

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. *Fundada en 1551*

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POST GRADO

Heparina no fraccionada versus enoxaparina en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST troponina positivo.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN Para optar el Título Profesional de: ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA

AUTOR

FORTUNATO A. DESTEFANO URRUTIA

LIMA - PERÚ 2003

RESUMEN .	1
INTRODUCCIÓN .	3
MARCO TEORICO . .	5
TROPONINAS .	9
TEST DE TROPONINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE DAÑO CARDIACO . .	13
RESULTADOS FINALES EVALUADOS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE IAM SIN ELEVACIÓN DEL ST EN EL ELECTROCARDIOGRAMA . .	15
TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO . .	19
DISCUSIÓN: .	25
CONCLUSIONES: .	27
BIBLIOGRAFÍA .	29
ANEXO . .	31

RESUMEN

Las heparinas de bajo peso molecular representan una alternativa terapéutica a la heparina no fraccionada porque tiene mayor biodisponibilidad y efecto anticoagulante estable en el tratamiento de angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q con resultados aparentemente conflictivos donde enoxaparina es superior y dalteparina por lo menos igual que heparina no fraccionada. El Hospital Rebagliati es un centro de referencia en Lima en gran cantidad de pacientes y al no existir estudios sobre el tema en nuestra población se plantea el estudio con los siguientes objetivos: Comparar los efectos de enoxaparina y heparina no fraccionada en la incidencia de eventos isquémicos adversos y los efectos secundarios. Material y Métodos: Es un estudio clínico, comparativo analítico de tipo caso control llevado a cabo en 216 pacientes (108 para cada grupo) con diagnóstico de síndrome coronario agudo troponina positivo que reciben enoxaparina o heparina no fraccionada. Para el análisis estadístico las variables de eficacia y de eventos adversos se usa la prueba estadística de aproximación Z. Resultados: No se encontró diferencia significativa en las características básicas de los grupos en evaluación en los aspectos demográficos, factores de riesgo, antecedentes cardiacos previos ni en los cambios en el electrocardiograma. No se encontró diferencias significativas de 95% y una potencia de 80% no existe diferencia entre enoxaparina y heparina no fraccionada en la ocurrencia de eventos isquémicos cardiacos ni en eventos secundarios adversos.

INTRODUCCIÓN

La terapia antitrombótica estándar para síndrome coronario agudo sin elevación del ST troponina positivo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins es aspirina oral mas infusión intravenosa de heparina no fraccionada. Sin embargo el tratamiento con heparina no fraccionada tiene varias limitaciones (biodisponibilidad baja , variabilidad alta de efecto anticoagulante que requiere chequeos repetidos del tiempo parcial de tromboplastina para ajustar la dosis) (1).

Las heparinas de bajo peso molecular representan una alternativa terapéutica a la heparina no fraccionada porque tiene mayor biodisponibilidad (mayor a 95%) y un efecto anticoagulante estable que no requiere monitoreo de laboratorio (2); además la terapia con heparina de bajo peso molecular confiere un menor riesgo de trombocitopenia (3).

Numerosos estudios y metanálisis han mostrado que las heparinas de bajo peso molecular son al menos tan efectivas y mas seguras que la heparina no fraccionada en la prevención y tratamiento de eventos tromboembólicos venosos (4-5). De manera reciente, las heparinas de bajo peso molecular han sido evaluadas en pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q que recibían aspirina se demostró que la nadroparina (6), dalteparina (7) y enoxaparina (8) eran más efectivas que placebo en presencia de aspirina en la prevención de eventos isquémicos cardiacos. Sin embargo, en comparación con heparina no fraccionada se observó resultados aparentemente conflictivos con las diferentes heparinas de bajo peso molecular donde enoxaparina es superior y dalteparina por lo menos igual que heparina no fraccionada.

Los objetivos del presente estudio son evaluar el beneficio de la heparina de bajo

Heparina no fraccionada versus enoxaparina en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST troponina positivo.

peso molecular enoxaparina comparada con heparina no fraccionada (control histórico) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST troponina positivo considerando que este grupo de pacientes son de alto riesgo, un beneficio adicional a la heparina no fraccionada compensaría la diferencia de costos entre ambos medicamentos.

MARCO TEORICO

ANGINA INESTABLE E INFARTO AGUDO SIN ASCENSO DE ST

Cuando hablamos de síndrome coronario agudo hacemos referencia a cualquier constelación de síntomas clínicos que sea compatible con una isquemia miocárdica aguda. Engloba el infarto agudo de miocardio (IAM) -con elevación o depresión de ST, con o sin onda Q-, así como a la angina inestable (AI). La AI y el IAM sin elevación de ST (IAM - SEST) constituyen un síndrome clínico que generalmente, aunque no siempre, es causado por una enfermedad aterosclerótica (EC) y se asocia a un riesgo elevado de muerte cardíaca e infarto de miocardio.

Patogenia.- La patogenia de la AI y el IAM - SEST consiste en un desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno en el miocardio. Se identifican varias causas que no son mutuamente excluyentes: trombosis sobre placa aterosclerótica, estenosis coronaria severa espasmo focal, inflamación y angina secundaria a causa extrínseca como anemia, infección, fiebre, hipertensión, taquiarritmia, tirotoxicosis, hipotermia secundaria a insuficiencia respiratoria.

Formas de presentación.- Existen tres formas de presentación clínica principales de la AI:

- 1) Angina de reposo y prolongada más de 20 minutos.
- 2) Angina de nueva aparición con limitación intensa de la actividad física ordinaria (clase III de la Sociedad Canadiense de Cardiología).
- 3) Angina creciente o progresiva cuando ha pasado a ser más frecuente, más

duradera o a menor umbral, en paciente diagnosticado previamente de angina clase I o II (angina con ejercicios rápidos o prolongados o solo limitación leve de la actividad física ordinaria).

A. El diagnóstico clínico se fundamenta en:

a) La clínica de molestia u opresión precordial, a veces dolor, a nivel subesternal, que irradia a cara anterior de cuello, miembro superior izquierdo o epigastrio, desencadenada por ejercicio o en reposo, duración variable a veces prolongada 20 - 30 minutos, asociada a cortejo vegetativo (nauseas, vómitos y sudoración).

b) Descenso de ST mayor de 0.5 mm, ascenso transitorio de ST o inversión de onda T mayor de 3 mm en una 50%.

c) En una 25 - 30% de las anginas inestables hay ascenso de marcadores de infarto (troponina, CK-MB), que hoy son diagnosticados como IAM sin ascenso de ST. También hoy se valora el ascenso de Proteína C Reactiva (PCR) como marcador de inflamación.

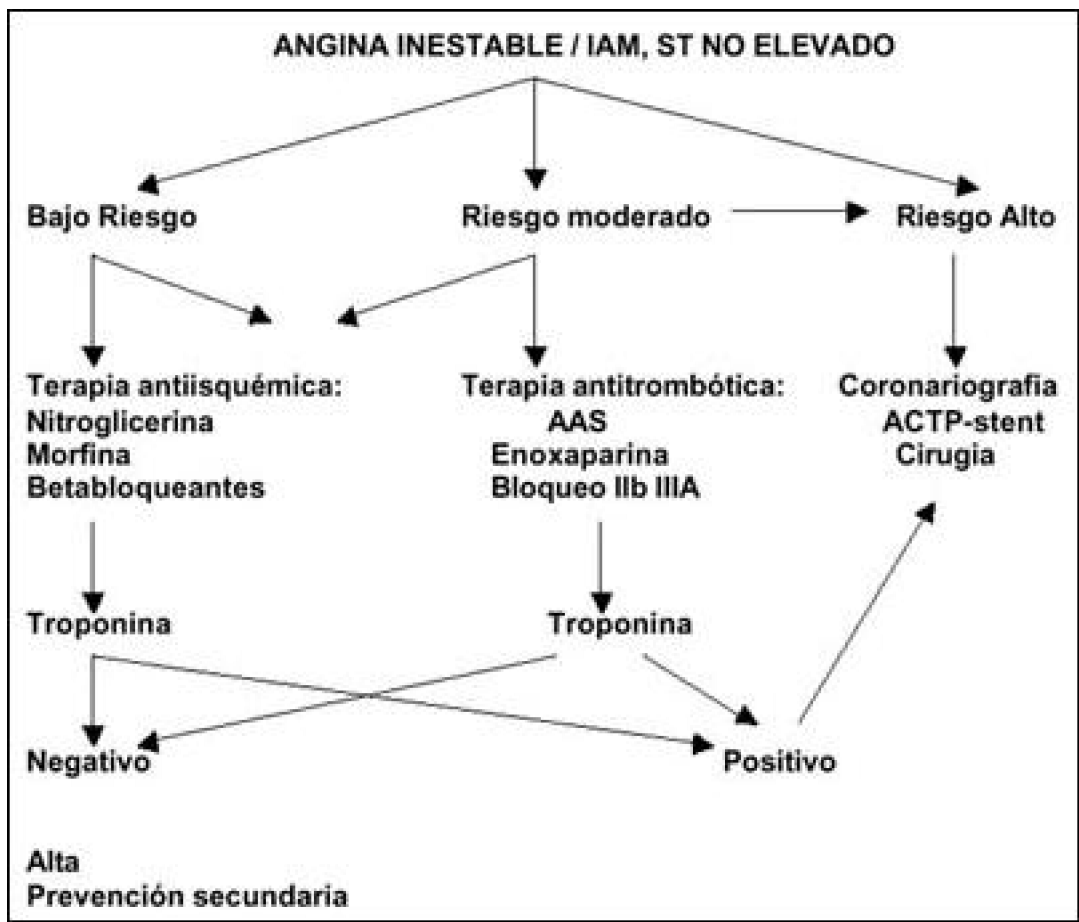
B. Valoración de Riesgo. La evaluación clínica inicial, el ECG y las troponinas se usan para estratificar de manera rápida el riesgo del paciente:

Alto riesgo: angina de reposo, de menos de 48 horas de evolución, prolongado durante más de 20 minutos, con hipertensión arterial, taquicardia o bradicardia, S3 y crepitantes, mayores de 70 años, descenso de ST mayor de 0.5 mm, BRIHH, arritmias ventriculares y elevación notable de troponinas.

Riesgo intermedio: dolor torácico de reposo resuelto, o que cede con el reposo o NTG, en paciente con antecedentes de IAM, enfermedad vascular cerebral o periférica o uso previo de AAS, con inversión de onda T mayor de 2mm o ondas Q patológicas antiguas y elevación ligera de troponina.

Riesgo bajo: angina clase III de 15 días de evolución con ECG normal o inalterado durante el episodio de molestia torácica y sin elevación de troponinas.

Angina inestable e infarto agudo sin ascenso de ST: Algoritmo terapéutico



TROPONINAS

TROPONINA I

La troponina I cardiaco (cTnI) es una proteína muscular cardiaca con una peso molecular de 22.5 kilodaltons. En el corazón, forma un complejo proteínico juntamente con la Troponina T y Troponina C. El complejo Troponina se rompe como consecuencia de daños miocárdiales, y los componentes proteínicos individuales se liberan a la corriente sanguínea. Aunque la Troponina I se encuentra también en los músculos del esqueleto, esta forma difiere del cTnI en su composición amino-acídica. Esta distinción permite que se distingan inmunológicamente las dos formas de Troponina y por lo tanto se garantiza un ensayo de prueba exacto.

La Troponina I cardiaca se libera a la circulación sanguínea al poco tiempo del comienzo del daño cardiaco. Aproximadamente a las 4 o 6 horas que siguen a un infarto de miocardio agudo (IAM), puede detectarse el cTnI con prueba inmunocromatográfica rápida. Mientras que el nivel del suero normal de cTnI se encuentra por debajo de 0.06 mg/mL., los niveles podrían ser en algunos pacientes afectados por un IAM de hasta 100-1300 mg/mL.

La Troponina I es un buen marcador con valor pronóstico en infarto

La unidad de la troponina I y del CKMB como marcadores diagnósticos de infarto agudo de miocardio (IAM), con valor pronóstico en angina inestable, ha sido uno de los aspectos destacados en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrando en Gijón. "Los últimos ensayos realizados así lo

confirman”, puso de manifiesto Jack Ladenson, profesor de Química, Clínica en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington en Saint Louis, y presidente de la Sociedad Americana de Farmacológica Clínica.

Redacción

El experto, que participo en un simposio sobre el papel del laboratorio clínico en la estratificación del riesgo coronario, moderado por Francisco Alvarez, del Hospital Central de Asturias y presidente del encuentro, destacó la utilidad de medir en suero la concentración de troponina I para su observación como marcador diagnóstico de IAM y en particular se refirió al valor que aporta su especificidad.

Menos específico, aunque también útil, es el marcador CKMB, cuya medición si está particularmente indicada en un grupo de pacientes, como los que han sufrido reinfarto.

Alta especificidad

“Ambos marcadores resultan muy útiles en el diagnóstico de IAM en pacientes con un electrocardiograma normal”, precisó Ladenson, quien es considerado el padre de los anticuerpos monoclonales utilizados por las casas comerciales para diseñar el método de determinación de CKMB.

La CKMB es una isoenzima de la creatina cinasa, más específico que ésta, “pero no específico al cien por cien”, según señaló Francisco Alvarez. Este marcador fue el método de referencia en el diagnóstico de IAM hasta mitad de la década de 1990, cuando comenzó a ser desplazado por la troponina I.

En el simposio, Nader Rifal, profesor en la Escuela de Medicina de Harvard y director del laboratorio de Química Clínica en el Hospital Infantil de Boston, puso de relieve la utilidad de la proteína C reactiva (PCR) en prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

Rifal explicó que, próximamente, la Asociación Americana de Cardiología (AHA) impulsará el desarrollo de protocolos clínicos en los que, además del colesterol, se determine la utilización de PCR como marcador en prevención primaria de enfermedad cardiaca.

Aseguró que es un marcador útil tanto en hombres como en mujeres, “bastantes parecido a la función del colesterol como valor pronóstico del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Actualmente, los casos de concentraciones elevadas de proteínas C reactivas son tratados con los mismos fármacos que se utilizan para reducir los niveles de colesterol. La PCR resulta particularmente útil en pacientes que si presentan riesgo de enfermedad cardiovascular pero tienen un nivel normal de colesterol.

TROPONINA T

La troponina T forma parte de un complejo de proteínas cardiacas implicadas en la unión de la actina y la miosina durante la contracción miocárdica. La triada está formada por **TnC**, **TnT**, con funciones de fijar calcio, unirse a la fibra de tropomiosina y la **TnI**, que cuando se fosforila produce una disminución de la afinidad del calcio por el complejo calcio-proteína C, por lo que inhibe la cooperación actina-miosina. Diferentes genes

codifican las distintas troponinas. La **TnT** es una proteínas de **37- 39,7kDa** (las proteínas de menos peso molecular aparecen antes en el torrente sanguíneo y se lavan antes de la circulación (CK 86 kDa; TnI 22 kDa)). La mayor parte forma parte del aparato contráctil o miofibrilla, localizada en el filamento fino (actina), encargándose de unirla íntimamente con la tropomiosina. Un 6 - 8% de la TnT está presente en el citosol del miocito, y se libera tras disrupción del sarcolema. Está presente, por peso, unas 13 veces más en músculo cardíaco que la CK-MB4. Se presenta bajo distinta **isoformas**, presentes en miocardio, músculo estriado de contracción rápida y lenta, codificadas por genes distintos.

Su vida media es de 120 minutos, pero puede detectarse proteínas circulante hasta 21 días después de un IAM debido a la degradación de las miofibrillas (hasta una semana más que la CK). Presenta una especificidad de órgano muy alta, por lo que una elevación de su concentración en sangre indica claramente necrosis células miocárdicas. Es un marcador de daño miocárdico.

La liberación de TnT es típicamente bifásica: el primer pico aparece en el 50% de los pacientes a la 4 horas (CK sólo el 25%), máxima a las 12 - 24 horas; ésta primera oelada se corresponde con la liberación del complejo terciario por daño de las miofibrillas, que posteriormente se degrada a complejo proteínas C-cTnI + C-cTnT libre junto con la cTnT liberada del pool citosólico; y un segundo pico el día cuatro, sobre todo en los pacientes que han sido reperfundidos.

La presencia de cTnT en plasma no es específica de la cardiopatía isquémica, sino que se libera en casos de IC (por lesión de los miocitos); por el contrario, hay estudios hechos en cerdos bajo remodelación VI importante tras un IAM, en los que los valores de cTnI y cTnT están disminuidos entre un 40 - 80% de lo normal, debido a una pérdida crónica de troponinas en un miocardio dañado en el que no hay suficiente capacidad de reexpresar los genes que aumentarían la síntesis proteica.

La **sensibilidad** para estos métodos dx varía en función del tiempo de medición: 50% a las 4 horas (umbral entre 0,1 y 0,2); 89% a las 6 horas; 100% a las 10 - 12 horas. La **especificidad** a las 6 horas es del 84%. De una manera global y según las series, presenta una **E** que varía entre 46 - 98% y una **S** algo menor del 100%.

El nivel de troponina T predice el pronóstico a corto plazo del SCA

Los niveles de troponina T son predictivos del pronóstico a corto plazo de los pacientes síndromes coronarios agudos (SCA), independientemente del nivel de aclaramiento de creatinina que presenten. Estos son los principales resultados de un estudio publicado la revista "The New England Journal of Medicine".

La investigación, dirigida por Ronnier Aviles, del Departamento de Cardiología de la Fundación Clínica Cleveland, en Estados Unidos, ha analizado los resultados pronóstico 7,033 pacientes incluidos en el estudio utilización global de estrategias para la apertura arterias coronarias ocluidas IV (gusto IV), de los que se disponía de datos iniciales sobre las cifras de troponina T y el aclaramiento de creatinina.

Se consideraron como anormales los valores de troponina T mayor o igual a 0.1 ng/ml aclaramiento de la creatinina se clasificó en cuartiles. La variable principal del

análisis, combinación de muerte o infarto de miocardio en un plazo de 30 días.

De los pacientes, 581 murieron o presentaron un infarto de miocardio. En aquellos con aclaramiento de la creatinina por encima del percentil 25, correspondiente a un valor, la elevación anormal de los niveles de troponina T fue predictiva de riesgo aumentado de muerte o infarto de miocardio (7 % en comparación de 5%; razón de probabilidad ajustada, 1,7; intervalo de confianza del 95% 1,3-2,2;p<0,001).

En los pacientes con un aclaramiento de la creatinina comprendido en el cuartil inferior, elevación de la cifras de troponina T fue igualmente predictiva de un mayor riesgo (20 comparación con 9%; razón de probabilidad ajustada 2,5; intervalo de confiar 95%, 1,8-3,3;p<0,001).

Ajustes

Cuando se consideró el aclaramiento de la creatinina como una variable continua, y aplicación de ajustes en función de edad, sexo, presencia de depresión del segmento ST presencia de insuficiencia cardiaca, realización previa de procedimiento de resvascularización, presencia de diabetes mellitus y otros factores de confusión, la elevación de los niveles de troponina T resultó ser un factor predictivo independiente del riesgo de todo el espectro de la función renal.

TEST DE TROPONINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE DAÑO CARDIACO

Troponinas en los síndromes coronarios agudos

Un metanálisis realizado en California nos cuenta que pacientes sin elevaciones del ST pero con cifras elevadas de troponina también tienen riesgo elevado.

Resultados

Después de las exclusiones, quedaron siete ensayos clínicos y 19 estudios de cohorte con 5400 pacientes examinados con troponina T y 6600 con troponina I. La edad media de los pacientes fue de 63 años y dos tercios eran hombres. Alrededor del 25 - 50% de los pacientes habían tenido previamente infarto agudo de miocardio. La cohorte de pacientes incluyó síndromes agudos coronarios y con angina inestable.

Los resultados finales ocurrieron más frecuentemente en los pacientes con un test de troponina positivo que en aquellos que test de troponina negativo.

RESULTADOS FINALES EVALUADOS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE IAM SIN ELEVACIÓN DEL ST EN EL ELECTROCARDIOGRAMA

	Número / Total (%)		
Test y resultado final	Test Positivo	Test Negativo	Riesgo relativo (95%IC)
Troponina T			
Muerte	99/1635 (6.1)	53/3524 (1.5)	4.1 (2.9 a 5.7)
Muerte	143/872 (16.4)	85/1412 (6.0)	3.0 (2.3 a 3.9)
Troponina I			
Muerte	108/1981 (5.5)	77/4422 (1.7)	3.3 (2.5 a 4.4)
Muerte o IAM	13/51 (25.5)	12/240 (5.0)	4.9 (2.4 a 10)

PACIENTES Y METODOS

Tipo de Estudio:

El presente es de tipo clínico, comparativo analítico de tipo caso control llevado a cabo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo setiembre del 2001 - setiembre del 2002.

Tamaño de Muestra:

Se calcula mediante la fórmula para cálculo de muestra usada en estimación y comparación de proporciones para una proporción sencilla. Empleando un alfa de 0.05 y una potencia de 80% lo que da un N de 99.

Sujeto de Estudio:

Se realizó en 216 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo troponina positivo 108 para cada grupo.

Objetivo Primario:

Comparar los efectos de dos regímenes de tratamiento: Enoxaparina y heparina no fraccionada en la incidencia de eventos isquémicos cardiacos clínicos durante los primeros 30 días en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del st troponina positivos.

Objetivo Secundario:

Evaluar la seguridad del régimen de tratamiento con enoxaparina versus heparina no fraccionada.

Criterios de Inclusión:

Pacientes de ambos sexos. Mayores de 18 años con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST troponina positivo.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Peso corporal fuera del rango 40-110 kilos.
- Si estaban recibiendo terapia trombolítica.
- Síndrome coronario agudo de origen no aterosclerótico.
- Historia reciente (menos de 6 meses) de angioplastia coronaria, by pass aorto coronario, infarto miocárdico o accidente cerebro vascular.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg / dl.)
- Lesiones orgánicas con posibilidad de sangrar.
- Cuenta de plaquetas menor de 150,000.
- Endocarditis infecciosa aguda.
- Anormalidad en la hemostasia heredada o adquirida.
- Tratamiento con anticoagulantes orales.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO

El grupo enoxaparina lo conforman pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo troponina positivos que a criterio del cardiólogo tratante inician la medicación a dosis de 1 miligramo por kilo de peso por dosis aplicada por vía subcutánea cada 12 horas hasta el día 6 o hasta 48 horas de estar asintomático según preferencia del cardiólogo la evaluación clínica de las variables de eficacia y seguridad se realizó el día 30, sin embargo el seguimiento clínico se realizó día a día y los datos de laboratorio según protocolo del servicio. El grupo de heparina no fraccionada lo forman los pacientes con síndrome coronario agudo troponina positivo que a criterio del cardiólogo tratante inicie la medicación con 5000 UI en bolo seguido con infusión de 2500 UI/hora hasta 48 horas de estar asintomático.

VARIABLES

El criterio de eficacia del estudio será la variable de eficacia combinada (muerte cardíaca, infarto de miocardio, angina refractaria y recurrencia de angina).

Los criterios secundarios para seguridad serán la ocurrencia de hemorragia mayor, trombocitopenia severa y hemorragia menor.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DE EFICACIA

INFARTO DE MIOCARDIO.- Dolor retroesternal o precordial prolongado resistente a nitratos asociados con cambios característicos en el segmento ST o la presencia de

ondas Q y confirmadas por un incremento en la fracción MB de creatinina fosfoquinasa sérica mayor al doble del límite superior normal.

ANGINA REFRACTARIA.- Dolor anginoso (Inicial o recurrente) asociado con cambios en el segmento ST u onda t, sin incremento en los marcadores enzimáticos e isquemia que ocurren o persisten bajo infusión de nitroglicerina en combinación con beta bloqueadores o antagonistas de calcio.

RECURRENCIA DE ANGINA INESTABLE.- Angina recurrente asociada con cambios en el segmento ST en el electrocardiograma sin incremento en los marcadores enzimáticos séricos de isquemia cardiaca.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DE SEGURIDAD:

TROMBOCITOPENIA SEVERA.- Definida como una cuenta de plaquetas de menos de 100 mil o una reducción en la cuenta de plaquetas de al menos 40% asociada con signos clínicos (sangrado o eventos trombóticos) o alternativamente con una cuenta de plaquetas menor a 50 mil con o sin signos clínicos.

HEMORRAGIA MAYOR.- Sangrado sintomático asociado con una reducción en hemoglobina mayor a 2 gr/dl, hemorragia retroperitoneal, o intracraneal, hemorragia que requirió transfusión o muerte hemorrágica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Las variables se compararon entre el grupo enoxaparina y el control histórico usando la prueba Z de aproximación normal a la distribución binomial (aproximación Z). Los datos que se consideran para el control histórico (heparina no fraccionada) son los mejores objetivos en la literatura (8,9,10): Eventos finales (muerte, infarto de miocardio y angina refractaria) 23.3% ; hemorragia mayor 7% hemorragia menor 8.8% y trombocitopenia severa 3.7%.

RESULTADOS:

Las características básicas de las poblaciones en estudio de acuerdo al grupo de tratamiento de enumeran en la tabla 1.

No hubo diferencias significativas en ninguna variable del nivel basal entre los grupos de tratamiento lo que nos permite comparar los eventos finales y los efectos adversos.

TABLA 1

CARACTERÍSTICA	ENOXAPARINA	HEPARINA NO FRAC.	P
DEMOGRAFICOS			
Edad promedio	68.3	68.1	0.89
Peso promedio	75.2	76.1	0.83
Sexo masculino %	61.1	60.18	0.85
FACTORES DE RIESGO			
Anteced. Familiares	36.11	37	0.88
Tabaquismo	44.4	43.5	0.89
Hipertensión	63.88	64.8	0.88
Dislipidemia	51.8	50.9	0.89
Diabetes Mellitus	22.2	23.14	0.87
Obesidad	15.7	14.8	0.85
ANTEC. CARD. PREV.			
Infarto miocardio	19.44	18.52	0.86
Test esfuerzo positivo	13.88	12.96	0.84
By pass aorto coron.	11.11	10.18	0.82
Cateterismo card. Prev.	7.4	6.48	0.79
Angioplastia previa	4.6	3.7	0.73
CAMBIOS EN EL EKG			
Cambios en la onda t	62	61.11	0.88
Depresión del ST	28.7	27.77	0.8
Sin cambios en el st	9.25	11.11	0.65

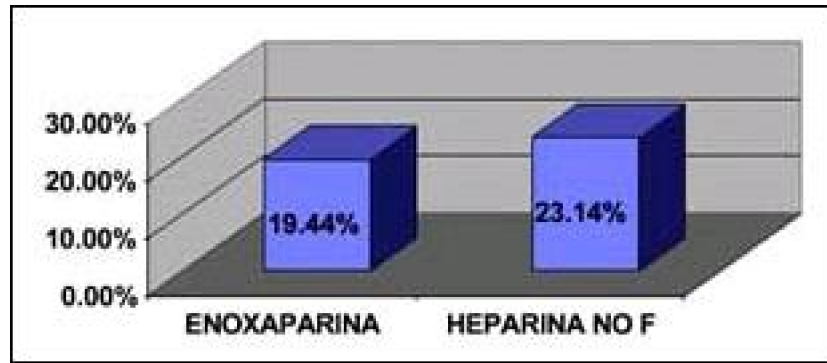
COMPARACIÓN EVENTOS FINALES ENOXAPARINA VS. HEPARINA NO FRACCIONADA AL DIA 30:

Comparando el 19.44% de eventos finales adversos del estudio (grupo enoxaparina con el 23.14% (grupo heparina no fraccionada) no se encontró diferencias significativas (p:0.501).

COMPARACION EVENTOS FINALES:ENOXAPARINA VS HEPARINA NO FRACCIONADA

P:0.501 (NS)

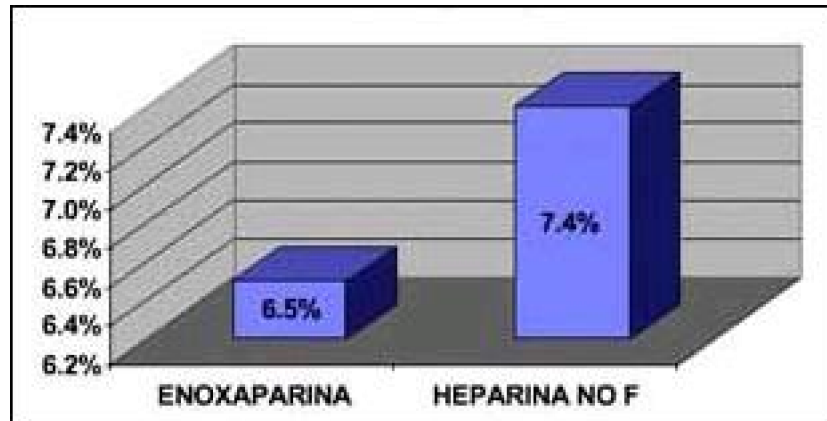
Heparina no fraccionada versus enoxaparina en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST troponina positivo.



COMPARACIÓN EVENTOS ADVERSOS HEMORRAGIA MAYOR: Comparando el 6.5% (n=7) en el grupo enoxaparina con el 7.4% heparina no fraccionada no se obtiene diferentes significativa p:0.802.

COMPARACION HEMORRAGIA MAYOR ENOXAPARINA VS HEPARINA NO FRACCIONADA

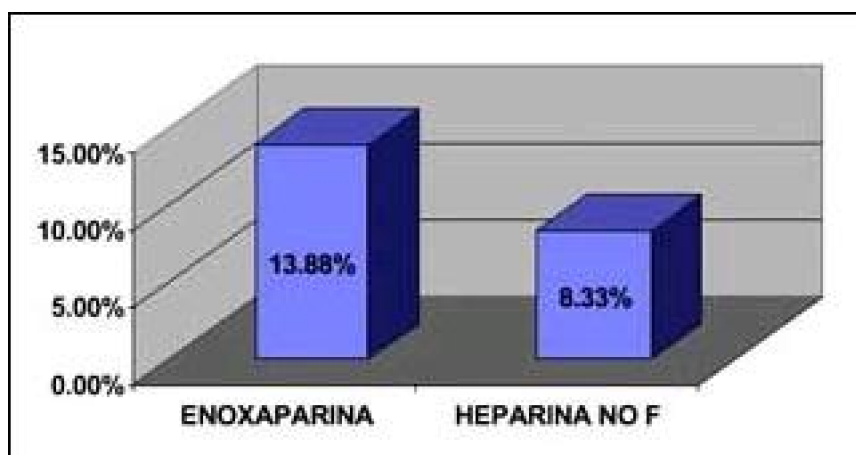
P:NS (0.802)



COMPARACION EVENTOS ADVERSOS HEMORRAGIA MENOR: Comparando el 13.88% (n=15) para el grupo enoxaparina con el 8.33% heparina no fraccionada no se encontró diferencia significativa.

EVENTOS ADVERSOS HEMORRAGIA MENOR ENTRE ENOXAPARINA VS HEPARINA NO FRACCIONADA

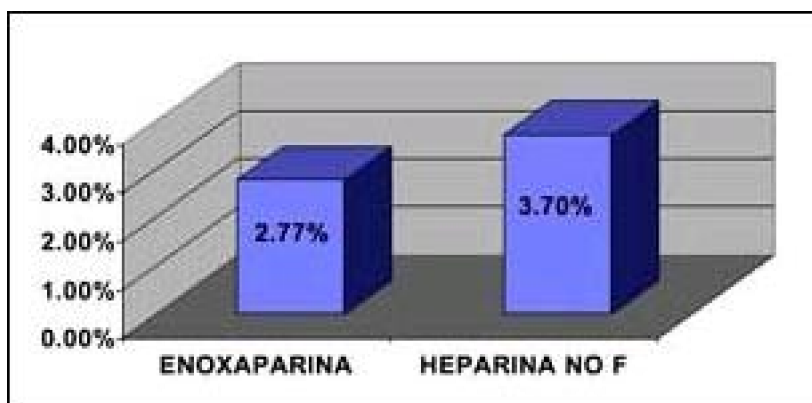
P:NS (0.19)



COMPARACIÓN EVENTOS ADVERSOS TROMBOCITOPENIA SEVERA:
 Comparando el 2.77% (n=3) para el grupo enoxaparina con el 3.7% heparina no fraccionada (histórico) no se encontró diferencia significativa p:0.617.

EVENTOS ADVERSOS TROMBOCITOPENIA SEVERA ENTRE ENOXAPARINA VS HEPARINA NO FRACCIONADA

P:NS 0.617



DISCUSIÓN:

Diversos estudios clínicos randomizados han demostrado que la heparina de bajo peso molecular son tan eficaces o mejores que heparina no fraccionada para prevenir la trombosis venosa profunda perioperatoria y el tromboembolismo luego de cirugía abdominal mayor y prótesis de cadera y rodilla (9).

Gurfinkel y cols (6) comparó directamente la heparina de bajo peso molecular (nadroparina) y aspirina versus heparina no fraccionada adaptada al tiempo parcial de tromboplastina activada por vía intravenosa y aspirina observó una disminución superior al 50% en angina recurrente (44% versus 21.4%) y así mismo una considerable disminución de isquemia silente, revascularización y hemorragia mayor en el grupo de bajo peso molecular.

El estudio FRIC (10) un estudio randomizado, abierto (en la fase hospitalaria) que involucraba 1500 pacientes con síndromes coronarios agudos sin onda Q comparó la heparina de bajo peso molecular (dalteparina) y aspirina con heparina no fraccionada intravenosa y aspirina no encontrándose diferencia alguna en cuanto a eficacia o hemorragias entre los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular y dalteparina. Por el contrario en el estudio ESSENCE (8) que incluyó 3155 pacientes demostró que existe diferencia significativa $P:0019$ para el punto final triple combinado (muerte, infarto miocárdico Q y angina refractaria) a favor de la enoxaparina 23.3% a 16.2%, este beneficio se obtiene sin un incremento de las hemorragias mayores pero con un aumento significativo de las hemorragias menores (equimosis en el sitio de inyección).

En nuestro estudio considerando la importante limitación de no ser un estudio

Heparina no fraccionada versus enoxaparina en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST troponina positivo.

randomizado pues se busco un control pareado, no se encontró diferencias significativas en cuanto al punto final triple combinado (muerte, infarto miocárdico Q y angina refractaria) 23.14% versus 19.44% (:0.501) no encontrándose diferencias significativas en eventos adversos (hemorragia mayor, hemorragia menor ni trombocitopenia).

CONCLUSIONES:

- No existe diferencias significativas en la presencia de eventos isquémicos adversos entre enoxaparina y heparina no fraccionada con una nivel de significancia de 95% y potencia del 80%.
- No existe diferencia significativa en los eventos secundarios adversos entre enoxaparina y heparina no fraccionada con un nivel de significancia de 95% y potencia de 80%.

BIBLIOGRAFÍA

- HIRS J LEVINE MN Low molecular weight heparin. *Blood* 1998;79:1-17
- SPINLER SA, NAWARSAS J. Low molecular weight heparins for acute coronary Syndromes. *Ann Pharmacother* 1998;32:103-110.
- WARKENTIN T.,LEVINE M.,HIRSH J et al. Heparin induced trombocitopenia in patients treated with low molecular weight heparin of unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1999;332:1330-5.
- LEIZORVICZ A: Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin un initial treatment of deep venous thrombosis an updated metanalysis. *Drugs* 1998;52 (supp 17):30-37.
- MYERS T., AGNELLI O, HULL RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561-578.
- GURFINKEL E., MANOS E, MEJAIL R. Et al Low molecular weight heparin vs regular heparin or aspirin in the treatment of angine inestable and silent ischemic j. *Am cardiol* 1995;26:313-8.
- Fragmin during inestability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin instability in coronary artery disease. *LANCET* 2000; 347:561-8
- COHEN M; DEMERS C; GURFINKEL E. Et al. A comparison of low molecular - weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease N

Engl.J.Med. 1999;337(7) 447-452.

SPIRO T, JOHNSON G, CHRISTIE M et al: Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery Ann Inter Med. 1994;81-89.

KLEIN N for FRIC Study group. Low molecular weight heparin (dalteparina) in the management of unstable coronary artery disease J.Am. Coll. Cardiol 1999 abst 359A.

ANEXO

HEPARINA NO FRACCIONADA VERSUS ENOXAPARINA EN EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST-TROPONINA POSITIVO EN HNERM 2001.

Datos Generales

Nombres y Apellidos:Edad:

Sexo: Peso: Talla: Telef.: Ss:

Factores de Riesgo

- HTA: - Historia de IMA:
- Diabetes: - Historia de Angina x Enf. Coronaria
- Dislipidemia: - Antec. Fam. de Enf. Coronaria Prem.
- ACV: - Ac. Urico
- Tabaco Actual: - Homocistinemia

Tratamiento Concomitante

- Aspirina: Ca antagonista
- Nitratos: Inh. ECA
- B.Bloqueadores Estatinas
- Otros: tirofiban,Clopidogrel.

Heparina no fraccionada versus enoxaparina en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST troponina positivo.

Variables de Seguridad Secundaria

6 Días	15 días	30 días
--------	---------	---------

IMA

ACV

Angina Refractaria

Angina Recurrente

Qx o Angioplastia urg.

Muerte y causa:

Variables de Seguridad Secundaria

6 Días	15 días	30 días
--------	---------	---------

- Hemorragia:

- Trombocitopenia:

- Muerte:

- Transf..sanguínea: