

Comparación de enoxaparina y heparina no fraccionada en el infarto agudo de miocardio tratado con fibrinólisis

En los enfermos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con fibrinólisis, el tratamiento con enoxaparina se asocia con una reducción absoluta de 2,1% del riesgo de muerte o reinfarcto en los siguientes 30 días cuando se compara con heparina no fraccionada pero aumenta el riesgo absoluto de hemorragia mayor en 0,7%.

In patients with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction, treatment with enoxaparin is associated with an absolute reduction of 2.1% in the risk of death or reinfarction within 30 days when compared with unfractionated heparin but increases 0.7% the absolute risk of major bleeding.

Artículo: Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy S, Ruda M, Sadowski Z, et al, for the EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;354:1477-88.

Antecedentes: en los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento más empleado para la reperfusión es la fibrinólisis. La trombina contenida en el trombo parcialmente lisado activa las plaquetas y toda la cascada de la coagulación, siendo probablemente éste el mecanismo ligado a la reoclusión y al reinfarcto precoces tras la trombólisis. Por este motivo, se realiza tratamiento coadyuvante con aspirina. En cuanto al tratamiento con heparina, aunque existe controversia sobre el papel que pueda desempeñar en la prevención de la reoclusión de la arteria relacionada con el infarto, en las guías de práctica clínica de distintas sociedades científicas^{1,2} se recomienda el tratamiento con heparina no fraccionada por vía intravenosa en los pacientes que han sido fibrinolisados con un agente fibrinolítico no selectivo como alteplasa, reteplasa o tenecteplasa (Recomendación: acuerdo general sobre su eficacia y beneficio; nivel de evidencia: opinión de expertos), y en los pacientes fibrinolisados con un agente no selectivo (estreptocinasa, urocinasa) que presenten alto riesgo de embolización sistémica

(Recomendación: acuerdo general sobre su eficacia y beneficio; nivel de evidencia: estudios no randomizados).

Las heparinas de bajo peso molecular tienen como principal ventaja sobre la heparina no fraccionada el hecho de que no es necesario monitorizar el nivel de anticoagulación a través de la medición del tiempo de cefalina. Los estudios ASSENT-3 y ASSENT-3 PLUS mostraron que en los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST fibrinolisados con tenecteplasa, el tratamiento con enoxaparina durante 7 días redujo el desenlace combinado de muerte a los 30 días, reinfarcto intrahospitalario o isquemia refractaria intra-hospitalaria cuando se comparó con el tratamiento con heparina no fraccionada durante 48 horas (11,4% frente al 15,4%, $p < 0,001$, en ASSENT-3 y 14,2% frente al 17,4%, $p = 0,08$, en ASSENT-3 PLUS), pero aumentó la frecuencia de sangrado mayor en el grupo de pacientes tratados con enoxaparina (3% frente al 2,2% en ASSENT-3 y 4% frente al 2,8% en ASSENT-3 PLUS)^{3,4}.

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la enoxaparina y de la heparina no fraccionada en el tratamiento de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST a los que se ha realizado fibrinólisis.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos

	Grupo enoxaparina (n = 10.256)	Grupo heparina no fraccionada (n = 10.223)
Edad, años, mediana	59	60
Hombres, %	76	77
Diabetes mellitus, %	15	15
Infarto de miocardio anterior, %	44	44
Clase Killip, %		
I	89	89
II	10	10
III	0,9	1
IV	0,1	0,1
Sin datos	0,1	< 0,1
Tiempo desde comienzo de síntomas hasta inicio de tratamiento fibrinolítico, horas, mediana	3,1	3,2
Tratamiento fibrinolítico, %		
Tenecteplasa	19	20
Alteplasa	55	54
Reteplasa	5	5
Estreptokinasa	20	20
Ninguno	0,3	0,3
Medicaciones durante el ingreso hospitalario, %		
Aspirina	95	95
Clopidogrel	27	29
Bloqueadores beta	86	85
IECA o bloqueador de receptor de angiotensina	80	79
Estatina	69	69

IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado.

Lugar: 674 hospitales en 48 países.

Período de estudio: desde 24 de octubre de 2002 hasta 1 de octubre de 2005.

Pacientes (tabla 1) (fig. 1):

Criterios de inclusión: 1. Edad ≥ 18 años; 2. Síntomas de isquemia coronaria en reposo de duración ≥ 20 minutos en las 6 horas antes

de la asignación aleatoria; 3. Elevación del segmento ST $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones de miembros o $\geq 0,2$ mV en dos derivaciones contiguas precordiales, o bloqueo de rama izquierda; 4. Estar programados para fibrinólisis con estreptocinasa, tenecteplasa, alteplasa, o reteplasa.

Criterios de exclusión: 1. Shock cardiogénico; 2. Pericarditis; 3. Síntomas de disección aórtica; 4. Contraindicación para fibrinólisis; 5. Haber recibido heparina de bajo peso

Figura 1. Diagrama de pacientes

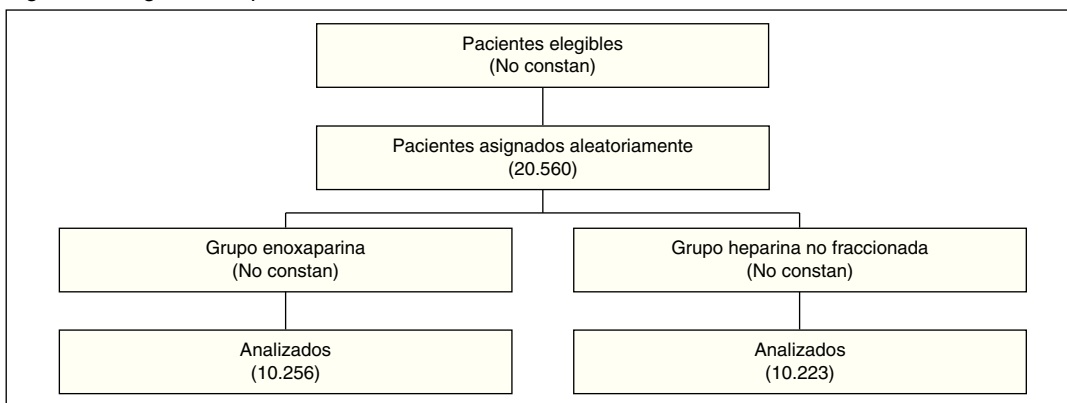


Tabla 2. Muerte o reinfarto a los 30 días

Grupo Enoxaparina	1.017/10.256 (9,9%)
Grupo heparina no fraccionada	1.223/10.223 (12,0%)
RR (IC 95%)	0,83 (0,77 a 0,90)
RRR (IC 95%)	17,1% (10,3% a 23,4%)
RAR (IC 95%)	2 % (1,2% a 2,9%)
NNT (IC 95%)	49 (35 a 84)

RR: riesgo relativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; NNT: número necesario para tratar; IC: intervalo de confianza.

molecular en las 8 horas anteriores;
6. Insuficiencia renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl en hombres o > 2 mg/dl en mujeres;
7. Esperanza de vida inferior a 12 meses.

Intervenciones que se comparan:

Grupo enoxaparina: se administró enoxaparina o placebo del siguiente modo. En los pacientes < 75 años se administró una dosis de 30 mg por vía intravenosa y 15 minutos más tarde una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea.

Esta última dosis se repitió cada 12 horas.

En los pacientes ≥ 75 años se eliminó la dosis intravenosa y se administró una dosis subcutánea de 0,75 mg/kg cada 12 horas.

Para las dos primeras dosis por vía subcutánea, la dosis se limitó a un máximo de 100 mg para pacientes < 75 años y a 75 mg para los pacientes ≥ 75 años. La administración de enoxaparina o placebo se mantuvo hasta el alta hospitalaria o durante un máximo de 8 días, lo que ocurriera antes.

Para reducir el riesgo de sangrado, la dosis intravenosa inicial se eliminó en los pacientes que habían recibido al menos 4.000 U de heparina no fraccionada en las anteriores 3 horas a la asignación aleatoria, y en los

pacientes con aclaramiento estimado de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosis de enoxaparina fue de 1 mg/kg al día.

Grupo heparina no fraccionada: se administró heparina no fraccionada o placebo del siguiente modo. Una dosis inicial intravenosa de 60 U/kg (máximo 4.000 U) excepto en los pacientes que hubieran recibido al menos 4.000 U de heparina no fraccionada en las tres horas antes de la asignación aleatoria. Transcurridos 15 minutos desde la dosis intravenosa en bolo, se iniciaba una infusión intravenosa continua de 12 U/kg/hora (máxima 1.000 U/hora) que se ajustaba para mantener un tiempo de cefalina de 1,5 a 2 veces el valor control de cada laboratorio (el personal responsable del cuidado del paciente fue ciego para este resultado). La infusión intravenosa continua debía mantenerse al menos durante 48 horas y podía ser mantenida por más tiempo a discreción del médico responsable.

Todos los pacientes recibieron entre 150 a 325 mg de aspirina por vía oral o 500 mg por vía intravenosa en las primeras 24 horas y 75 a 325 mg por vía oral a diario durante al menos 30 días. Otros agentes antiplaquetarios, como el clopidogrel, se podían usar en caso de alergia a aspirina o junto con la aspirina a discreción del investigador.

Desenlaces principales: combinación de muerte por cualquier causa o reinfarto en los siguientes 30 días tras la asignación aleatoria.

Asignación aleatoria: sí, oculta, estratificada para el agente fibrinolítico empleado.

Tabla 3. Efectos sobre el sangrado* evaluados en la población tratada

	Grupo enoxaparina (n = 10.176)	Grupo heparina no fraccionada (n = 10.151)
Sangrado mayor		
A las 48 horas	146 (1,4%)	101 (1,0%)
A los 8 días	185 (1,8%)	124 (1,2%)
A los 30 días	211 (2,1%)	138 (1,4%)
Hemorragia cerebral		
A las 48 horas	68 (0,7%)	56 (0,6%)
A los 8 días	81 (0,8%)	62 (0,6%)
A los 30 días	84 (0,8%)	66 (0,7%)
Sangrado menor		
A las 48 horas	159 (1,6%)	122 (1,2%)
A los 8 días	236 (2,3%)	162 (1,6%)
A los 30 días	260 (2,6%)	184 (1,8%)

El número necesario para producir un episodio de sangrado mayor con enoxaparina frente a heparina no fraccionada fue 141 (IC 95%: 91 a 150).

*El sangrado se definió según los criterios TIMI: sangrado mayor (hemorragia intracaneal o sangrado asociado con un descenso de la hemoglobina superior a 5 g/dl) y sangrado menor (hemorragia asociada con un descenso de la hemoglobina entre 3 y 5 g/dl).

Enmascaramiento: sí.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados (tablas 2 y 3): el tratamiento con enoxaparina duró una mediana de 7 días (rango intercuartil: 4,5 a 7,5 días) y con heparina no fraccionada duró una mediana de 2 días (rango intercuartil: 2,0 a 2,2 días). El análisis de subgrupos predefinidos muestra que la reducción en los desenlaces principales

no alcanza significación estadística en los enfermos mayores de 75 años o en los fibrinolizados con estreptocinasa.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: beca de Sanofi-Aventis para el TIMI Study Group.

Conflicto de intereses: el conflicto de intereses con Sanofi-Aventis está expresado en el texto.

Conclusiones de los autores: en los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que son tratados mediante fibrinólisis, el tratamiento con enoxaparina es de eficacia superior al tratamiento con heparina no fraccionada pero se asocia a un aumento de los episodios de sangrado mayor.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están en consonancia con los resultados del estudio. Este estudio, más que aportar información clínica nueva, confirma los resultados del ensayo clínico ASSENT-3. Ambos estudios muestran que por cada 67 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST tratados con fibrinólisis, el tratamiento con enoxaparina, en lugar de heparina no fraccionada, evita un reinfarcto, y que este beneficio se produce a pesar de aumentar el número de episodios de sangrado mayor, sin que alcance significación estadística el aumento del riesgo de hemorragia intracerebral. La principal diferencia entre este estudio y el ASSENT-3 es que en este último todos los pacientes fueron tratados con un agente fibrina-específico (tenecteplasa) y en el estudio actual un 20% de los pacientes fueron tratados con estreptocinasa, mostrando el análisis por subgrupos que en los pacientes tratados con estreptocinasa no hay diferencias en el desenlace combinado de muerte o reinfarcto a los 30 días entre los pacientes tratados con enoxaparina o con heparina no fraccionada. Por otra parte, en los pacientes que son fibrinolizados con agentes no específicos no está recomendada la anticoagulación con ningún tipo de heparina, salvo que tengan factores de riesgo para embolismo sistémico^{1,2}. Lo que todavía está por dilucidar es si la mayor eficacia de la enoxaparina sobre la heparina no fraccionada observada en los ensayos ASSENT-3, ASSENT-3 PLUS y el actual estudio es debida a mayor efecto antitrombótico intrínseco o a mayor efecto vinculado a la prolongación del tratamiento (7 días frente a 2 días). El hecho de que en las curvas de Kaplan-Meier de estos tres ensayos se observe que el efecto beneficioso de la enoxaparina, aunque ya está presente a las 48 horas, todavía aumenta más en los siguientes días, momento en que ya no están recibiendo heparina no fraccionada los pacientes asignados a este tratamiento, hace pensar que, al menos, parte de la diferencia en el efecto sea debida a la mayor duración del tratamiento.

Bibliografía

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:e82-e292.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
3. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and

safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13. (Revisado en *Med Intensiva*. 2002;26:520-2.)

4. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Aagey AAJ, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting. The assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135-42.