

Utilización de enoxaparina o heparina no fraccionada en combinación con abciximab durante la intervención coronaria percutánea: estudio piloto aleatorizado

Guillermo Galeote, Monser Hussein, Nicolás Sobrino, Luis Calvo, Ángel Sánchez-Recalde y José A. Sobrino

Unidad Médico-Quirúrgica de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción y objetivos. La experiencia acumulada en los estudios NICE sugiere que el uso de enoxaparina (con o sin abciximab asociado) en la angioplastia es seguro y eficaz. Sin embargo, no existe ningún estudio aleatorizado que compare ambas estrategias. El objetivo ha sido evaluar la seguridad de la estrategia enoxaparina-abciximab frente a heparina no fraccionada (HNF) HNF-abciximab en la ACTP.

Pacientes y método. Un total de 99 pacientes sometidos a ACTP fue asignado aleatoriamente a recibir enoxaparina en bolo intravenoso preprocedimiento (grupo enoxaparina, 50 pacientes, 0,75 mg/kg) o HNF (grupo HNF, 49 pacientes, 70 U/kg). Ambos grupos recibieron abciximab de manera estándar. Se determinaron el APTT, CPK, MB, troponina I, hemoglobina y recuento de plaquetas a las 5 y 17 h posprocedimiento. Las variables de estudio fueron: incidencia de hemorragia mayor, acontecimientos clínicos y elevación de los marcadores de necrosis miocárdica.

Resultados. Hubo menos hemorragias mayores en el grupo enoxaparina (1 frente a 4), aunque no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias significativas en los acontecimientos clínicos hospitalarios. Se observó un menor incremento del APTT a las 5 h en el grupo enoxaparina frente al HNF ($p = 0,02$). En el grupo HNF fue imposible retirar los introductores a las 5 h en 7 pacientes debido a $APTT > 60$ s frente a uno en el grupo enoxaparina. Se apreció elevación de CPK posprocedimiento en el 8% del grupo enoxaparina y en el 6,1% en el grupo de HNF ($p = NS$). No se observó trombocitopenia en ningún grupo.

Conclusiones. La estrategia combinada enoxaparina-abciximab como terapia adyuvante en la ACTP es segura y está asociada a un bajo índice de hemorragias mayores, acontecimientos clínicos intrahospitalarios y elevación de CPK posprocedimiento.

Palabras clave: Angioplastia coronaria. Heparina. Stent.

Use of a Combination of Enoxaparin or Unfractionated Heparin and Abciximab During Percutaneous Coronary Interventions: a Randomized Pilot Study

Objectives. The cumulative experience gleaned from the NICE trials suggests that adjunctive enoxaparin therapy for percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), with or without concomitant abciximab therapy, is both safe and effective. However, no randomized studies have been conducted to compare the two strategies. The aim of this study was to evaluate the safety of combined enoxaparin-abciximab compared with standard therapy using unfractionated heparin and abciximab.

Patients and method. Ninety-nine patients undergoing PTCA were randomly assigned to receive either enoxaparin (enoxaparin group, 50 patients, 0.75 mg/kg) or unfractionated heparin (UH group, 49 patients, 70 U/kg) in an intravenous bolus. Both groups received standard abciximab treatment. The aPTT, creatine kinase (CPK), MB, troponin I, hemoglobin, and platelet count were determined 5 h and 17 h after PTCA. Endpoints were major bleeding and clinical or biochemical in-hospital events.

Results. There was less major bleeding in the enoxaparin group than in the UH group (1 vs 4) but the difference was not statistically significant. There were no significant differences in the frequency of in-hospital clinical events. There was a lower increase in aPTT at 5 h in the enoxaparin vs UH group ($p = 0,02$). It was impossible to remove the introducer in 7 of the UH group patients due to $APTT > 60$ s as opposed to 1 patient in the enoxaparin group. Post-procedural CK elevation occurred in 8.0% of the enoxaparin group and in 6.1% of the UH group ($p = NS$). No thrombocytopenia was observed in either group.

Conclusions. Combined enoxaparin-abciximab as an adjuvant therapy during PTCA was safe and associated with a low incidence of major bleeding, major ischemic in-hospital events, and post-procedural CPK elevation.

Key words: Coronary angioplasty. Heparin. Stent.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. G. Galeote García.
Unidad Médico-Quirúrgica de Cardiología. Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: guigaleote@teleline.es

Recibido el 28 de noviembre de 2001.
Aceptado para su publicación el 4 de julio de 2002.

ABREVIATURAS

HNF: heparina no fraccionada.
 HBPM: heparina de bajo peso molecular.
 AAS: ácido acetilsalicílico.
 TCA: tiempo de coagulación activado.
 APTT: tiempo parcial de tromboplastina activado.

INTRODUCCIÓN

La heparina sódica o no fraccionada (HNF) y el ácido acetilsalicílico (AAS) han sido el tratamiento antitrombótico clásico utilizado en los síndromes coronarios agudos y en la angioplastia coronaria¹. Sin embargo, la aparición de nuevos fármacos antiplaquetarios (tienopiridinas, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa) y antitrombóticos, como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), ha supuesto la necesidad de estudiar exhaustivamente estas estrategias de tratamiento. Las HBPM tienen ventajas potenciales sobre la HNF para su uso en los síndromes coronarios agudos y en la angioplastia coronaria. La HBPM más estudiada en este contexto ha sido la enoxaparina, de forma que actualmente se utiliza de manera rutinaria en el tratamiento del síndrome coronarizado agudo sin elevación del segmento ST. Sin embargo, aunque existen estudios sobre su utilización en la angioplastia coronaria, éstos no han sido aleatorios y, por tanto, no existe suficiente información al respecto. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la seguridad de la estrategia combinada enoxaparina-abciximab frente a HNF-abciximab como tratamiento antitrombótico adyuvante en la angioplastia coronaria.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Entre junio y diciembre del año 2000 se realizaron en nuestro laboratorio 150 angioplastias coronarias con implantación de *stent*. Realizamos un estudio prospectivo, aleatorizado, no ciego, en el que se incluyó a 99 pacientes, 50 en el grupo de enoxaparina y 49 en el grupo de HNF. La asignación aleatoria en dos poblaciones homogéneas fue estricta y se llevó a cabo mediante el sistema de números aleatorios proporcionado por el programa informático EpiInfo versión 6.04. La indicación para angioplastia fue síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en 41 frente a 40 pacientes, IAM con onda Q en 2 frente a 9 pacientes con prueba de esfuerzo positiva para isquemia, y angina estable en 7 frente a 0 pacientes en el

grupo de enoxaparina frente a HNF. Los enfermos excluidos del estudio fueron aquellos que acudieron al laboratorio de hemodinámica con tratamiento anticoagulante, es decir, que habían recibido enoxaparina 12 h o Sintrom® 48 h antes del cateterismo o estaban siendo tratados con inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, y aquellos que estaban en shock cardiogénico. Antes de comenzar el procedimiento, todos los pacientes recibieron una dosis de carga de AAS (500 mg) intravenoso (i.v.). Los pacientes recibieron aleatoriamente un bolo i.v. de enoxaparina (0,75 mg/kg) o HNF (70 U/kg). Todos los pacientes recibieron un bolo i.v. de abciximab (0,25 mg/kg) seguidos de una perfusión i.v. durante 12 h (0,125 µg/kg/min a un máximo de 10 µg/min). No se realizó tiempo de coagulación activado (TCA) ni se midió la actividad anti-Xa en ningún paciente del estudio. Todos los enfermos recibieron 500 mg de ticlopidina por vía oral al terminar el procedimiento.

La angioplastia fue realizada de manera estándar por punción percutánea femoral. En todos los pacientes se utilizó un introductor de 7 Fr, que fue retirado a las 6 h si el tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT) era normal.

El ensayo fue aprobado por un comité local de nuestra institución y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Seguimiento clínico

Los pacientes fueron seguidos durante su ingreso hospitalario posprocedimiento. En todos los enfermos se determinaron la creatinfosfocinasa (CPK), la isoenzima MB de la CPK (CPK-MB), la troponina I, el hemograma y el tiempo de cefalina a las 6 h y a la mañana siguiente de realizado el procedimiento. La sensibilidad del test de troponina I fue 0,01. El APTT fue realizado usando el sistema ACL Futura Plus de manera convencional. Los valores control fueron de 35 s. Se definió un IAM tras el procedimiento como un valor CPK superior a 3 veces el límite superior de la normalidad. La revascularización urgente fue definida como ACTP o *bypass* coronario urgente por isquemia recurrente. Se consideró hemorragia mayor aquella que produjese muerte, hemorragia en localización intracraneal o intraocular o descenso en la concentración de hemoglobina sérica mayor de 5 g/dl o (> 15% del valor del hematocrito). Hemorragia menor fue toda hemorragia importante no definida como mayor (epistaxis, hematoma, hematuria macroscópica). Se evaluó también el descenso en la hemoglobina sérica inferior a 5 g/dl. Evaluamos intrahospitalariamente cualquier acontecimiento coronario grave. El principal objetivo de seguridad fue cualquier acontecimiento hemorrágico o complicación vascular local grave.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSS 9.0 (SPSS Inc.). La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes, y los datos cuantitativos mediante media y desviación estándar. La comparación entre datos cuantitativos se realizó mediante el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney según la distribución de los datos. Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como significativos los valores de $p < 0,05$. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para valorar la influencia de las distintas variables clínicas medidas, en el éxito o fracaso en términos de seguridad de ambos grupos de tratamiento.

RESULTADOS

Características clínicas

Las características clínicas de cada grupo son presentadas en la tabla 1. La mayoría de los pacientes fueron varones en ambos grupos. Los factores de riesgo cardiovascular fueron similares en ambos grupos, excepto en el caso de la HTA, con una mayor incidencia (62%) en el grupo de enoxaparina. Un mayor número de pacientes había tenido IAM previo en el grupo de enoxaparina respecto al de heparina sódica. Sin embargo, cuando se realizó un análisis de regresión logística múltiple, ni la HTA ni el IAM previo presentaron una asociación estadística con la incidencia de hemorragias o complicaciones vasculares en ambos grupos de tratamiento, con un IC del 95% de 0,35-13,3 y una OR = 2,18. En cuanto al tratamiento habitual de estos pacientes antes de acudir a la sala de hemodinámica, cabe destacar que el 72 y el 79,6% tomaban AAS en el grupo de enoxaparina y HNF, respectivamente. Un 10% en el grupo enoxaparina y un 12,2% en el grupo de HNF estaban siendo tratados con ticlopidina, por intolerancia a la aspirina. Un 12% en el grupo de enoxaparina y un 20,4% en el grupo de HNF recibieron tratamiento subcutáneo con HBPM durante su ingreso hospitalario, antes de ser remitidos a cateterismo. En estos pacientes, la enoxaparina fue suspendida 12 h antes del procedimiento. Estos pacientes recibieron la misma dosis de enoxaparina o HNF que los otros enfermos. Tres pacientes en el grupo de enoxaparina y un paciente en el grupo de HNF recibían tratamiento anticoagulante con Sintrom®, que fue suspendido 48 h antes del cateterismo; el tiempo de protrombina realizado antes del cateterismo fue superior al 70% en los 3 pacientes. No hubo diferencias significativas en el tratamiento antitrombótico previo en ambos grupos. Respecto al tratamiento vasodilatador, no se observan diferencias en ambos grupos en la ingesta previa de bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima

TABLA 1. Características clínicas de ambos grupos

Grupo Características clínicas	Enoxaparina (n = 50)	HNF (n = 49)	p
Sexo masculino	37 (74%)	34 (69,4%)	NS
Edad	62 ± 12	62 ± 11	NS
HTA	31 (62%)	21 (42,9%)	0,05
Diabetes	11 (22%)	15 (30,6%)	NS
Dislipemia	28 (56%)	27 (55,1%)	NS
Tabaco	28 (56%)	30 (61,2%)	NS
IAM previo	31 (62%)	21 (42,9%)	0,05
Bypass previo	3 (6%)	1 (2%)	NS
ACTP previa	4 (8%)	2 (4,1%)	NS

conversiva de la angiotensina, aunque los pacientes del grupo de heparina sódica recibieron mayor tratamiento con nitratos ($p = 0,053$). Tampoco hubo diferencias en la toma previa de estatinas.

Características angiográficas

La arteria descendente anterior fue la arteria dilatada en 29 pacientes (58%) en el grupo de enoxaparina y en 25 casos (51%) en el grupo de HNF, la arteria circunfleja en 17 (34%) y 15 (30,6%), la arteria CD en 24 (48%) y 19 (38,8%), respectivamente; en un caso en cada grupo se dilató el *bypass* de mamaria interna a descendente anterior. No hubo diferencias significativas en el tipo de arteria tratada en cada grupo y tampoco hubo diferencias en el tipo de lesión: tipo A, 2 frente a 2%; B1, 24 frente a 18,4%; B2, 24 frente a 20,4%; C, 16 frente a 16,3% en el grupo de enoxaparina frente a HNF. Hubo presencia de trombo angiográfico en un 24 frente a un 20,4% (NS) en el grupo de enoxaparina frente a HNF. El porcentaje de éxito angiográfico del procedimiento fue del 98% en ambos grupos.

Seguimiento intrahospitalario

Clínico

La incidencia de acontecimientos intrahospitalarios se presenta en la tabla 2. Un paciente murió en la sala de hemodinámica al sondar con el catéter guía por trombo-

TABLA 2. Incidencia de acontecimientos clínicos intrahospitalarios

	Enoxaparina (n = 50)	HNF (n = 49)	p
Sin complicaciones	42	38	NS
Muerte	1	0	NS
IAM no fatal	4	3	NS
Seudoaneurisma	1	0	NS
Hemorragia mayor	1	4	NS
Total	7	7	NS

TABLA 3. Valores de seguimiento analítico

	Enoxaparina (n = 50)	HNF (n = 49)	p
CPK primera	110 ± 113	108 ± 105	NS
CPK segunda	168 ± 266	188 ± 313	NS
MB primera	6,9 ± 8,1	6,2 ± 6,2	NS
MB segunda	10,5 ± 18,4	10,4 ± 15,2	NS
Troponina I primera	0,25 ± 0,7	0,23 ± 0,49	NS
Troponina I segunda	0,57 ± 1,65	0,75 ± 2,14	NS
HB primera	13,5 ± 1,5	13,9 ± 1,2	NS
HB segunda	13,2 ± 1,6	13,2 ± 1,6	NS
Plaquetas primera (miles)	234 ± 58	224 ± 61	NS
Plaquetas segunda (miles)	232 ± 68	212 ± 59	NS

sis de todo el sistema izquierdo. Era un paciente de muy alto riesgo con IAM previo, re-IAM 5 días antes con angioplastia de rescate exitosa y angina inestable post-IAM no controlable con tratamiento médico, lo que motivó el último cateterismo. La incidencia de IAM posprocedimiento no fatal fue similar en ambos grupos. Un paciente en el grupo de enoxaparina tuvo un seudoaneurisma. La incidencia de hemorragia mayor, aunque sin alcanzar significación estadística, fue más alta en el grupo de HNF que en el grupo de enoxaparina (8,2 frente a 2,0%). Respecto a las hemorragias menores, hubo un descenso de la hemoglobina inferior a 5 g/dl en 2 pacientes del grupo de heparina i.v., aunque sin repercusión hemodinámica. Tras el procedimiento, un paciente en el grupo de enoxaparina y cuatro en el grupo de HNF tuvieron algún episodio de angina sin cambios ECG que fueron controlados con tratamiento médico. No hubo oclusiones agudas o subagudas y ningún paciente precisó revascularización urgente tras el procedimiento.

Analítico

El tiempo de cefalina a las 6 h fue significativamente mayor en el grupo de HNF frente al de enoxaparina (44 ± 22 frente a 36 ± 8 s) (p = 0,026). En 7 pacientes del grupo de HNF fue imposible retirar el introductor a las 6 h por prolongación del tiempo de cefalina (> 60 s), frente a solamente uno del grupo de enoxaparina. No hubo diferencias significativas en las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica ni en los valores del hemograma tras el procedimiento (tabla 3). No se observó ninguna trombocitopenia en ambos grupos.

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante de nuestro estudio es que la ACTP puede ser realizada de forma segura, utilizando como tratamiento adyuvante enoxaparina y abciximab. Hasta el momento, el tratamiento clásico utilizado en la angioplastia y en los síndromes coronarios agudos ha sido el AAS¹ y la HNF. Ésta tiene fundamentalmente una acción inhibitoria de la trombina (IIa) frente a las

HBPM que inhiben más la acción del factor Xa²⁻⁴. La compleja farmacodinamia de la HNF con una interacción selectiva con las células endoteliales y con una unión fuerte con las proteínas plasmáticas hace que su vida media varíe en función de la dosis administrada (generalmente es menos de 2 h cuando se administra por vía i.v.) y que la dosis-repuesta sea menos predecible con este agente. Las HBPM tienen una muy débil afinidad con las células endoteliales, así como una unión débil a las proteínas plasmáticas⁵; por tanto, su vida media es más larga (2-4 h por vía i.v. y 3-6 h por administración subcutánea). Además, la biodisponibilidad de la HNF es del 28,6% y de las HBPM entre el 87 y 98,9%. Esto hace que la dosificación según el peso del paciente sea eficaz y no necesite control⁶. Hay dos situaciones clínicas en las que sí es conveniente monitorizar la acción de las HBPM: la insuficiencia renal grave y la obesidad mórbida.

La hemorragia es la complicación más frecuente del tratamiento con heparinas. Con la HNF, esto es debido a la inhibición de la coagulación, el daño de la función plaquetaria, el aumento en la permeabilidad capilar y la inducción de trombocitopenia⁴. La HBPM puede producir menos complicaciones hemorrágicas debido a su menor inhibición de la función plaquetaria, a no incrementar la permeabilidad capilar y por una menor frecuencia en inducir trombocitopenia^{7,8}. En los ensayos clínicos, sin embargo, no se ha demostrado claramente este beneficio con las HBPM respecto a la HNF, no se observaron diferencias en cuanto a incidencia de hemorragias mayores, aunque sí de hemorragias menores sobre todo en el sitio de punción de la HBPM. En nuestro estudio, la incidencia de hemorragia importante fue mayor en el grupo de HNF que en el grupo de enoxaparina, aunque no alcanzó significación estadística probablemente debido a que es una muestra reducida. No se produjo ninguna hemorragia menor clínicamente relevante, aunque en 2 pacientes del grupo del HNF hubo un descenso importante, aunque inferior a los 5 g/dl, de la hemoglobina sérica. En caso de hemorragia grave se puede neutralizar la acción de la HNF con protamina. Sin embargo, ésta sólo neutraliza el 70% de la HBPM circulante, aunque puede ser suficiente para controlar la hemorragia. Por último, la trombocitopenia es más frecuente con la HNF que con la HBPM, aunque no hubo ningún caso en nuestro estudio.

Otro aspecto importante es el relacionado con la monitorización de estos tratamientos. La utilización de HNF durante la ACTP, aunque rutinaria, se basa en datos empíricos y en estudios no aleatorizados⁹. Además, sigue sin haber consenso respecto a la dosis óptima que consiga un nivel adecuado de anticoagulación en los pacientes sometidos a ACTP. En la mayoría de los laboratorios de hemodinámica se controla el tratamiento con HNF con el TCA de una manera sencilla. Sin embargo, éste puede ser afectado si se usan otros fármacos de manera concomitante, como los inhibido-

res de la glucoproteína IIb-IIIa. Por consiguiente, se usan dosis bajas de HNF cuando se emplea este tipo de fármacos. Las HBPM pueden ser monitorizadas midiendo la actividad del factor anti-Xa. Sin embargo, esta medición actualmente no se puede realizar a la cabecera del enfermo, ya que precisa de técnicas complejas y personal especializado. En cualquier caso, la más predecible dosis-respuesta de estas heparinas hace innecesario este control. En nuestro estudio no monitorizamos ninguno de los dos grupos de tratamiento.

La mayor parte de los ensayos clínicos que comparan HNF frente a HBPM se ha realizado en el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En estos estudios, las HBPM han demostrado ser similares o superiores en eficacia a la HNF, lo que ha hecho que se empleen rutinariamente en la práctica clínica¹⁰⁻¹⁶. Sin embargo, sólo conocemos resultados preliminares de los estudios que valoran la utilidad de las HBPM en el laboratorio de hemodinámica, así como todavía no está claro qué hacer cuando hay que realizar ACTP a pacientes que están siendo tratados con HBPM subcutánea. En un reciente estudio¹⁷ se informa que no sólo no es conveniente o necesario suspender el tratamiento con HBPM antes del cateterismo, práctica realizada en nuestro centro, sino que, si se hace el cateterismo dentro de las 8 h siguientes a la última inyección de HBPM, se puede realizar ACTP de manera segura sin necesidad de añadir nuevas dosis de HBPM o HNF. Solamente se ajustó la dosis de enoxaparina según la actividad anti-Xa en pacientes ancianos o con insuficiencia renal. Los introductores fueron retirados sin problemas 10 h después de la última inyección de HBPM. En este estudio, la actividad anti-Xa era adecuada en un 97,6% de los pacientes que fueron al laboratorio de hemodinámica. En nuestro estudio, aunque un 12 y un 20% de los pacientes en el grupo de enoxaparina y HNF, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con enoxaparina (1 mg/kg cada 12 h), utilizamos la dosis de carga i.v. en el laboratorio de cateterismo. Aunque esto podría suponer una excesiva anticoagulación del paciente en nuestro estudio, de los 5 episodios hemorrágicos importantes sólo 2 pacientes habían recibido tratamiento previo con enoxaparina subcutánea. En el estudio de Collet et al¹⁷ sólo se utilizó abciximab en un 9,2% de pacientes, a pesar de ser una población de gran riesgo. Sin embargo, no hubo ninguna oclusión aguda ni revascularización urgente, tampoco en nuestro estudio.

La limitada información disponible sobre el uso de la HBPM i.v. en la ACTP hace que ésta sea un área de creciente interés. Pequeños estudios iniciales en los que se comparaba la HBPM con la HNF demostraron la seguridad de esta estrategia cuando se llevaba a cabo en el laboratorio de hemodinámica^{18,19}. El estudio piloto NICE-1 (National Investigators Collaborating on Enoxaparin)²⁰ comparó ambas estrategias sin la utilización concomitante de inhibidores de la glucopro-

teína IIb-IIIa. Se compararon 10.000 U en bolo i.v. de HNF con 1 mg/kg de HBPM (enoxaparina) en bolo i.v. previo a la ACTP. Aunque es un estudio reducido (60 pacientes), no se encontraron diferencias en los acontecimientos clínicos o hemorrágicos entre los dos grupos. Posteriormente se utilizó esta estrategia de enoxaparina en 827 pacientes consecutivos y, a los 30 días, el 5,4% de los pacientes había tenido algún acontecimiento clínico y el 1,1% algún acontecimiento hemorrágico mayor. El porcentaje de transfusión y de trombocitopenia severa fue bajo, del 2,7 y del 0,2%, respectivamente. El estudio NICE-4²¹ no fue aleatorizado y se incluyó a pacientes que recibieron inmediatamente antes del procedimiento percutáneo una combinación de enoxaparina (0,75 mg/kg) y abciximab (0,25 mg/kg) en bolo i.v., seguido de una perfusión durante 12 h de abciximab. No se monitorizó el TCA periprocedimiento. Se determinó que estos pacientes podrían ser comparados con los enfermos incluidos en el estudio EPILOG²², en el grupo de HNF a bajas dosis (70 U/kg). Hubo una incidencia muy baja de acontecimientos hemorrágicos más necesidad de transfusión, del 0,6% comparado con el 2,7% en el estudio EPILOG. En el estudio NICE-3, la incidencia de hemorragias mayores fue similar cuando se combinó enoxaparina con tirofiban, eptifibatide o abciximab a la ya conocida con HNF. En nuestro estudio, la incidencia de hemorragia fue mayor del 2% en el grupo de enoxaparina y del 8,2% en el grupo de HNF, utilizando las mismas dosis que en el NICE-4 y el EPILOG. Llama la atención que el número de acontecimientos hemorrágicos en el NICE-1 sea mayor que en el NICE-4, en el que se utilizó abciximab (3,2 frente a 2,0%). En nuestro trabajo, la incidencia de acontecimientos hemorrágicos en el grupo de HNF es más alta que lo publicado hasta el momento en los estudios multicéntricos, a pesar de haber usado las mismas dosis. Por otro lado, la incidencia de acontecimientos clínicos fue superior en el NICE-1 (7,9%) que en el NICE-4 (2,8%), algo esperado debido al beneficio demostrado por el abciximab. En nuestro estudio, la incidencia del acontecimiento clínico combinado de muerte e IAM fue del 10% en el grupo de enoxaparina y del 6% en el grupo de HNF. Esta incidencia tan alta se debió sobre todo a la elevación enzimática periprocedimiento. En el estudio EPISTENT²³, la incidencia de este acontecimientos combinado fue del 4,8%, similar a la del grupo de HNF en nuestro estudio. El más alto porcentaje en el grupo de HBPM se debe a que en este grupo se produjo una muerte en un paciente de muy alto riesgo y, por tanto, no es explicable por el uso de los fármacos antitrombóticos, pero sí por el perfil de más alto riesgo de los pacientes incluidos en este grupo.

Como era de esperar, el APTT a las 6 h fue más prolongado en el grupo de HNF que en el de enoxaparina. Las HBPM tienen muy poco efecto en la prolongación

del APTT. En 7 pacientes del grupo de HNF no se pudo retirar el introductor a las 6 h por la prolongación de la APTT (> 60 s). Esto también ocurrió en un paciente del grupo de enoxaparina, pero pudo deberse a un error de laboratorio. En el resto de las determinaciones analíticas realizadas en nuestro estudio no hubo diferencias significativas, incluidos los recuentos de plaquetas.

Limitaciones del estudio

Este estudio es piloto y, por tanto, la muestra es reducida para poder extraer conclusiones definitivas. Además, aunque es un ensayo aleatorizado, no es ciego, lo que puede hacer que se introduzca algún sesgo en la selección de pacientes. Será necesario conocer al detalle los estudios realizados en los que se ha empleado esta estrategia, pero que aún no han sido publicados, y realizar un amplio ensayo multicéntrico, aleatorizado, para incluir esta estrategia (enoxaparina más abciximab) de forma rutinaria como tratamiento adyuvante en la ACTP. Además, se debe evaluar la necesidad de algún tipo de monitorización en el laboratorio de hemodinámica cuando se utilizan HBPM.

CONCLUSIÓN

La combinación enoxaparina-abciximab como tratamiento adyuvante en la ACTP en este estudio piloto aleatorizado es segura y se asocia a un bajo índice de hemorragias mayores, acontecimientos clínicos y elevación de CPK periprocedimiento. Además, permite la retirada de los introductores a las 6 h del procedimiento con total seguridad y sin necesidad de monitorización previa. Las ventajas de esta estrategia frente a la convencional deberán evaluarse en un amplio ensayo clínico, antes de incorporarla de manera rutinaria a la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. University Press, 1987; p. 17-36.
3. Ofosu FA, Barrowcliffe TW. Mechanisms of action of low molecular weight heparins and heparinoids. En: Hirsh J, editor. *Antithrombotic therapy*, Bailliere's clinical haematology (Vol. 3). London: Bailliere Tindall, 1990, p. 505-29.
4. Weitz JL. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688-98.
5. Boneu B, Caranobe C, Cadroy D, Gabaig AM, Dupouy D. Pharmacokinetic studies of standard UHF, and low molecular weight heparins in the rabbit. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:18-27.
6. Bratt G, Tornebohm E, Lockner D, Bergstrom KA. A human pharmacological study comparing conventional heparin derivative. *In vitro and in vivo* studies. *Throm Haemostas* 1985;53:208-11.
7. Zed PJ, Tisdale JE, Borzak S. Low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 1999;159:1849-57.
8. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts R, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
9. Theroux P, Waters D, Lam J, Jureau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141-5.
10. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerdá Ma, Duranto 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.
11. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
12. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie GG, 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 (FRISC). *Circulation* 1997; 96:61-8.
13. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474-82.
14. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, 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 (ESSENCE) trial. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
15. Antman EM, and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators, TIMI 11B. Enoxaparin *versus* unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter trial: rationale, study design, and methods. *Am Heart J* 1998;135: S353-60.
16. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Berman P, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.
17. Collet JPh, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankré A, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658-63.
18. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfeldt V, Foley D, García EJ, et al. Low molecular weight heparin (Reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo controlled, multicenter trial (REDUCE trial). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1437-43.
19. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, Fareed J, Hoppensteadt DA, Grines LL, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;84:1391-5.
20. Kereiakes DJ, Fry E, Matthai W, Niederman A, Barr L, Brodie B, et al. Combination enoxaparin and abciximab therapy during percutaneous coronary intervention: 'NICE guys finish first'. *J Invas Cardiol* 2000;12:1-5A.
21. Kereiakes DJ, Fry E, Matthai W, Lengerich R, Howard W, Anderson L, et al. Safety of enoxaparin-abciximab combination for percutaneous coronary intervention: preliminary results of the NICE 4 trial [abstract]. *Am J Cardiol* 1999;84:67.
22. The EpiLog investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1994;336:1689-96.
23. The EPISTENT investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.