



Efectos agudos y resultados a largo plazo del empleo de enoxaparina en pacientes con angina inestable

Eugenio Ruesga Z,* José A Palomo V,* Joel Estrada G,* José A Magaña,* Efraín Waisser R,* Alberto Ortega,* Ricardo Jáuregui A*

RESUMEN

La terapia con heparina en los síndromes isquémicos agudos ha demostrado su efectividad al disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular. Dentro de los fármacos antitrombóticos está la enoxaparina, un nuevo anticoagulante que pertenece a las heparinas de bajo peso molecular con un mecanismo de acción parcialmente diferente. En este estudio se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico de angina de pecho inestable en sus diferentes variedades, todos ellos con angina de alto riesgo, 24 fueron tratados con heparina no fraccionada utilizando 1,000 UI/IV/hr durante siete días, ajustando dosis de acuerdo a TPT (grupo A) y 24 con enoxaparina a razón de 40 mg cada 12 hrs por vía subcutánea también durante siete días (grupo B). No hubo diferencia significativa en los antecedentes cardiovasculares entre ambos grupos. Todos recibieron ácido acetilsalicílico 150 mg/día.

Se realizó gammagrama cardíaco con talio en reposo al ingreso y al séptimo día. La magnitud de la isquemia se cuantificó como ligera, moderada e importante. No hubo diferencia significativa en el manejo intervencionista entre ambos grupos, ni en los pacientes estudiados con angiografía coronaria tempranamente. Todos tenían isquemia en el gammagrama inicial. El grupo de isquemia ligera se formó por cuatro pacientes del grupo A y cuatro del grupo B. En el gammagrama tardío, dos pacientes mejoraron del grupo A y tres del grupo B ($p < 0.01$). El grupo de isquemia moderada, cinco de quince mejoraron en el grupo A y siete de catorce en el grupo B ($p < 0.01$). En el grupo de isquemia severa, tres de cinco mejoraron en el grupo A y cinco de seis en el grupo B ($p < 0.01$). Se observó trombocitopenia discreta en un paciente del grupo A y ninguno del grupo B, epistaxis en cuatro del grupo A y ninguno del B ($p < 0.05$). Se observó además gingivorragia en un paciente del grupo A y ninguno del grupo B. Realizamos un seguimiento a un año de estos 48 pacientes analizando clase funcional, presencia de nuevo cuadro de angina de pecho, infarto del miocardio o muerte súbita, necesidad de hospitalización, revascularización y sobrevida y encontramos con relación a su clase funcional que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. El número de nuevos cuadros de angina de pecho en el grupo A fue de 9 pacientes/año mientras que en el grupo B fue de 5 ($p < 0.01$). La frecuencia de hospitalización fue de 6 pacientes/año en el grupo A y de 3 pacientes en el grupo B ($p < 0.05$). La necesidad de cirugía de revascularización miocárdica no mostró diferencia entre ambos grupos. La sobrevida fue similar en ambos grupos (21 del grupo A y 23 del grupo B) ($p: NS$) teniendo como causa de fallecimiento un caso de muerte súbita en ambos grupos y dos de infarto del miocardio en el grupo con heparina convencional. Estos resultados sugieren que este tratamiento antitrombótico y anti-coagulante es útil en la cardiopatía isquémica aguda.

Palabras clave: Enoxaparina, angor pectoris inestable, cardiopatía isquémica.

ABSTRACT

The use of conventional heparin has been accepted in treatment of ischemic heart disease, it has demonstrated decrease cardiovascular morbid-mortality. The enoxaparine is a new low molecular weight heparin with mechanism of action discretely different as conventional heparin. In this trial we compared 48 patients with diagnosis of unstable angor pectoris and high risk, 24 were treated with conventional heparin 1,000 IU/IV/hr during seven days adjusting TPT (group A) and 24 with enoxaparine 40 mg/12 hrs/subcutaneous during seven days (group B). The cardiovascular risk factors were similar in both groups. All patients received aspirin 150 mg/day. We practiced cardiac scintigraphy on day 1 and day 7 an the ischemic tissue was measured as mild, moderate and severe.

There was not difference in cardiac angiographies or interventional procedures in both groups.

All patients showed ischemic areas in initial scintigraphy. The analysis of patients with mild ischemic tissue was formed by four patients in group A and four in group B. At seven days, the scintigraphy showed two patients in group A and three in group B with better myocardial perfusion ($p < 0.01$). The analysis of patients with moderate ischemic tissue showed that five of fifteen patients in group A were better and seven of fourteen patients in group B were also better ($p < 0.01$). The group of patients with severe ischemia showed that three of five patients in group A and five of six patients in group B presented a reduction in ischemic tissue valorated with cardiac scintigraphy ($p < 0.01$).

We found discrete thrombocytopenia in one patient in group A and none in group B. We studied these 48 patients one year and analyzed functional class, acute coronary events, hospitalizations, coronary artery bypass surgery and mortality. There was not difference in functional class and coronary surgery by bypass surgery. The acute coronary events in group A was 9 patients/year and 5 patients/year in group B ($p < 0.01$). The mortality was similar in both groups (3 in group A and 1 in group B). These results suggest this alternate anticoagulant treatment is useful in acute ischemic heart disease.

Key words: Enoxaparine, unstable angina, ischemic heart disease.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica constituye una de las principales causas de muerte en población adulta de los países occidentales.¹ En México se informó que las principales causas de mortalidad en 1998 fueron: las enfermedades del corazón, seguidas por tumores malignos, accidentes, diabetes mellitus y enfermedad cerebrovascular. Se presentaron 65,603 defunciones por enfermedades del corazón con una tasa de 70.4 por 100,000 habitantes, 40,285 por cardiopatía isquémica (tasa de 43.2). De éstos, 32,746 fueron por infarto agudo del miocardio (tasa del 35.1) y 7,539 por angina de pecho (tasa del 8.1).²

Por otro lado, el empleo de la terapia anticoagulante en los síndromes coronarios agudos puede ser fundamentado en cuatro aspectos: a) La oclusión coronaaria responsable de la angina inestable o del infarto agudo del miocardio frecuentemente se relaciona a la existencia de trombo intraluminal^{1,3} asociado a fisura o ruptura de la placa de ateroma lo que desencadena la cascada de factores que resultan en la facilitación y desarrollo del trombo intravascular con la eventual oclusión del vaso.^{4,5} b) La utilidad de los trombolíticos que permite la lisis de fibrina pero que a su vez tiene efectos procoagulantes y no participar en el trombo plaquetario; de ahí la utilidad de la terapia antitrombótica.⁶ c) En los pacientes con infarto del miocardio su empleo previene la formación de trombos murales lo que reduce el riesgo de embolismo sistémico⁷ y d) Estos fármacos disminuyen el riesgo de trombosis venosa y de embolia pulmonar.^{5,8}

Hasta el momento las evidencias derivadas de estudios multicéntricos controlados ha demostrado la eficacia de la heparina sódica como coadyuvante en el manejo de pacientes con infarto del miocardio,^{1,5,9,10} angina inestable o después de la realización de estudios o procedimientos intravasculares.⁴ No obstante dicho fármaco no se encuentra exento de efectos adversos destacando: riesgo de sangrado, trombocitopenia, resistencia farmacológica, alergia, efecto "rebote" al momento de suspenderla y pueden alterar el perfil lipídico en pacientes con infarto del miocardio.^{4,10-15}

Un nuevo tipo de anticoagulante es la enoxaparina, (clexane) que se produce por despolimerización enzimática de la heparina estándar en fragmentos polisacáridos con un peso molecular de 3.8 kDa,^{16,17} muestra una diferencia marcada en su perfil farmacocinético y mecanismo de acción anticoagulante.¹⁸ Tiene mayor biodisponibilidad después de la inyección subcutánea que la convencional, que explica una respuesta anticoagulante más predecible, disminuyendo la necesidad de control de laboratorio.¹⁹

Estas diferencias pueden explicarse por la baja capacidad para unirse a las proteínas plasmáticas tales como la glicoproteína rica en histidina, la vitronectina, la fibrinonectina, el factor de Von Willebrand.¹⁸ La heparina no fraccionada se elimina en dos fases, una rápida y saturable relacionada a la unión proteica y una más lenta que corresponde a la depuración renal, mientras que la enoxaparina se elimina casi en su totalidad por ésta última.

El objetivo del presente trabajo es comparar el efecto de la enoxaparina con la heparina no fraccionada con relación a su seguridad, eficacia y a la isquemia miocárdica en pacientes hospitalizados con angina de pecho inestable y su seguimiento a un año, así como determinar si existe modificación en eventos isquémicos coronarios agudos o tromboembólicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 48 pacientes con diagnóstico de angina inestable. Fueron incluidos aquellos con angina de reciente inicio, de patrón cambiante y posinfarto siendo todas de alto riesgo según la clasificación de Braunwald,¹⁹ ya que los 48 pacientes mostraron dolor prolongado por más de 20 minutos en reposo, 40 se les demostró cambios electrocardiográficos por desnivel mayor de 1 mm en derivaciones contiguas, 25 de ellos cursaron con hipotensión y ocho cursaron con edema pulmonar relacionado a la isquemia, atendidos en el Servicio de Hospitalización Adultos del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que presentaron datos objetivos de isquemia miocárdica mediante demostración cualitativa y cuantitativa con gammagrama con talio-201/reposo-reposo a su ingreso y previa autorización. Fueron excluidos; los individuos mayores de 75 años con electrocardiograma basal y alteraciones de la conducción intraventricular, infarto del miocardio en evolución o que cursaran con evento vascular cerebral de origen hemorrágico, hipertensión arterial sistémica descompensada, enfermedad sistémica grave o bien antecedente de alergia a la heparina.

Fueron divididos en forma aleatoria en dos grupos iguales (A y B): el primero (A) recibió medicación antiisquémica más heparina no fraccionada a razón de 1000 UI/h o manteniendo valor de tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 2:1 con relación al normal.

El segundo (B) recibió fármacos antiisquémicos junto con enoxaparina a dosis de 40 mg cada 12 h. por vía subcutánea. El manejo con heparina no fraccionada o enoxaparina se llevó por siete días a partir del ingreso. Una vez captados los pacientes de ambos

grupos fueron examinados en forma integral, incluyendo toma de electrocardiograma (ECG) de superficie de 12 derivaciones, biometría hemática completa, tiempo parcial de tromboplastina (TPT), tiempo de protrombina (TP) y enzimas cardíacas. Los tiempos de coagulación fueron monitorizados diariamente los primeros siete días, la biometría hemática cada tres días. Todos fueron sometidos a gammagrama cardíaco con talio 201/SPECT reposo-reposo empleando una gammacámara Cardial Elscint del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital. A los siete días después se repitió dicho estudio en búsqueda de isquemia miocárdica, y de no haber contraindicación se suspendió la anticoagulación. Fueron egresados a la consulta externa siendo atendidos al mes, a los tres, seis y doce meses posteriores. Los pacientes que requirieron estudio hemodinámico o procedimientos de cardiología intervencionista, se les administró al momento de canular la arteria coronaria, 10,000 UI de heparina no fraccionada en una única dosis, sin modificar el tratamiento con enoxaparina. Se retiraron introductores arteriales 3 h. después de haber finalizado el procedimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño de la muestra lo realizamos con alfa de 0.5 y poder de 0.85. La evaluación de las variables y sus diferencias fueron comparadas por

análisis de multivarianza. Se utilizó la prueba exacta de Fisher y para las variables numéricas se empleó chi cuadrada. Consideramos como significancia estadística cuando la p fue menor a 0.05.

RESULTADOS

Las características generales de la población estudiada se presentan en el cuadro I sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos. Todos los pacientes sobrevivientes fueron estudiados durante un año. No se excluyó ninguno. Del grupo A se realizó cateterismo cardíaco diagnóstico a cinco de 10 pacientes con angina inestable de reciente inicio, y de éstos, a tres se les colocó férula endovascular siendo en todos ellos en la arteria descendente anterior izquierda en su tercio medio. Los pacientes de este mismo grupo pero con angina inestable de patrón cambiante fueron 12, y a uno de ellos se le practicó angiografía coronaria diagnóstica, encontrando lesiones difusas y con malos lechos distales, por lo que se decidió continuar con manejo médico exclusivamente.

Del grupo B a 12 pacientes con angina inestable de reciente inicio, se les practicó angiografía coronaria a seis pacientes y a tres se les colocó férula endovascular siendo en todos ellos la lesión en el tercio medio de la arteria descendente anterior izquierda. De este grupo pero con diagnóstico de an-

Cuadro I. Características de la población.

Edad (años)	Grupo A n = 24 (%)	Grupo B n = 24 (%)	p
40-50	8 (33)	8 (33)	n s
50-60	12 (50)	1 (41)	n s
60-70	4 (16)	6 (24)	n s
Sexo			
Femenino	4 (16)	3 (12)	n s
Masculino	20 (83)	21 (87)	n s
Factores de riesgo			
Tabaquismo	20 (83)	21 (87)	n s
Diabetes	18 (75)	15 (62)	n s
HTA	10 (41)	12 (50)	n s
Diagnóstico			
AIRI	10 (41)	12 (50)	n s
AIPC	1 (50)	10 (41)	n s
AIPI	2 (8)	2 (8)	n s

HTA: Hipertensión arterial sistémica

AIRI: Angina inestable de reciente inicio

AIPC: Angina inestable de patrón cambiante

AIPI: Angina inestable posinfarto

gina inestable de patrón cambiante de 10 pacientes, sólo a uno se le practicó angiografía coronaria, encontrando sólo lesión no significativa distal de la arteria descendente anterior izquierda. Ningún paciente evolucionó a infarto del miocardio. Con relación al grado de isquemia miocárdica, en el cuadro II se describen estos resultados. Se puede observar que de cuatro pacientes con isquemia leve tratados con enoxaparina, en el tallo inicial mejoraron tres (75%) y que con heparina convencional mejoraron sólo dos de cuatro pacientes (50%) ($p < 0.01$). Los pacientes con isquemia moderada mostraron un comportamiento similar ya que de catorce pacientes analizados, siete (50%) presentaron mejoría mientras que con heparina no fraccionada sólo cinco de 15 (33%) mejoraron ($p < 0.01$). Los pacientes con isquemia severa mostraron una tendencia similar. Cinco de seis pacientes (83%) mejoraron mientras que con heparina no fraccionada dos de cinco presentaron esta mejoría (40%) ($p < 0.01$). La eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos así como de eventos isquémicos agudos fue similar en ambos grupos, no encontramos ningún evento ad-

verso durante su estancia intrahospitalaria o bien durante el seguimiento clínico como lo muestra el cuadro III.

La seguridad del empleo de la enoxaparina fue superior discretamente a la observada con la heparina no fraccionada, ya que, si bien no encontramos eventos hemorrágicos mayores, resistencia o alergia a este fármaco, sí registramos trombocitopenia inducida en dos pacientes con heparina no fraccionada (8.3%) con recuento plaquetario inferior a $150,000/\text{mm}^3$ y superior a $70,000/\text{mm}^3$. Cinco pacientes del grupo A presentaron sangrado menor (cuatro con epistaxis, y uno gingivorragia) sin encontrar descenso en los niveles del hematocrito. Ninguno de los individuos que recibieron enoxaparina presentaron problemas hemorrágicos.

Con respecto al análisis a un año encontramos que la clase funcional no mostró diferencia significativa entre ambos grupos. El grupo A a los 12 meses se formaba por 16 pacientes en clase funcional (CF) I, cinco en CF II, ninguno en CF III ó IV. El grupo B se formó por 19 pacientes en CF I, cuatro en CF II y ninguno en CF III ó IV. El número de eventos coronarios en el

Cuadro II. Grado de isquemia miocárdica.

	Grupo A (n = 24)	Grupo B (n = 24)	p
Isquemia leve	n (%)	n (%)	
Inicial	7 (29)	8 (33)	n.s.
Final	7 (29)	7 (29)	n.s.
Isquemia moderada			
Inicial	15 (62)	14 (58)	n.s.
Final	15 (62)	12 (50)	$p < 0.05$
Isquemia severa			
Inicial	2 (8)	2 (8)	n.s.
Final	2 (8)	2 (8)	n.s.

Cuadro III. Reacciones adversas asociadas al tratamiento.

	Grupo A n = 24	Grupo B n = 24	p
Trombocitopenia	3 (12)	-	< 0.05
Epistaxis	4 (16)	-	< 0.05
Hematomas	-	2 (8)	< 0.05
Gingivorragia	1 (4)	-	< 0.05
Resistencia	-	-	
Alergia	-	-	
Sangrado mayor	-	-	

grupo A fue de nueve pacientes/año siendo dos pacientes a los seis meses, tres a los nueve y cuatro a los 12 meses mientras que en el grupo B fue de cinco pacientes/año siendo un paciente a los seis meses, un paciente a los nueve meses y tres al año ($p < 0.05$).

La frecuencia de hospitalización por angina de pecho fue de seis pacientes/año en el grupo A y de tres pacientes/año en el grupo B ($p < 0.05$). La necesidad de cirugía de revascularización miocárdica fue la misma para cada grupo (tres pacientes), y la sobrevida fue similar en ambos grupos (21 del grupo A y 23 del grupo B (p:NS)

DISCUSIÓN

El presente estudio pone de manifiesto en nuestra población que el empleo de heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina, resulta ser una alternativa en el manejo de la cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria. Hasta el momento no hay duda en la utilidad de la heparina no fraccionada como parte del manejo de estos pacientes, en especial en aquellos con agudización de su problema, llegando a considerarse el uso de este fármaco como clase I en el Consenso del Colegio Americano de Cardiología para el manejo del infarto agudo del miocardio y la angina inestable. Sin embargo, como ya se mencionó, dicho fármaco no está libre de eventos adversos, por lo que las heparinas de bajo peso molecular son más útiles que la heparina no fraccionada sobre la base de que éstas no tienen una variación de su efecto anticoagulante por su mínima unión a proteínas plasmáticas,¹⁸ porque tienen una mayor biodisponibilidad basándose en que la fuerza de interacción entre las moléculas de heparina y los componentes catiónicos (proteínas) se relacionan inversamente al grado de polimerización y sulfatación,²⁰ ya que la actividad del anti IIa y antiXa no se neutralizan por el factor 4 plaquetario el cual es rico en plaquetas activadas,²¹ además que no existe efecto rebote que aparece en la heparina no fraccionada por generación acelerada de trombina ni por activación plaquetaria¹⁴ y por no requerir monitoreo para evaluar el efecto anticoagulante como el tiempo de coagulación activado o el tiempo parcial de tromboplastina, además de que no se ha encontrado trombocitopenia señalada con la heparina no fraccionada.^{12,13} En el presente estudio no realizamos análisis de parámetros hematológicos como la medición del efecto anti Xa sobre la base de que la gran mayoría de reportes previos de la utilidad de la enoxaparina, ya no la llevan a cabo, así mismo, ésta no es una prueba rutina-

ria del laboratorio clínico.

Además de que las heparinas de bajo peso molecular liberan al factor tisular inhibitorio el cual es un regulador plasmático sintetizado y almacenado por las células endoteliales, que controlan el mecanismo de retroalimentación negativo desencadenante del factor Xa en la vía extrínseca de la coagulación. El mecanismo de acción principal de la enoxaparina es: la inhibición de la generación de trombina (anti Xa), inhibición de la actividad de la trombina (anti IIa), inhibición de la agregación plaquetaria y la liberación del factor tisular inhibitorio.¹⁸ Este medicamento se desarrolló como respuesta a los problemas hemorrágicos derivados del empleo de heparina no fraccionada y a la posibilidad de poderse usar con eficacia en pacientes con hepatopatías en función de su ruta de excreción renal. Existen diversas publicaciones con relación a las heparinas de bajo peso molecular en cardiopatía isquémica. De éstas, destaca el estudio TIMI 11-A²² que analiza la enoxaparina a diferentes dosis en pacientes con angina de pecho o infarto del miocardio no Q, en este trabajo se encontró un efecto antitrombótico útil sin efectos adversos utilizando un mg/kg cada 12 hrs. Estudios semejantes han sido el ESSENCE,²³ el FRISC²⁴ y otros específicamente en angina inestable como lo publicó Gurfinkel en 1996,^{25,26} empleando diversas presentaciones de heparinas de bajo peso molecular con mejores efectos antitrombóticos que la heparina no fraccionada. Faxon en la Universidad de Harvard ha demostrado que el empleo de enoxaparina en pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea reduce significativamente la incidencia de restenosis a los seis meses del procedimiento, cuando se compara con antiagregantes plaquetarios convencionales.²⁷

Recientemente se ha demostrado que este fármaco puede tener otras propiedades biológicas potenciales. Se ha observado que inhibe la proliferación de células de músculo liso y proliferación intravascular después de un daño experimental.²⁸⁻³⁰ Hasta el momento la enoxaparina se ha indicado como manejo y profilaxis de eventos tromboembólicos sistémicos incluyendo trombosis venosa profunda, tromboflebitis, manejo quirúrgico del paciente con riesgo elevado de evento tromboembólico³¹ e incluso en caso de tromboembolia pulmonar. La combinación de respuesta anticoagulante predecible, alta biodisponibilidad y vida media más prolongada permite un adecuado y persistente efecto anticoagulante con la enoxaparina administrada una o dos veces al día en forma subcutánea.²¹ Llama la atención el fenómeno observado *in vitro* sobre la protección endotelial que brinda este tipo de fármaco con limita-

ción del proceso aterogénico.²⁰ En nuestro estudio no se contempló evaluar las características de las lesiones coronarias mediante angiografía, aunque nueve pacientes del grupo A y 10 del grupo B fueron sometidos a cateterismo cardiaco y de ellos, a cuatro del grupo A y cuatro del grupo B se les practicó angioplastia coronaria. Se encontró disminución de la isquemia leve en uno de cuatro pacientes del grupo con enoxaparina y en dos de cuatro del grupo con heparina no fraccionada sin que se demostrara significancia estadística. Del conjunto de pacientes con isquemia moderada sí se observó diferencias significativas ya que siete de catorce pacientes del grupo con enoxaparina mejoraron (50%) mientras que sólo cinco de quince mejoraron en el grupo de la heparina no fraccionada (33%); los pacientes con isquemia severa también mostraron diferencia significativa ya que mejoraron cinco de seis pacientes con enoxaparina (83%) y sólo tres de cinco con heparina convencional. Esta disminución de la isquemia es difícil de explicar, ya que como sabemos la etiopatogenia de la cardiopatía isquémica es multifactorial, aunque nosotros consideramos que esta mejoría puede ser relacionada a la enoxaparina, ya que la única variable fue el uso de este medicamento. Es probable que si en lugar de realizar el estudio comparativo por medicina nuclear a los siete días amplíáramos a un año como lo hicimos desde el punto de vista clínico, hubiéramos podido demostrar más casos con mejoría en la magnitud de la isquemia encontrada. Durante el seguimiento a un año es de esperarse que no existiera una modificación de la clase funcional en base al aspecto multifactorial y dinámico de esta enfermedad, pero lo que si demostramos fue una disminución estadística de los eventos coronarios agudos ($p < 0.05$), bien podría explicarse por la estabilidad de la placa de ateroma coronario que está descrito que produce este medicamento.^{18,27,28} Por otro lado consideramos que si bien, la administración de heparina no fraccionada por vía endovenosa muestra mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas, la enoxaparina contribuye también a disminuir la presentación de complicaciones sistémicas.

Por la naturaleza dinámica del proceso aterogénico, su historia natural, y por no poder establecer conclusiones sobre la modificación de la estructura y ultraestructura vascular así como del grado de isquemia miocárdica en el mediano y largo plazo consideramos necesario plantear diversas líneas de investigación a fin de poder incursionar en estas dudas. Incluyendo estudios a mayor plazo. Sin duda este fármaco puede ser tomado en cuenta dentro del arsenal terapéutico para el paciente isquémico.

CONCLUSIONES

El presente ensayo clínico demostró que la enoxaparina es eficaz en la prevención de eventos tromboembólicos así como isquémicos coronarios agudos en pacientes con angina inestable, con ventajas al compararla con la heparina no fraccionada.

Existe una disminución de la isquemia miocárdica principalmente si ésta es severa en los pacientes con angina inestable, sin importar el tratamiento médico o intervencionista recibido. No modifica la clase funcional del paciente. No requiere análisis de coagulación, y la sobrevida a un año es discretamente mejor.

En el corto y mediano plazo no existen evidencias de que la enoxaparina influya en el proceso aterogénico. Si bien los resultados arrojados en el presente estudio no son factibles de generalizar, sí brindan un marco de referencia para la realización de nuevos estudios tendientes a demostrar la utilidad de otras opciones terapéuticas en el manejo del paciente con cardiopatía isquémica, enfocándonos a las heparinas de bajo peso molecular como lo es la enoxaparina.

BIBLIOGRAFÍA

- Moda B, Shani M, Schor S. Reduction of hospital mortality from acute myocardial infarction by anticoagulant therapy. *New Engl J Med* 1975; 292: 359.
- Subsecretaría de Planeación. Dirección General de Estadística e Informática. *Mortalidad* 1996. Noviembre 1997: 69, 170-3.
- Fuster V, Gotto A, Libby P. Task force I. Pathogenesis coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 964-76.
- Hirseh J, Raschke R. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995; 108: Suppl: 258S-275S.
- Horwitz R, Feinstein A. The application of therapeutic trial principles to improve the design of epidemiologic research: A case control study suggesting that anticoagulant reduce mortality in patients with myocardial infarction. *J Chron Dis* 1981; 34: 575-7.
- Glick A, Komowski R. Reduction and angina with use of low molecular weight heparin therapy after streptokinase and heparin in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1145-8.
- Turpie A, Robinson J, Doyle D. Comparison of high dose with low dose subcutaneous heparin to prevent left mural ventricular thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320: 352-6.
- Barret D, Jordan S. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled-clinical trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-11.
- Turpie A. Anticoagulants in acute myocardial infarction: Results of a cooperative clinical trial. *JAMA* 1973; 225: 724-8.
- Turpie A. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 20C.

11. Frie B. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 28: 800-6.
12. Bell W, Royal R. Heparin induced thrombocytopenia. A comparison of three heparin preparations. *N Engl J Med* 1980; 303: 352-6.
13. Warkentin T, Chong B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Towards Consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.
14. Theroux P, Waters D. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-5.
15. Armstrong D. Heparin in acute coronary disease. Requiem for a heavyweight? *N Engl J Med* 1997; 44: 492-95.
16. Buckley SE. Enoxaparin. A review of pharmacology and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1992; 44: 465-97.
17. Frydman A, Bara L, Woler M. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparine, a low molecular weight heparin in human given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 609-18.
18. Hirsh J, Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
19. Braunwald E, Mark D, Jones R. Unstable angina: Diagnosis and management. 86 th ed. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research; 1994. *AHCPR publication* 94-0602.
20. Samama M, Bara L. Mechanisms for the antithrombotic activity in man of low molecular weight heparins (LMWHs). *Haemostasis* 1994; 24: 105-17.
21. Young E, Cosmi B. Comparison of non specific binding of unfractionated heparin and low molecular weight heparin (exoxaparin) to plasma proteins. *Thromb Haemost* 1993; 70: 625-30.
22. Trial Investigators. Dose-ranging of enoxaparin for unstable angina: Results of TIMI 11 A. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1474-82.
23. Cohen M, Demers C. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
24. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
25. Gurfinkel EP, Manos E. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313-8.
26. Klein W, Buchwald A, Hillis S. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 61-8.
27. Faxon D, Spiro T, Minor S. Enoxaparin: A low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty. Results of a double randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 258A.
28. Hancke H, Oberhoff M, Hassestein S. Inhibition of cellular proliferation after experimental balloon angioplasty by low molecular weight heparin. *Circulation* 1992; 85: 1632-3.
29. Nicolini F, Nichols V, Saldeen T. Adjutive therapy with low molecular weight heparin with recombinant tissue type plasminogen activator causes sustained reflow in canine coronary thrombosis. *Am Heart J* 1992; 124: 280-4.
30. Becker A. The urgency of prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 1632-3.
31. Turpie A, Levine M, Hirsh J. A randomized controlled trial of low molecular weight heparin (exoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patient undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 925-29.

Dirección para correspondencia:

Dr. Eugenio Ruesga Z.
Av. Cuauhtémoc No. 330
Col. Doctores, CP 07725, México DF
Tel: 5752-1051.