



Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento del síndrome coronario agudo

M. Mariné Blanco

SERVICIO DE URGENCIAS, HOSPITAL DE EL ESCORIAL, MADRID.

RESUMEN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se han utilizado ampliamente en el tratamiento del síndrome coronario agudo desde 1995, existiendo unos estudios que las comparan con placebo y otros en los que se comparan con heparina no fraccionada (HNF). En los primeros la nadroparina disminuye la incidencia de angina recurrente (AR) e infarto agudo de miocardio (IAM) cuando se añade a la aspirina. La dalteparina disminuye inicialmente la incidencia de muerte y de IAM, pero no en el seguimiento a los 3 y 6 meses. La comparación con HNF muestra que con nadroparina la incidencia de AR, IAM o muerte es similar, pero aumenta en el seguimiento tardío. Con dalteparina la incidencia inicial y tardía de AR, IAM o muerte es similar. Con enoxaparina (estudios ESSENCE y TIMI 11B) se consigue una reducción de AR, IAM o muerte en torno al 20% a los 2, 14 y 43 días y del 12% al año, al comparar con los resultados obtenidos con HNF. Además, la enoxaparina permite un ahorro de 1.075 dólares por paciente y año. Sólo se han comparado entre sí dos HBPM, enoxaparina con tinzaparina, en el tratamiento de la angina inestable e infarto no Q, con beneficio para la enoxaparina.

Palabras Clave: Síndrome coronario agudo. Heparina de bajo peso molecular.

INTRODUCCIÓN

En el síndrome coronario agudo (SCA) el mecanismo fisiopatológico más importante es la isquemia miocárdica producida por la falta de aporte de oxígeno al miocardio, debida a la rotura de la placa de ateroma. La rotura de la placa de ateroma hace que el núcleo lipídico de la lesión aterosclerótica, fuertemente trombogénico, se ponga en contacto con la sangre e inicie el proceso de formación del coágulo intralumi-

ABSTRACT

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

Low-molecular weight heparins (LMWH) have been extensively used in the management of acute coronary syndromes since 1995, and there are a number of comparative studies of LMWH against placebo or against unfractionated heparin (UFH). In the former, nadroparin reduces the incidence of recurrent angina (RA) and acute myocardial infarction (AMI) when added to aspirin; dalteparin reduces the incidence of death and AMI initially, but not in the 3-month and 6-month follow-up. In the studies comparing LMWH to UFH, the incidence of RA, AMI or cardiac death is similar with nadroparin and UFH but increases with the latter in the long-term follow-up. With dalteparin the initial and late incidences of RA, AMI or death are similar. With enoxaparin (ESSENCE and TIMI 11B studies), a ca. 20% reduction in RA, AMI or death is achieved at the 2, 14 and 43 day timepoints and a ca. 12% one in the one-year follow-up as compared to the results with UFH. Furthermore, enoxaparin provides savings amounting to 1,075 U.S. \$ per year. Only two LMWH (enoxaparin and tinzaparin) have been studied comparatively against each other, in the management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, with results favouring enoxaparin.

Key Words: Acute coronary syndromes. Low-molecular weight heparins.

nal. De la amplitud, firmeza, duración del proceso trombótico, fenómenos de vasoconstricción e inflamación asociados, así como del desarrollo de fenómenos protectores, dependerá la intensidad y duración de la isquemia miocárdica y por tanto el cuadro clínico que se presente^{1,2,11}.

La formación del trombo está mediada por la activación del sistema de coagulación y agregación plaquetaria, por lo que el tratamiento idóneo de la angina inestable debe ser el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Desde los años 80, uno de los

ejes fundamentales del tratamiento de la angina inestable (AI) ha sido el uso de la aspirina a largo plazo. Este hecho está basado en la reducción de más del 50% del riesgo de muerte e infarto de miocardio (IM), al comparar los pacientes tratados con aspirina (AAS), frente a los no tratados². También se demostró que el tratamiento anticoagulante idóneo en el SCA era la asociación de AAS y heparina no fraccionada (HNF)³⁻⁵. Esta combinación de tratamiento ha sido recogida en distintas guías del tratamiento del SCA⁶⁻⁸.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La HNF, formada por una mezcla de cadenas de polisacáridos, tiene un peso molecular que oscila entre 5.000 y 30.000 daltons, con un valor medio de 12.000 daltons (45- 50 monosacáridos). Las heparinas de bajo peso molecular (HPBM) también son cadenas de polisacáridos, obtenidas por fragmentación de la HNF mediante procesos de depolimerización enzimáticos o químicos. Tienen un peso molecular entre 2.000 y 10.000 daltons, con un valor medio de 5.000 daltons (17 monosacáridos)⁹⁻¹¹.

La acción terapéutica de la HNF se debe a su acción antitrombótica y anticoagulante. Ambas están mediadas por la antitrombina (AT), que es activada por una secuencia pentasacárida de la cadena de la HNF. La activación de la antitrombina (AT) produce la inhibición del factor Xa y de la trombina (factor IIa). Mientras que la inhibición del factor Xa (acción antitrombótica) se realiza por unión directa entre el factor Xa y la AT, la inhibición de la trombina (acción anticoagulante) precisa de la formación de un complejo ternario, heparina-antitrombina-trombina, que necesita un mínimo de 18 monosacáridos en la cadena de heparina⁹⁻¹¹.

Las HBPM, con una gran proporción de cadenas de menos dieciocho monosacáridos, posee una mayor capacidad de inhibición del factor Xa, que del factor IIa. Esto confiere a las HBPM un índice anti-Xa/anti-IIa superior a 1 (de 1,9:1 a 3,8:1 en comparación con 1:1 de la HNF), que les permite tener un poder antitrombótico superior al de la HNF pero con menos efectos secundarios de sangrado⁹⁻¹¹.

A pesar de las diferencias estructurales que tienen las distintas HPBM, las principales características farmacológicas que las diferencian, como clase, de la HNF son la de tener una menor fijación a las proteínas plasmáticas, una escasa o nula unión a los receptores de las células plasmáticas o de los macrófagos, un menor efecto sobre la función plaquetaria, una mayor biodisponibilidad, una respuesta anticoagulante y antitrombótica predecible, una vida media más larga y no precisar la monitorización del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) durante su tratamiento^{10,11}.

UTILIZACIÓN DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN EL SCA

La utilización que las HBPM tienen en el SCA ha sido

ampliamente recogida, a partir de 1995, en diferentes estudios clínicos. Dentro de estos estudios clínicos podemos distinguir dos grandes grupos. En uno se comparan las HBPM frente a placebo y en otro se comparan las HBPM frente a la HNF.

Estudios clínicos comparando las HBPM con placebo

Estudios con nadroparina

Gurfinkel et al¹², en un pequeño estudio, ciego, randomizado, de 219 pacientes con angina inestable, comparó la utilización de AAS, AAS más HNF y AAS más nadroparina durante un período de 5-7 días. Los resultados del estudio demostraron, al comparar los pacientes tratados con AAS más nadroparina y los tratados con AAS (141 pacientes) (Tabla 1), que el grupo de nadroparina presentaba menos incidencia de angina recurrente (AR) ($p<0,03$), infarto agudo de miocardio (IAM) ($p<0,01$) y procedimientos de revascularización ($p<0,07$) que el grupo de AAS solo (Tabla 2). No se observaron diferencias significativas, entre estos dos grupos, al analizar la presencia de hemorragias graves.

Estudios con dalteparina

En el estudio FRISC¹³, multicéntrico, randomizado, doble ciego y paralelo se incluyeron 1.506 pacientes con AI o IM no-Q. Se comparó la utilización de 120 UI/Kg de dalteparina subcutánea, dos veces al día, durante 6 días (fase aguda), seguida de la administración de 7.500 UI durante los siguientes 35-40 días (fase prolongación), frente a la administración de inyecciones de placebo subcutáneo (Tabla 1). A los 6 días de tratamiento existía una reducción significativa del 63% ($p<0,001$) en la incidencia de muerte o IM, en los pacientes tratados con dalteparina. Sin embargo, durante la fase de prolongación, existió una aparente reactivación de la enfermedad, principalmente en el grupo de fumadores. Por eso la incidencia de muerte o IM, a los 40 días, no presentaba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 2). La presencia de hemorragias menores (equimosis) fue mayor en el grupo de dalteparina que en el de placebo, no habiendo referencias a las hemorragias mayores en la fase de prolongación.

En el estudio FRISC II¹⁴, multicéntrico, randomizado, paralelo y con diseño factorial, se estudiaron 3.489 pacientes con angina de reposo o de sintomatología creciente. Inicialmente se separaron los pacientes que presentaban alguna contraindicación para la realización de una revascularización precoz, aunque posteriormente fueron randomizados para recibir tratamiento con dalteparina o placebo, durante 90 días y analizados junto con los pacientes asignados al grupo no invasivo. El resto de los pacientes (2.457) se randomizaron en cuatro grupos de tratamiento a largo plazo (90 días): 1) grupo de tratamiento invasivo y dalteparina; 2) grupo de tratamiento invasivo y placebo; 3) grupo de tratamiento no invasi-



vo y dalteparina; 4) grupo de tratamiento no invasivo y placebo. Después de la randomización todos los pacientes recibieron 120 UI/Kg de dalteparina subcutánea dos veces al día durante cinco días. En los 90 días de tratamiento a largo plazo los pacientes recibieron: a) 5.000 UI de dalteparina subcutánea dos veces al día, si eran mujeres <80 Kg u hombres <70 Kg; b) 7.000 UI de dalteparina subcutánea dos veces al día, si eran hombres o mujeres con pesos superiores a los indicados en el apartado anterior; c) placebo subcutáneo dos veces al día (Tabla 1).

El análisis se hizo en el grupo de tratamiento no invasivo (2.267), en el que se incluían los pacientes que inicialmente se habían separado por presentar contraindicaciones para realizar una revascularización precoz. En este grupo se observó que el riesgo de muerte o IM se había reducido significativamente en un 47% ($p<0,002$), a los 30 días, en los pacientes tratados con dalteparina. Esta reducción no se observó ni a los tres, ni a los seis meses de iniciado el tratamiento (Tabla 2). También se vio que el tratamiento a largo plazo con dalteparina se asociaba con un aumento de hemorragias mayores (3,3% frente a 1, 5%).

Estudios clínicos comparando las HBPM con la HNF

Estudios con nadroparina

En el estudio de Grunfinkel¹², descrito en el apartado anterior, también se comparaba los pacientes tratados con AAS más nadroparina con los tratados con AAS más HNF (138 pacientes) (Tabla 3). La incidencia de AR ($p<0,002$) y de procedimientos de revascularización ($p<0,01$) era menor en el grupo tratado con nadroparina (Tabla 4). Existía una disminución significativa de hemorragias menores ($p<0,01$) en el grupo de nadroparina.

En el estudio FRAXIS¹⁵, multicéntrico, randomizado, doble ciego, se incluyeron 3.468 pacientes con angina inestable o IM no-Q. Se establecieron tres grupos de tratamiento paralelos: a) un primer grupo de nadroparina, al que se le administró 84 UI/Kg (iv) en bolo, seguidas de la administración subcutánea de 84 UI/Kg dos veces al día, durante 6 días (Grupo nadroparina 6); b) un segundo grupo de nadroparina, al que se le

TABLA 1. Diseño de los estudios comparativos de las HBPM frente a placebo

Estudio (año)	Nº pacientes	Tipo de pacientes	Corto Plazo		Largo Plazo	
			Tratamiento	Control	Tratamiento	Control
Gurfinkel ¹² (1995)	141	AI	Nadroparina 214 UIC (sc) 2 veces día 5 - 7 días			
FRISC ¹³ (1996)	1.506	AI e IM no Q	Dalteparina 120 UI / Kg (sc) 2 veces día 6 días	Placebo (sc) 2 veces día 6 días	Dalteparina 7.500 UI (sc) 1 vez día 35 - 40 días	Placebo (sc) 1 vez día 35 - 40 días
FRISC II ¹⁴ (1999)	2.267	AI de reposo o AI ↑ frecuencia	Dalteparina 120 UI / Kg (sc) 2 veces día 5 días		Dalteparina 5.000 o 7.500 UI (sc) 2 veces día 90 días	Placebo (sc) 2 veces día 90 días
AI: Angina Inestable. IM: Infarto de Miocardio. sc: Subcutáneo. UI: Unidades internacionales. UIC: Unidades Instituto Choay.						

TABLA 2. Resultados de los estudios comparativos de las HBPM frente a placebo

Estudio	Variables analizadas	Corto Plazo			Largo Plazo		
		Tiempo de estudio	↓ Riesgo	Significación	Tiempo de estudio	↓ Riesgo	Significación
Gurfinkel ¹²	Muerte, IM, AR, RVU	48 horas	ND	$p<0,0001$		NA	
FRISC ¹³	Muerte, IM	6 días	63%	$p<0,001$	40 días		NS
FRISC II ¹⁴	Muerte, IM				1 mes	47%	$p<0,02$
					3 meses		NS
					6 meses		NS
IM: Infarto de Miocardio. AR: Angina recurrente. RVU: Revascularización Urgente. NA: No aplicable. ND: No disponible en el estudio. NS: No significativo.							

administró 84 UI/Kg (iv) en bolo, seguidas de la administración subcutánea de 84 UI/Kg dos veces al día, durante 14 días (Grupo nadroparina 14); c) un tercer grupo al que se administró durante 6 días, de forma endovenosa, un bolo seguido de una perfusión de HNF (Grupo HNF) y posteriormente durante 7 días una inyección de placebo subcutáneo, dos veces al día (Tabla 3). Los resultados demostraron que la incidencia en la triple combinación (muerte, IAM o AR) fue similar en los tres grupos estudiados, a los 6 y 14 días de iniciado el tratamiento. Sin embargo, a los tres meses de iniciado el estudio, la incidencia de la triple combinación aumentaba en el grupo nadroparina 14 (26,2%), frente al grupo nadroparina 6 (22,3%) y al grupo HNF (22,2%). Esto supuso una diferencia absoluta de un 4% entre el grupo de nadroparina 14 y HNF, que era estadísticamente significativa ($p<0,03$) (Tabla 4).

En el día 14 se vio que el número de episodios hemorrágicos graves era de un 3,5% en el grupo de nadroparina 14, de un 1,5% en el grupo de nadroparina 6 y de un 1,6% en el grupo de HNF. Esto supuso una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,003$) entre los grupos de nadroparina 14 y de HNF.

Estudios con dalteparina

En el estudio FRIC¹⁶, multicéntrico, randomizado y paralelo, se incluyeron 1.482 pacientes con AI o IM no-Q. Constaba de dos fases de tratamiento. En una primera fase (fase aguda), abierta, de 6 días de duración, los pacientes se randomizaron para recibir 120 UI/Kg de dalteparina subcutánea dos

veces al día o HNF endovenosa. En una segunda fase (fase de prolongación), doble ciego, se les administró una dosis fija de dalteparina (7.500 UI) o placebo por vía subcutánea una vez al día, durante 40 días más (Tabla 3). Los resultados demostraron que no existían diferencias significativas entre la dalteparina y la HNF (fase aguda), ni entre dalteparina y placebo (fase de prolongación), al analizar la incidencia de muerte, IAM, o AR, de forma conjunta o separada (Tabla 4). No se observó una mayor incidencia de episodios hemorrágicos graves, en el grupo de dalteparina, los días 6 y 45. Sí existió un número significativamente mayor de episodios hemorrágicos menores en el grupo de dalteparina (5,1%) frente a placebo (2,8%) durante la fase de prolongación.

Estudios con enoxaparina

En el estudio ESSENCE¹⁷, multicéntrico, doble ciego, randomizado y paralelo, se incluyeron 3.171 pacientes con AI o IM no-Q. Se administró 1 mg/Kg de enoxaparina subcutánea, dos veces al día, durante un mínimo de dos días y un máximo de ocho, o HNF por vía endovenosa, en bolo, seguida de una perfusión continua, durante el mismo periodo de tiempo (Tabla 3). En el grupo de enoxaparina, había una disminución significativa del 16,2% a los 14 días de iniciado el tratamiento, al analizar la triple incidencia de muerte, IAM o AR ($p<0,02$). A los 30 días se seguía observando, en el mismo grupo, una disminución del 15% ($p<0,02$), al analizar esta triple incidencia. En los resultados del seguimiento a un año

TABLA 3. Diseño de los estudios comparativos de las HBPM frente a la HNF

Estudio (año)	Nº pacientes	Tipo de pacientes	Corto Plazo		Largo Plazo	
			Tratamiento	Control	Tratamiento	Control
Gurfinkel ¹² (1995)	138	AI	Nadroparina 214 UIC (sc) 2 veces día 5-7 días	HNF Bolo + Infusión 5 - 7 días		
FRIC ¹⁶ (1997)	1.482	AI e IM no Q	Dalteparina 120 UI / Kg (sc) 2 veces día 6 días	HNF Bolo + Infusión 6 días	Dalteparina 7.500 UI (sc) 1 vez día 40 días	Placebo (sc) 1 vez día 40 días
ESSENCE ¹⁷ (1997)	3.171	AI e IM no Q	Enoxaparina 1 mg. / Kg (sc) 2 veces día 2 - 8 días	HNF Bolo + Infusión 2 - 8 días		
TIMI 11B ¹⁹ (1999)	3.910	AI e IM no Q	Enoxaparina 30 mg. en bolo (IV) + 1mg / Kg (sc) 2 veces día 3 - 8 días	HNF Bolo + Infusión 3 - 8 días	Enoxaparina 40 o 60 mg. (sc) 2 veces día 35 días	Placebo (sc) 2 veces día 35 días
FRAXIS ¹⁵ (1999)	3.468	AI e IM no Q	Nadroparina 87 UI / Kg en bolo + 87 UI / Kg (sc) 2 veces día 6 días	HNF Bolo + Infusión 6 días	Nadroparina 87 UI / Kg en bolo + 87 UI / Kg (sc) 2 veces día 14 días	Placebo (sc) 2 veces día 8 días

AI: Angina Inestable. IM: Infarto de Miocardio. HNF: Heparina no fraccionada. IV: Intravenoso. sc: Subcutáneo. UI: Unidades internacionales. UIC: Unidades Instituto Choay.

**TABLA 4. Resultados de los estudios comparativos de las HBPM frente a la HNF**

Estudio	Variables analizadas	Corto Plazo			Largo Plazo		
		Tiempo de estudio	↓ Riesgo	Significación	Tiempo de estudio	↓ Riesgo	Significación
Gurfinkel ¹²	Muerte, IM, AR, RVU	48 horas	ND	p<0,0001		NA	
FRIC ¹⁶	Muerte, IM, AR			NS			NS
ESSENCE ¹⁷	Muerte, IM, AR	14 días	16%	p<0,02		NA	
		30 días	15%	p<0,02			
		1 año	10%	p<0,05			
TIMI 11B ¹⁹	Muerte, IM, RVU	8 días	15%	p<0,05	14 días	15%	p<0,03
					43 días	12%	p<0,05
FRAXIS ¹⁵	Muerte, IM, AR o Arf			NS	14 días		NS
					3 meses	ND*	p<0,03*

IM: Infarto de Miocardio. AR: Angina recurrente. RVU: Revascularización Urgente. Arf: Angina Refractaria. NA: No aplicable. ND: No disponible en el estudio. NS: No significativo. *Aumento del Riesgo.

del estudio ESSENCE¹⁸, se observó que la incidencia de la triple combinación (muerte, IAM o AR) al año de haberse iniciado el tratamiento, seguía siendo un 10% menor en el grupo de la enoxaparina (p<0,02) (Tabla 4).

La incidencia de complicaciones hemorrágicas graves fue similar en ambos grupos, si bien la incidencia global de hemorragia fue significativamente mayor en el grupo tratado con enoxaparina (18,4% frente al 14,2%; p<0,001) debido a las equimosis en el lugar de la inyección.

En el estudio TIMI 11B¹⁹, multicéntrico, doble ciego, randomizado y paralelo, se incluyeron 3.910 pacientes con AI o IM no-Q. En la fase aguda del estudio, se les administró 30 mg de enoxaparina, en bolo, por vía endovenosa, seguidas de la administración subcutánea de un 1 mg/Kg dos veces al día, durante un período de dos a ocho días, o la administración de HNF por vía endovenosa, en bolo y perfusión continua durante el mismo periodo de tiempo (Tabla 3). Posteriormente se prolongó el estudio de forma ambulatoria, durante 35 días más (fase de prolongación). En esta fase se administró, a los pacientes asignados inicialmente al grupo de enoxaparina, un régimen fijo de 40 mg de esta HBPM, si el enfermo pesaba <65 Kg o de 60 mg si pesaba ≥65 Kg, por vía subcutánea, dos veces al día. A los pacientes asignados inicialmente al grupo de HNF se les administró placebo subcutáneo, dos veces al día durante el mismo periodo de tiempo (Tabla 3).

Se apreció una reducción significativa del 14,6% (p<0,05), 14,9% (p<0,03) y 12,3% (p<0,05), en el grupo de la enoxaparina, de la tripe combinación de muerte, IAM o revascularización urgente (RVU) a los 8, 14 y 43 días de iniciado el tratamiento respectivamente.

Durante la fase aguda del tratamiento no se observaron, entre los dos grupos de tratamiento, diferencias significativas en la incidencia de hemorragias mayores. Sin embargo, duran-

te la fase de prolongación, existieron diferencias significativas en la incidencia de hemorragias mayores, en el grupo de enoxaparina (2,9% frente a 1,5%; p<0,02). Durante todo el estudio se objetivó una incidencia significativamente mayor de hemorragias menores, fundamentalmente equimosis, en el grupo de la enoxaparina.

Estudios adicionales

De los estudios anteriores se han realizado una serie de análisis parciales, tratando de buscar el coste del tratamiento con las HBPM y qué grupos de pacientes con SCA podrían obtener mayores beneficios con este tipo de tratamiento.

Estudios económicos

Para la implantación de cualquier nuevo tratamiento es fundamental analizar las ventajas económicas que puede aportar en la población sobre la que se va a aplicar. En el caso de las HBPM, estos análisis han sido realizados fundamentalmente con los datos aportados por el estudio ESSENCE¹⁷.

Inicialmente los estudios se limitaron a un análisis económico, en tres grupos de población, de los costos originados por los pacientes, en los 30 primeros días de seguimiento del estudio ESSENCE. En un primer estudio, realizado en la población de Estados Unidos²⁰ (923 pacientes), se analizaron los costes de hospitalización, honorarios médicos, medicación y procedimientos diagnósticos y terapéuticos en esos treinta primeros días de seguimiento. El resultado fue la existencia de un ahorro medio acumulado de 1.172\$, en el grupo de enoxaparina, al final de este período. El segundo estudio se realizó en la población del Reino Unido²¹ (191 pacientes). El análisis económico fue con parámetros similares al estudio americano, refrendándose un ahorro, en el grupo tratado con enoxaparina, de 23£ por paciente. El tercer estudio se realizó en la población francesa²² (133 pacientes). El

análisis económico, en este estudio, se centró en el ahorro que se observó, en el grupo de enoxaparina, al analizar los costes totales de los procedimientos diagnósticos e intervencionistas.

Estos primeros datos aportados por estos estudios se han visto respaldados por el estudio económico realizado, durante un año, en la población canadiense del estudio ESSENCE²³ (1.259 pacientes). En este estudio se analizaron los costes derivados de los días de hospitalización, medicación, cateterismos diagnósticos y procedimientos de revascularización que se produjeron durante el año siguiente a la inclusión de los pacientes en el estudio. Se objetivó un ahorro, en el grupo de enoxaparina, de 1.075\$ por paciente en un año.

Estudio TESSMA²⁴

La realización del meta-análisis de los dos principales ensayos clínicos de la enoxaparina (ESSENCE¹⁷, TIMI 11B¹⁹), ha aportado consistencia a los resultados obtenidos en los mismos. En este análisis se estudiaron las variables: mortalidad de cualquier origen, recidivas de IM (definido mediante el ECG y los marcadores séricos), revascularización urgente (RVU) y hemorragias, de los 7.081 pacientes incluidos en ambos estudios. Estas variables se analizaron para los días 2 (período de comparación directa de la HNF y la enoxaparina), 8 (final de la fase aguda de tratamiento), 14 (momento de evaluación de la variable principal del estudio ESSENCE) y 43 (final de la fase ambulatoria del estudio TIMI 11B).

Se observó una reducción estadísticamente significativa, en torno al 20%, en la triple combinación de muerte, IAM o RVU, a los 2 ($p<0,01$), 8 ($p<0,001$), 14 ($p<0,0005$) y 43 ($p<0,0005$) días. También existió una reducción similar, en la doble combinación de muerte o IAM, a los 8, 14 y 43 días ($p<0,02$ en dos los casos). No se objetivó un aumento de las hemorragias graves en el grupo de enoxaparina, durante la fase aguda, si bien en ese mismo período la incidencia de hemorragias menores fue significativamente mayor en el grupo de enoxaparina (10% frente a 4,3%; $p<0,0001$).

En el análisis conjunto del seguimiento de los estudios TIMI 11B y ESSENCE, durante un año²⁵, se ha seguido objetivando una reducción del 12% ($p<0,008$), de la triple incidencia, en el grupo de enoxaparina.

Estudios en población de riesgo

Han sido varios los estudios que han tratado de analizar el valor de las HBPM en la población de alto riesgo en el SCA.

En un subestudio del ensayo clínico TIMI 11B, se analizó una cohorte de 359 pacientes que en las primeras 24 horas presentaban CK-MB seriadas negativas y se les había realizado la determinación de troponina I²⁶. Los pacientes con troponina I elevada presentaban un mayor riesgo de padecer muerte, IM o

RVU, al compararlos con los pacientes con troponina I normal, tanto en las primeras 48 horas como a los catorce días de iniciado el proceso. Al estudiar el grupo de pacientes con troponina I elevada, se vio que los tratados con enoxaparina tenían una reducción del 47% en la incidencia de muerte, IM, o RVU.

En otro subestudio del TIMI 11B, se analizó una cohorte de 3.275 pacientes que habían recibido tratamiento con aspirina en la semana previa al inicio del estudio²⁷. Al comparar en esta población los pacientes tratados con enoxaparina frente a los pacientes tratados con HNF, se observó una reducción del 13% ($p<0,05$) al octavo día y del 12% ($p<0,03$) en el día 43, al analizar la incidencia de muerte, IM o RVU.

Dentro del estudio FRISC II, se realizó un subestudio con la población que presentaba troponina T elevada²⁸. Se observó que a los tres meses de tratamiento existía una reducción del 28% ($p<0,04$) en la incidencia de muerte o IM y una reducción del 18,5% ($p<0,02$) en la incidencia de muerte, IM o revascularización, en los pacientes tratados con dalteparina.

En el otro subestudio del FRISC II, se analizó la población que presentaba depresión del segmento ST y elevación de la troponina T²⁹. Los pacientes que recibieron dalteparina durante tres meses redujeron significativamente la mortalidad. Este beneficio se mantuvo tres meses después de haber interrumpido el tratamiento ($p<0,05$).

En un subanálisis del estudio FRISC II, se analizó una cohorte de 1.774 pacientes, sin contraindicaciones para la realización de revascularización, que habían sido asignados al grupo tratamiento no invasivo y que sufrieron un procedimiento invasivo en los primeros 45 días del estudio³⁰. A los doce meses de seguimiento, la incidencia de muerte o IM fue significativamente menor en los pacientes tratados con dalteparina ($p<0,02$). Esto no sucedía en los pacientes que no habían sufrido un procedimiento invasivo.

VARIABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Analizados los principales estudios que valoran el tratamiento del SCA con HBPM, se observa una gran variabilidad en los resultados (Figura 1). Esta variabilidad podría justificarse por las diferencias en los diseños de los estudios, la selección de los pacientes, el periodo de reclutamiento, las dosis utilizadas, el tiempo de administración del tratamiento, etc.

No obstante, hay que considerar la posibilidad de que dichas variaciones puedan estar motivadas por la existencia de propiedades bioquímicas distintas entre las HBPM. Una de estas propiedades podría ser el índice anti-Xa/anti-IIa. La enoxaparina posee el índice más alto de las HBPM utilizadas en el tratamiento del SCA¹⁰. Esto podría justificar las diferencias

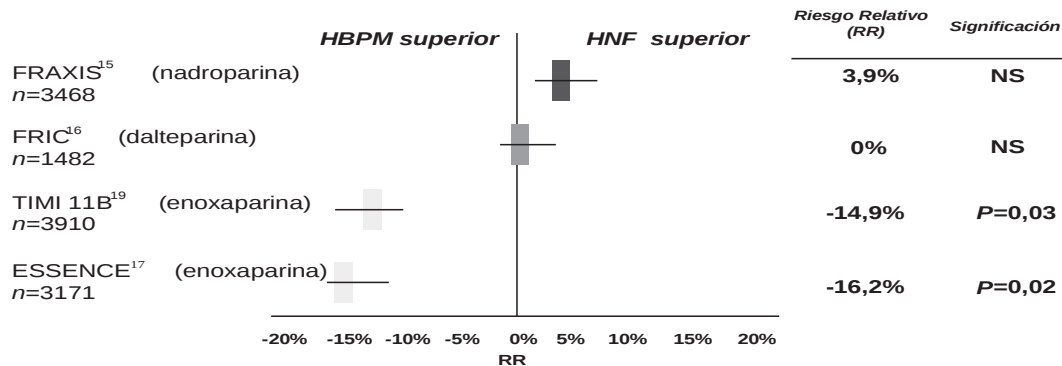


Figura 1. RR en los estudios de HBPM vs HNF (día 14)⁷.

en los resultados entre los estudios de la enoxaparina y la dalteparina. Sin embargo, la nadroparina, con un índice similar al de la enoxaparina, no ha demostrado ningún beneficio en el tratamiento del SCA al compararlo con la HNF.

El aumento de la concentración de factor von Willebrand (FvW), en las 48 horas siguientes a la presentación de un SCA y la magnitud de esa elevación, está asociado con un incremento de los eventos isquémicos³¹. En un subestudio del ensayo clínico ESSENCE³¹, se observó que la concentración de FvW, en las primeras 48 horas, era significativamente menor en el grupo de enoxaparina que en el grupo de HNF ($p<0,0001$). En otro estudio de 154 pacientes con SCA³², se ponía de manifiesto que los pacientes tratados con enoxaparina o huridina tenían un incremento significativamente menor del FvW, en las primeras 48 horas, que aquellos pacientes que habían sido tratados con HNF o dalteparina. Aunque estos resultados no son concluyentes, podrían justificar las diferencias observadas en los estudios clínicos analizados.

Conclusiones realmente válidas se podrían sacar de aquellos estudios que comparasen entre sí dos o más HBPM. Hasta la fecha solamente existe un estudio (estudio EVET), en el que se han comparando dos HBPM, la enoxaparina y la tinzaparina, en el tratamiento de la AI o IM no-Q. En los resultados preliminares de 438 pacientes, tratados durante 7 días con enoxaparina o tinzaparina³³, se observa un beneficio significativo de la enoxaparina en la reducción de la AR a los 7 días y de la RVU a los 30 días de iniciado el tratamiento.

Ante esta situación, tanto la FDA como la OMS reconocen que las HBPM tienen distintas propiedades farmacológicas en

tre sí, por lo que hay que considerarlas como drogas distintas. Esto significa que no se pueden establecer equivalencias de unidades entre las distintas HBPM o entre ellas y la HNF^{34,9}.

CONCLUSIONES

Solamente dos HBPM han demostrado ser al menos tan eficaces como la HNF, la dalteparina y la enoxaparina.

La consistencia en los resultados obtenidos, a corto y largo plazo, en los distintos análisis realizados con los principales estudios de la enoxaparina, obligan a considerar a esta HBPM como el medicamento de elección en el tratamiento anticoagulante del SCA. El *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) han establecido en su "Guía de manejo de los pacientes con AI o IM sin elevación de ST"⁷ que "La enoxaparina es preferible a la HNF, como anticoagulante, en los pacientes con AI o IM sin elevación de ST, a no ser que se vaya a practicar un bypass coronario, en las primeras 24 horas".

No parece muy indicado prolongar el tratamiento con HBPM fuera de la fase aguda de la enfermedad, de una forma indiscriminada, ya que en la valoración global no parece que se aporte un beneficio adicional y sí aumenta el número de hemorragias graves. Solamente en determinadas poblaciones de alto riesgo (tropoinas elevadas, depresión del ST, procesos invasivos, etc.) se ha encontrado un beneficio real al prolongar el tratamiento con HBPM. No obstante, deberían de realizarse más ensayos clínicos encaminados a determinar cuál debe de ser la duración óptima del tratamiento con HBPM en esta población de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
- 2- Theroux P, Fuster V. Acute Coronary Syndromes. Unstable angina and non-Q-wave Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
- 3- 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;276:811-5.

- 4- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.

- 5- Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wiecek I, et al, and the antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. *Circulation* 1994;89:81-88.
- 6- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden PJ, et al. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
- 7- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, HochmanJS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: 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). 2002. Disponible en: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
- 8- López Bescós L, Fernández Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:838-850.
- 9- Fernández Pavón A. Características de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). *Emergencias* 2002;14 (supl. 2):S38-S41.
- 10- Weitz JI. Drug therapy: Low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
- 11- Mariné Blanco M. Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la angina inestable y del infarto no Q ¿Momento del cambio?. *Emergencias* 1999;11:179-81.
- 12- Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerdá MA, Duronto EA, García CN, et al. 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.
- 13- Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-68.
- 14- Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.
- 15- FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or no-Q wave myocardial infarction: FRAXIS. *Eur Heart J* 1999;20:1553-62.
- 16- Klein W, Buchwald A, Hillis WS, Monrad S, Sanz G, Turpie AGG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-8.
- 17- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromal GJ, Goodman S, et al, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
- 18- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, et al, for Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events (ESSENCE) Study Group. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:693-8.
- 19- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, et al. 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- Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, Davidson-Ray L, DeLong ER, Turpie AGG, et al. Economic assessment of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998;97:1702-7.
- 21- Fox KAA, Bosanquet N. Assessing the UK cost implications of the use of low molecular weight heparin in unstable coronary artery disease. *Br J Cardiol* 1998;5:92-105.
- 22- Detournay B, Huet X, Fagnani F, Montalescot G. Economic evaluation of enoxaparin sodium versus heparine in unstable angina. *Pharmacoeconomics* 2000;18:83-9.
- 23- O'Brien BJ, Willan A, Blackhouse G, Goeree R, Cohen M, Goodman S. Will the use of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) in patients with acute coronary syndrome save cost in Canada. *Am Heart J* 2000;139:423-9.
- 24- Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, et al, for the TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction) and ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) Investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-8.
- 25- Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman S, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparine for preventing clinical events at 1 years follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002;23:308-14.
- 26- Marrow DA, Antman EM, Tanasejevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac Troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.
- 27- Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, Marcos E, Bozovich GE, Mautner B, et al. Prior aspirin user with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001;141:566-72.
- 28- Lindahl B, Diderholm E, Kontny F, Lagerqvist B, Husted S. Long term treatment with low molecular weight heparin (dalteparin) reduces cardiac events in unstable coronary artery disease with troponin-T elevation: a FRISC II substudy [abstract]. *Circulation* 1999;100 (suppl 1):498.
- 29- Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Vegen P, Wallentin L. Effects on mortality of long-term treatment with l.m.w. heparin in relation to troponin T level and ECG findings-a FRISC-2 substudy. *Eur Heart J* 2000; 21: P2830.
- 30- Wallentin L, Swahn E, Kontny F, Husted S. Low molecular weight heparin (dalteparin) as a "bridge-to-revascularisation": one year follow-up of patients appropriate for early revascularisation in the noninvasive cohort of the FRISC2 trial. *Eur Heart J* 2000; 21:3266.
- 31- Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaute E, Bearez E, Poulard JE, et al, for the French Investigators of the ESSENCE Trial. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998;98:294-9.
- 32- Montalescot G, Collet JP, Lison L, Choussat R, Ankri A, Vicaute E, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:110-4.
- 33- Michalis LK, Papamichail N, Katsouras C, Karahaliou A, Sourla E, Novas J, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in the management of unstable coronary artery disease (EVET study). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:365a.
- 34- Nightingale SL. Appropriate use of low-molecular-weight heparin (LMWHs). *JAMA* 1993;270:1672.