiere de monitorización de laboratorio.

En el grupo que recibió HNF intravenosa, el TTPa se prolongó de 60.6 a 74.3 segundos, sobre el testigo, con niveles séricos de anti-IIa de 0.4 U/mL en promedio, asegurando un nivel de anticoagulación efectivo para el tratamiento de angina inestable, pero a la vez seguro para no exceder el riesgo esperado de

Tabla IV. Análisis multivariado.

Asociadas a complicaciones hemorrágicas			
Variable	OR	95% CI	P
Enoxaparina	0.160	(0.046, .552)	.004
Edad	1.09	(1.02, 1.68)	.004
Angioplastía	1.52	(1.29, 16.4)	.019
OR: Odds Ratio			
Asociadas a eventos cardiovasculares mayores			
Variables	OR	95% CI	P
Enoxaparina	0.367	(0.140, 0.961)	.041
No. de vasos	1.72	(1.05, 2.83)	.031
OR: Odds Ratio			

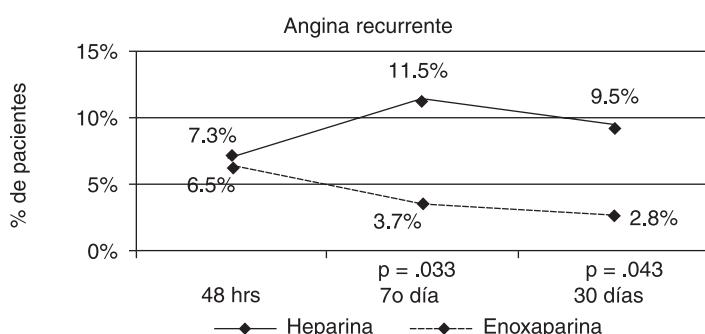


Fig. 5. Angina recurrente durante el seguimiento.

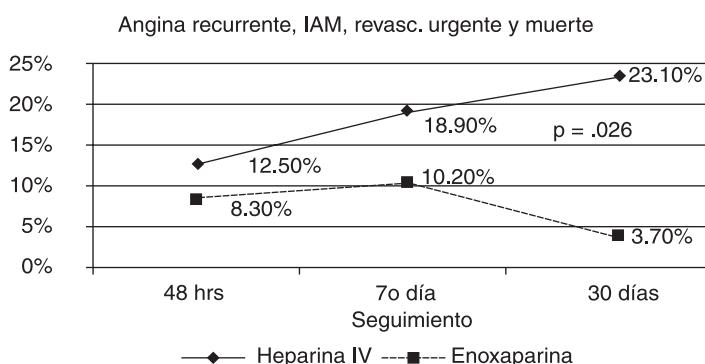


Fig. 6. Eventos cardiovasculares totales durante el seguimiento.

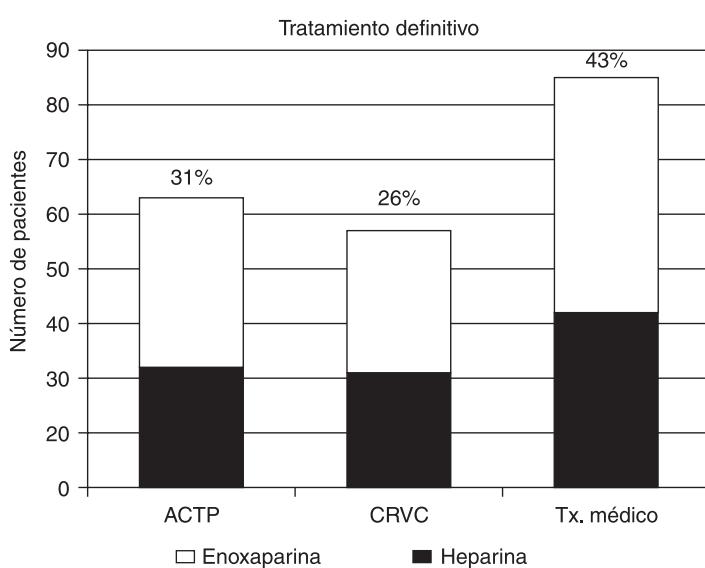


Fig. 7. Tratamiento definitivo.

hemorragias, objetivo que se logró en nuestro estudio.

La población seleccionada de pacientes con angina inestable tenía al menos, 2 criterios de alto

riesgo, en cada uno de los grupos, lo cual es evidente, cuando se observa que más del 70% del total de la muestra tuvo angina en reposo, con cambios dinámicos del ST en el 40% y con enfermedad coronaria extensa, demostrada por angiografía, que reportó enfermedad trivascular en más del 35% de pacientes de cada grupo.

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

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

Si bien la enoxaparina había probado una eficacia superior a la HNF para reducir las complicaciones cardiovasculares mayores, con reducción aproximada del 20%, en ensayos clínicos multicéntricos; también era evidente el incremento en el riesgo de sangrados totales, que alcanzaban el 18.4% en el estudio ESSENCE¹⁸ y el 10.6% en el estudio TIMI 11B,¹⁹ lo cual representaba un incremento relativo mayor del 23%, y que ocurría principalmente a expensas de hemorragias menores. Sin embargo, éstas son de mayor importancia cuando los pacientes son sometidos a instrumentación vascular e intervención coronaria,¹⁵ lo que es muy frecuente en el subgrupo con criterios de alto riesgo, y que va de acuerdo con la alta tasa de revascularización del 57% en los pacientes de nuestro estudio.

Además se había demostrado que incrementos pequeños en la dosificación (1.25 mg/kg) oca-

sionaban un riesgo inaceptable de hemorragias¹⁷ y que una estrategia con tratamiento prolongado, de HBPM, tanto a dosis muy bajas (0.6 mg/kg)¹⁹ como a dosis completas, provocaba un incremento al doble del riesgo de sangrados.^{19,20} Debido a esto, usamos la vigilancia controlada de niveles séricos de anti-Xa que nos demostrarán la acción requerida del fármaco y, además el seguimiento de complicaciones cardiovasculares mayores a mediano plazo, que nos permitieran corroborar la eficacia probada de la enoxaparina sobre la HNF, con las dosis menores que usamos. El 18.7% de complicaciones hemorrágicas totales, que se encontró en nuestro estudio, es cercano al 14.2% que se publicó en el estudio ESENCE,¹⁷ donde también correspondió principalmente a hemorragias menores. En dicho estudio se realizaron objeciones en cuanto a un nivel inadecuado de anticoagulación con los pacientes recibiendo HNF, lo cual no ocurrió en nuestro estudio, que controló el nivel sérico de anti-IIa y el rango útil de prolongación del TTPa, para una dosificación óptima de la HNF. También, la alta tasa de revascularización e instrumentación vascular de nuestros pacientes, pudiera explicarse esta cifra de sangrados discretamente mayor a la reportada.

De manera que la HNF representó en nuestros pacientes, un riesgo relativo 1.72 veces mayor de sangrados, cuando se compara con las dosis reducidas de enoxaparina, que establece una diferencia significativa entre ambos tipos de heparina y que en el análisis multivariado de factores asociados a dicho desenlace, sólo la edad avanzada y la realización de angioplastía coronaria, demostraron incrementar el riesgo de sangrados en 1.09 y 4.6 veces, respectivamente. Tales situaciones se encontraron equilibradas en ambas poblaciones de tratamiento de nuestro estudio, con las altas tasas de revascularización en más de la mitad de pacientes de cada grupo.

En el seguimiento de eventos cardiovasculares mayores, se muestra una frecuencia similar de los mismos en las primeras 48 horas, pero a partir del 7º día, existe una mayor frecuencia de eventos totales, en el grupo de HNF, lo cual persiste hasta el día 30 de seguimiento. Esta mayor ocurrencia tardía de eventos cardiovasculares con HNF, va de acuerdo con lo probado en otros estudios, en los que el efecto beneficioso de enoxaparina se hace evidente a partir del 8º día, conservando la diferencia en el primer mes de seguimiento.^{18,19}

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

Aunque la mayoría de pacientes, requirió de revascularización coronaria, ya fuera intervencionista o quirúrgica; un 43% del total de pacientes, no tuvieron indicación de revascularización, por lo cual el tratamiento médico inicial constituyó su principal manejo para el control de eventos cardiovasculares mayores, lo cual pone de manifiesto la importancia del mismo para el pronóstico a mediano plazo de estos enfermos. Si bien la recurrencia de la angina fue la complicación clínica más frecuente, con 51% en el grupo tratado con enoxaparina y 58% en grupo de HNF; significa también que el tratamiento médico con cualquier tipo de heparina y sin la inclusión de nuevos y onerosos antiagregantes plaquetarios como son los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa logró evitarla en promedio en el 45% de ambos grupos, a pesar de las limitaciones de este estudio; esta cifra no se había señalado previamente en nuestro medio.

Por último, al demostrar la disminución de complicaciones hemorrágicas y mantener la eficacia probada de la enoxaparina, tanto en dosis habituales, como en nuestros resultados aún con menor dosis, se sugiere que esta estrategia pueda ser la indicada ante la necesidad hoy día de combinaciones terapéuticas con inhibidores IIb/IIIa y de un manejo invasivo precoz, que constituyen el manejo necesario en el paciente con angina inestable de alto riesgo, a la luz de las recientes publicaciones.²¹ Las dosis reducidas de enoxaparina tienen además la conveniencia de una fácil aplicación y de no requerir monitorización rutinaria de laboratorio.

En conclusión la originalidad y utilidad de este trabajo está representada en que por vez primera se demuestra en una población mexicana de enfermos con angina inestable de alto riesgo. La enoxaparina no requiere de monitorización, la nueva dosis usada de .8 U/kg vía subcutánea cada 12 horas es efectiva en lograr un nivel de anticoagulación terapéutico documentado a través de la determinación de los niveles de anti-Xa desde las primeras 4 horas de su aplicación, sin sacrificar la eficacia y con la ventaja primordial de demostrar una reducción de las complicaciones hemorrágicas totales con esta menor dosis.

Referencias

1. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, CALIFF RM, CHEITLIN MD: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. Circulation 2000; 102: 1193-1209.
2. SCIRICA BM, MOLITERNO DJ, EVERY NR, ANDERSON HV, AGUIRRE FV: Racial differences in the management of unstable angina: results from the multicenter GUARANTEE registry. Am Heart J 1999; 138: 1065-1072.
3. FOX KA, KOKKINOS DJ, DECKERS J, KEIL U, MAGGIONI A: The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2000; 21: 1440-1449.
4. FUSTER VBL, BADIMON JJ, CHESEBRO JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 242-50, 310-18.
5. THÉROUX P, OUIMENT H, McCANS J: Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 1988; 319: 1105-1111.
6. BRAUNWALD E: Unstable angina: a classification. Circulation 1989; 80: 410-414.
7. BRAUNWALD E, JONES RH, MARK DB: Diagnosing and managing unstable angina. Agency for health care policy and research. Circulation 1994; 90: 613-22.
8. BRAUNWALD E, CALIFF RM, CANNON CP, FOX KA, FUSTER V, GIBLER B, ET AL: Redefining medical treatment in the management of unstable angina. Am J Med 2000; 108: 41-53.
9. ANTMAN EM, FOX KM: Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. Am Heart J 2000; 139: 461-475.
10. MAYNARD SJ, SCOTT GO, RIDDELL JW, ADGEY AJ: Management of acute coronary syndromes. Br Med J 2000; 321: 220-223.
11. ELLIOT EM: Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in the patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 334: 1342-49.
12. Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-15.
13. OLER A, WHOOLEY MA, OLER J, GRADY D: Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. JAMA 1996; 276: 811-15.
14. HIRSH J, BATES SM: The emerging role of low molecular-weight heparin in cardiovascular medicine. Progr Cardiovasc Dis 2000; 42: 235-46.
15. KAUL S, SHAH PK: Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin review article. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1699-712.
16. ARMSTRONG PW: Heparin in acute coronary disease—Requiem for a heavy weight. N Engl J Med 1997; 337: 492-94.
17. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11a trial investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1474-82.
18. COHEN M, DEMERS CH, GURFINKEL EP, TURPIE AG: A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. (ESSENCE). N Engl J Med 1997; 337: 447-52.
19. ANTMAN EM, McCABE CH, GURFINKEL EP: Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B Trial. Circulation 1999; 100: 1593-601.
20. Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease investigators: Long-term low molecular mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. Lancet 1999; 354: 701-7.
21. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA: Comparison of early invasive and conservative strategies implement with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-Tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 187-197.

