

Revisión sistemática de la eficacia y la seguridad de enoxaparina o heparina no fraccionada en el tratamiento antitrombótico del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, el tratamiento con enoxaparina se asocia con una reducción del 1% en el desenlace combinado de muerte o reinfarcto no fatal a los 30 días cuando se compara con la heparina no fraccionada.

In patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome, antithrombin therapy with enoxaparin is associated with a reduction of 1% in the combined end point of death or nonfatal infarction at 30 days when compared with unfractionated heparin.

Artículo: Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST elevation acute coronary syndromes. JAMA. 2004;292:89-96.

Antecedentes: el tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST se basa actualmente en el empleo de agentes antiplaquetarios y antitrombóticos. El tratamiento antitrombótico se realiza con heparina no fraccionada o con heparina de bajo peso molecular. Entre las limitaciones descritas en el uso de la heparina no fraccionada están: estrecha ventana terapéutica, activación plaquetaria, incapacidad para inhibir la trombina unida al coágulo y necesidad de monitorización. Estas limitaciones son menores con las heparinas de bajo peso molecular, debido a su mayor relación anti factor Xa- antifactor IIa. Por el contrario, el efecto anticoagulante de la heparina no fraccionada es más fácil y rápido de revertir que el de las heparinas de bajo peso molecular. Teniendo en cuenta estas potenciales limitaciones y ventajas hay grupos que prefieren utilizar la enoxaparina y otros la heparina no fraccionada. Los primeros ensayos clínicos que compararon la eficacia de la heparina no fraccionada y de

la enoxaparina en el SCA fueron realizados en una época en la que la estrategia de tratamiento del SCA era conservadora, y se demostró una reducción significativa del desenlace combinado de muerte o reinfarcto no fatal en los pacientes tratado con enoxaparina^{1,2}. Sin embargo, los últimos ensayos clínicos se han realizado en un momento en que la estrategia de tratamiento del SCA incluye la revascularización precoz y el empleo de clopidogrel e inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa. Estos ensayos han mostrado una tendencia no significativa hacia una reducción en el desenlace combinado de muerte o infarcto no fatal en los pacientes tratados con enoxaparina junto con una tendencia no significativa hacia mayor sangrado^{3,4}.

Objetivo: evaluar de manera sistemática los desenlaces de muerte por cualquier causa, infarcto de miocardio no fatal, transfusión, y de hemorragia mayor observados en los 6 ensayos clínicos que han comparado la enoxaparina y la heparina no fraccionada en el tratamiento del SCA sin elevación del segmento ST.

Tipo de estudio: revisión sistemática, con metaanálisis.

*Esta sección está financiada con la ayuda ISCIH-FIS 02/8115.

Tabla 1: Características de los 6 estudios incluidos en la revisión sistemática

| | ESSENCE | | TIMI 11B | | ACUTE II | | INTERACT | | A to Z | | SYNERGY | |
|--|---------|-------|----------|-------|----------|-----|----------|-----|--------|-------|---------|-------|
| | Enox. | HNF | Enox. | HNF | Enox. | HNF | Enox. | HNF | Enox. | HNF | Enox. | HNF |
| Número de pacientes | 1.607 | 1.564 | 1.953 | 1.957 | 315 | 210 | 380 | 366 | 2.026 | 1.961 | 4.993 | 4.985 |
| Cateterismo diagnóstico, % | 48 | 52 | 53 | 54 | 59 | 60 | 62 | 65 | 60 | 62 | 92 | 92 |
| Intervención coronaria percutánea, % | 15 | 19 | 18 | 19 | 28 | 31 | 27 | 30 | 30 | 31 | 47 | 47 |
| Cirugía de <i>bypass</i> aortocoronario, % | 12 | 14 | 18 | 19 | 16 | 19 | 13 | 12 | 9 | 10 | 19 | 18 |
| Aspirina, % | 65 | 66 | 83 | 84 | 96 | 96 | 96 | 96 | 99 | 98 | 95 | 95 |
| Tienopiridina, % | 3 | 2 | 2 | 1 | 8 | 8 | 16 | 15 | ND | ND | 66 | 67 |
| Inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa | ND | ND | ND | ND | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 56 | 58 |
| Tratamiento antitrombótico antes de la asignación aleatoria, % | 0 | 0 | 36 | 37 | ND | ND | 20 | 19 | 68 | 70 | 76 | 75 |
| Criterios diagnósticos de IAM, % | | | | | | | | | | | | |
| Cambios electrocardiográficos | 56 | 57 | 82 | 83 | ND | ND | 23 | 22 | 70 | 72 | 78 | 79 |
| Cambios en enzimas de necrosis | ND | ND | 38 | 40 | 59 | 58 | 82 | 85 | 80 | 80 | 84 | 84 |

IAM: infarto agudo de miocardio; Enox: enoxaparina; HNF: heparina no fraccionada; ND: no disponible.

Intervenciones específicas incluidas en la revisión: tratamiento anticoagulante con enoxaparina o con heparina no fraccionada.

Tipo de pacientes incluidos en la revisión: pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q.

Desenlaces principales: la eficacia se evaluó teniendo en cuenta la mortalidad por cualquier causa y el desenlace combinado de muerte o reinfarcto no fatal en los siguientes 30 días tras la asignación aleatoria.

La seguridad se evaluó teniendo en cuenta la frecuencia de hemorragia mayor, en el modo en que fuera definida en cada estudio, y la necesidad de transfusión.

Se realizaron dos análisis, uno para la totalidad de los pacientes incluidos en los estudios y otro para el subgrupo de pacientes que no recibió tratamiento antitrombótico antes de la asignación aleatoria, con el fin de evitar la posible "confusión" producida por administrar heparina antes de la asignación aleatoria.

Tipo de estudios incluidos en la revisión: ensayos clínicos con asignación aleatoria.

Fuentes consultadas, términos de la búsqueda e idioma: no se menciona que se haya realizado una búsqueda bibliográfica. Se han incluido los ensayos clínicos publicados que se consideran

Tabla 2: Resultados globales de eficacia a los 30 días

| | Mortalidad* | Muerte o infarto no fatal [†] |
|--|--------------------|--|
| BR (enoxaparina/heparina no fraccionada) | 1,00 (0,85 a 1,17) | 0,91 (0,83 a 0,99) |
| IRB (IC 95%) | 0% (-17 a 15) | 8% (1 a 17) |
| IAB [†] (IC 95%) | 0 | 1%; (0 a 2) |
| NNB (IC 95%) | NA | 115 (60 a 1.463) |

IC: Intervalo de confianza; NA: no aplicable.

*La mortalidad fue 3% en ambos grupos. [†]La incidencia de muerte e infarto no fatal fue 10,1% en el grupo tratado con enoxaparina y 11,0 en el tratado con heparina no fraccionada.

de referencia por su calidad metodológica y gran tamaño muestral.

¿Cómo se extrajeron los datos?: no consta. Los autores tuvieron acceso a los datos de 3 ensayos clínicos. La información de los otros ensayos fueron suministrados por los investigadores principales y corroborados por los que financiaron los estudios.

Estudios incluidos (tabla 1): seis estudios con un total de 21.946 pacientes.

Resultados principales (tabla 2 y tabla 3): en el subgrupo de enfermos no tratados con heparinas antes de la asignación aleatoria (a recibir enoxaparina o heparina no

Tabla 3: Resultados globales de seguridad

| Desenlace (número de estudios) | Enoxaparina | Heparina no fraccionada | Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) |
|---|------------------|-------------------------|--|
| Hemorragia mayor hasta 7 días después de la aleatorización (n = 4)* | 381/8.044 (4,7%) | 386/8.606 (4,5%) | 1,04 (0,89 a 1,39) |
| Transfusión hasta 7 días después de la aleatorización (n = 4)* | 581/8.044 (7,2%) | 647/8.606 (7,5%) | 1,01 (0,89 a 1,14) |

*Se excluyeron los estudios A to Z y ACUTE II porque en éstos no se reporta la tasa de transfusión y de sangrado en los primeros 7 días tras la asignación aleatoria.

fraccionada): 1. La muerte o infarto no fatal a los 30 días fue 8,0% en el grupo tratado con enoxaparina y 9,4% en el tratado con heparina no fraccionada. NNB 70 (IC 95%: 39 a 324). 2. La incidencia de hemorragia mayor hasta 7 días después de la aleatorización fue 3,8% y 3,4% respectivamente.

Financiación del estudio: Aventis Inc. El patrocinador proporcionó datos, revisó el análisis estadístico, revisó el manuscrito y proporcionó comentarios al mismo, pero no tuvo poder de veto sobre la publicación de dicho trabajo.

Conclusiones de los autores: La enoxaparina es más eficaz que la heparina no fraccionada para prevenir el desenlace combinado de muerte o infarto no fatal de miocardio en los pacientes con SCA.

Conclusiones de los revisores: Las conclusiones de los autores están en consonancia con los resultados del estudio. Los hallazgos principales de esta revisión sistemática son que: 1. la administración de la enoxaparina es marginalmente más eficaz que la heparina no fraccionada en estos enfermos; 2. posiblemente la mayor eficacia de la enoxaparina se debe al efecto en los enfermos que no reciben inicialmente tratamiento antitrombótico; 3) ambas alternativas se asocian a un riesgo de sangrado similar.

Aunque en la revisión sistemática no se aprecia heterogeneidad entre los diferentes ensayos clínicos, los hallazgos de los ensayos clínicos recientes deben ser tenidos en consideración. En el estudio SYNERGY 3, el desenlace combinado de muerte o infarto no fatal a los 30 días fue de 14% en el grupo de enoxaparina y de 14,5% en el grupo de heparina no fraccionada (RR 0,96 [IC 95% 0,86 a 1,07]). En el estudio A to Z 4 la incidencia de muerte e infarto no fatal a los 30 días fueron 7,4% y 7,9% respectivamente (RR 0,94 [IC 95% 0,73 a 1,20]).

En conjunto, por tanto, es esperable que la progresiva implantación del tratamiento precoz (antitrombótico, intervencionista, antiagregante) disminuyan el efecto beneficioso de la enoxaparina sobre la heparina no fraccionada, tal como muestran los estudios SINERGY y A to Z.

Bibliografía

1. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary events study group. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.

2. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in instable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.

3. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy. Primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.

4. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KAA, Verheugt FWA, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin. *JAMA*. 2004;292:55-64.