

## *Heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular en síndromes coronarios agudos*

Héctor González Pacheco\*

### Resumen

El artículo revisa la utilidad de las heparinas en el manejo de pacientes con síndromes coronarios agudos. Las heparinas de bajo peso molecular tienen un número de ventajas sobre la heparina no fraccionada y existen evidencias que son más efectivas que el placebo e igual que la heparina no fraccionada en disminuir la incidencia de infarto agudo del miocardio o de muerte. La evidencia de que las heparinas de bajo peso molecular sean superiores está limitada únicamente a la enoxaparina y el grupo que mayor se beneficia es el estratificado como de alto riesgo.

### Summary

UNFRACTIONATED HEPARIN VS LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

This article reviews the usefulness of heparins in the management of patients with acute coronary syndromes. Low molecular weight heparins have a series of advantages over unfractionated heparins, and evidences show that they are more effective than placebo and equal to unfractionated heparin in diminishing the incidence of acute myocardial infarction or death. Evidences that the effectiveness of the low molecular weight heparins are superior is limited to enoxaparin and the most benefited group is the stratified one as high risk.

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo. Heparina no fraccionada. Heparina de bajo peso molecular.

**Key words:** Acute coronary syndrome. Unfractionated heparin. Low molecular-weight-heparin.

### Introducción

**L**os síndromes coronarios agudos (SCA) son causa de un alto número de consulta en servicios de urgencias y están asociados con alto riesgo de infarto del miocardio y/o muerte. Aunque el problema es por demás simple, el abordaje de muchos médicos a los pacientes con SCA es con la idea de que el problema es una obstrucción mecánica y que por lo tanto la solución debe de ser mecánica. La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria y varios autores han revelado la complejidad de las situaciones clínicas de los pacientes con SCA. El crecimiento continuo de la placa aterosclerótica puede ser la causa de muchos de los síntomas en los pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, sin embargo, los síntomas en el SCA resulta de la formación de un trombo que es bastante grande para obstruir la luz del vaso y disminuir agudamente el flujo sanguíneo. La trombosis aguda resulta de la ruptura de una placa aterosclerótica y da como resultado la exposición de factor de von Willebrand y colágena y con ello la activación y agregados plaquetarios. Simultáneamente, la exposición de factor tisular y la for-

mación del complejo factor tisular-fVIIa inicia la cascada de coagulación, con la formación de trombina y como consecuencia la formación de un trombo intracoronario.

El objetivo de la terapia antitrombótica en los SCA es prevenir la progresión de la trombosis intracoronaria y promover la estabilización de la placa aterosclerótica, por lo que hay disminución de la isquemia miocardica y reducir la morbilidad y mortalidad por complicaciones tales como infarto agudo del miocardio (IAM).<sup>1</sup>

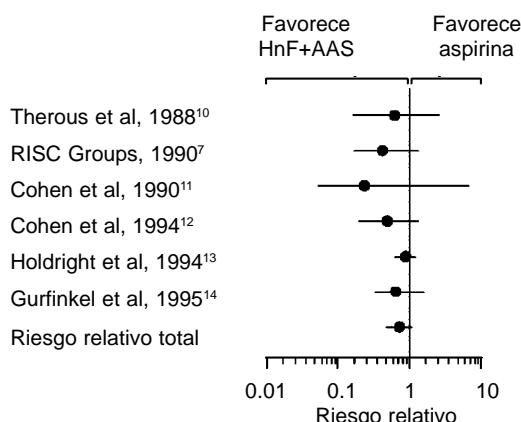
La aspirina desde finales de los años 80 ha sido la piedra angular en el tratamiento de SCA, sin embargo, el riesgo de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con angina inestable (AI) o infarto agudo del miocardio no-Q (IAM-noQ) permanece entre 5 y 10 % durante la primera semana, alrededor del 20% a los 40 días y de 40% a los 150 días.<sup>2</sup> La generación de trombina puede llegar a ser el principal responsable de isquemia recurrente, y es por ello que la heparina es utilizada para inhibir la generación de trombina y ha formado parte importante en el manejo de enfermos con SCA.<sup>3</sup>

\* Médico Adjunto del Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

### Heparina no fraccionada en síndromes coronarios agudos

En el meta-análisis del efecto de la heparina no fraccionada (HnF) en pacientes con AI tratados con aspirina (seis estudios randomizados), hubo 55 muertes o IAM de los 698 pacientes en el grupo de HnF + aspirina vs 68 de 655 con aspirina sola, lo que significa una reducción de riesgo de 0.67 con un intervalo de confianza de 0.44 a 1.02. Estos resultados no son del todo una evidencia concluyente del beneficio de añadir heparina a la aspirina, sin embargo, las guías clínicas recomiendan como estrategia incluir la administración de HnF<sup>4</sup> (*Fig. 1*).

La HnF tiene importantes limitaciones farmacocinéticas que están relacionadas a la unión inespecífica de proteínas y células. Estas limitaciones se traducen en una pobre biodisponibilidad, especialmente a dosis bajas, e importante variabilidad en respuesta anticoagulante. Como consecuencia, el efecto anticoagulante de la HnF requiere monitoreo del tiempo parcial de tromboplastina activada y mantenerlo en 1.5 a 2.5 veces del control.<sup>5</sup>



**Fig. 1.** Meta-análisis del efecto del tratamiento de heparina no fraccionada + aspirina versus aspirina sola.

**Tabla I.**

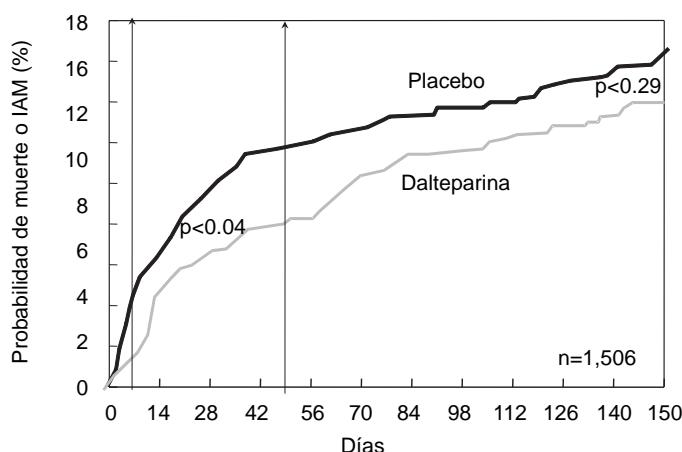
Preparación	Peso Molecular promedio	Anti-Xa (IU/mg)	Anti-Xa (IU/mg)	Anti-Xa:IIa
Nadroparina	4,500	98	28	3.6
Dalteparina	6,000	130	58	2.2
Enoxaparina	4,200	98	25	3.9

### Heparina de bajo peso molecular en síndromes coronarios agudos

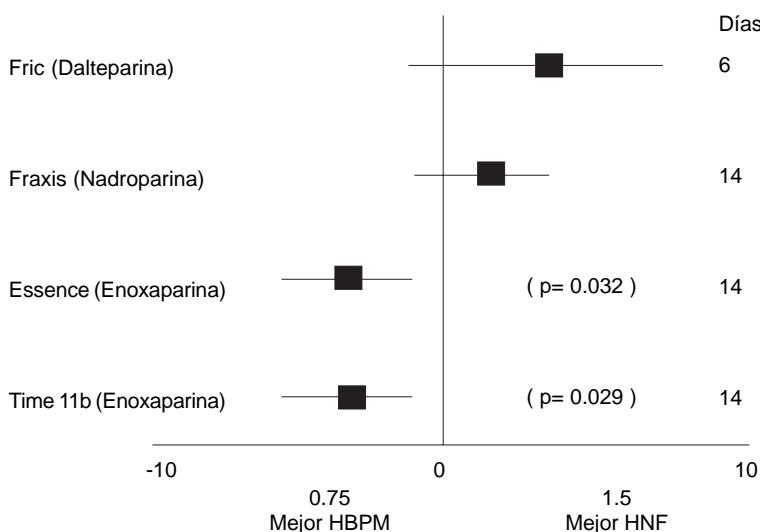
Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen varias ventajas sobre la HnF, por ejemplo una biodisponibilidad más completa al administrarse subcutáneamente, no depuración renal dosis-dependiente, un efecto anticoagulante más predictivo a dosis fijas, no hay necesidad de monitoreo por laboratorio y pocos efectos colaterales como trombocitopenia u osteoporosis.<sup>6</sup>

Hay en la actualidad 7 diferentes formas de HBPM disponibles, diferentes en su composición, en la distribución de su peso molecular y de su estructura final molecular. Estas variaciones confieren importantes diferencias en las HBPM con respecto a la relación de actividad anti-Xa/anti-IIa. Biodisponibilidad después de la administración subcutánea, vida media de eliminación e interacción con proteínas plasmáticas, células endoteliales y plaquetas. En la actualidad únicamente tres de las HBPM han sido evaluadas en estudios clínicos de SCA, dos con nadroparina, tres con dalteparina y dos con enoxaparina. De las tres HBPM la enoxaparina tiene la relación de actividad anti-Xa/anti-IIa más elevadas<sup>7</sup> (*Tabla I*).

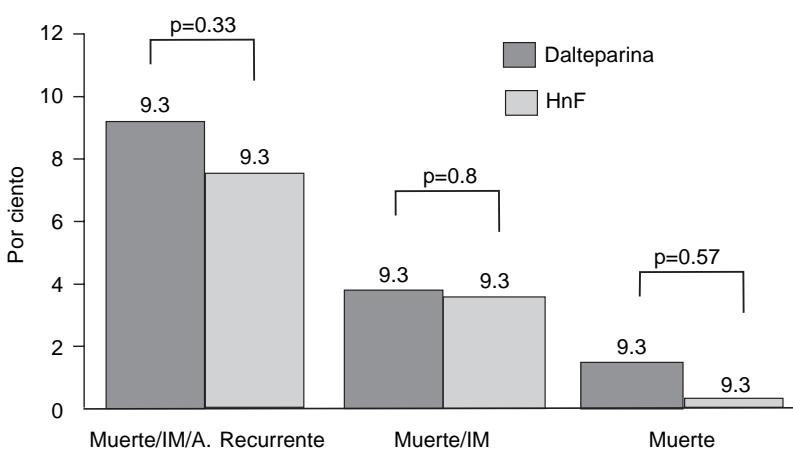
El primer estudio que estableció la eficacia de la HBPM en los SCA fue el estudio FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease). En él se comparó la dalteparina vs placebo en 1,506 enfermos con angina inestable (todos tratados con aspirina). Durante 6 días, en la fase aguda, la dosis de administración fue de 120 IU/kg dos veces al día y posteriormente en la fase crónica, 7,500 IU al día por los siguientes 35-45 días. Los puntos finales primarios fueron muerte y nuevo infarto del miocardio (IM). La dalteparina disminuyó la frecuencia de muerte y de IAM de 4.8% a 1.8% ( $p = 0.001$ ) durante la fase aguda. A los 40 días, la diferencia absoluta de 3% persistía a pesar de que la significancia estadística fue marginal ( $p = 0.07$ ), lo que sugiere un efecto de rebote o una reducción del efecto dependiente de dosis; ya que ésta fue disminuida para la fase crónica<sup>8</sup> (*Fig. 2*). Por lo tanto, este estudio estableció definitivamente la eficacia de la dalteparina en la fase aguda del SCA. Después del estudio FRISC ningún otro estudio de un anticoagulante vs placebo en pacientes con SCA ha sido realizado. Se han reportado 4 grandes investigaciones que han sido dirigidas a comparar la HnF vs HBPM (*Fig. 3*).



**Fig. 2.** Estudio FRISC. Gráfica de Kaplan-Meier de un período de 150 días de tratamiento de dalteparina versus placebo con respecto a muerte o infarto del miocardio.



**Fig. 3.** Comparación de cuatro estudios con diferentes heparinas de bajo peso molecular vs heparina no fraccionada.



**Fig. 4.** Comparación de eventos finales en el estudio FRIC.

### Heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular.

En el estudio FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease), la misma dosis de dalteparina fue comparada con HnF en 1,482 pacientes con angina inestable o IM- noQ. En la fase aguda (días 1 a 6), los pacientes fueron asignados a recibir infusión intravenosa de HnF o inyección subcutánea 2 veces al día de dalteparina. Durante la fase crónica (días 6 a 45), los pacientes fueron asignados a recibir terapia subcutánea una vez al día con daltepareina o placebo. El estudio demostró la equivalencia entre la dalteparina y HnF durante la fase aguda (9.3% vs 7.6%; p = 0.33; NS (*Fig. 4*), pero no hubo una disminución en la incidencia de eventos sobre la aspirina sola, cuando la dalteparina fue continuada por aproximadamente seis semanas (12.3% vs 12.3%; NS).<sup>9</sup> En estudio preliminar, los resultados indicaron que la nadroparina con aspirina fueron más efectivos en disminuir eventos adversos, incluyendo IAM. A pesar que este estudio era pequeño, daba la primera evidencia de la utilidad de la nadroparina. El estudio FAXIS (Fraxiparina in Ischemic Syndromes) comparó la eficacia de la nadroparina vs HnF en 3,468 pacientes con AI/IASM-nQ. Los pacientes fueron asignados a 3 grupos de tratamientos. El primer grupo fue tratado con un régimen de 6 días de HnF (boleo intravenoso de 5,000 IU de HnF seguida por la infusión ajustada a tromboplastina parcial activada para  $6 \pm 2$  días). El segundo grupo fue tratado con nadroparina por 6 días (boleo intravenoso de 86 IU anti-Xa/kg seguido por la administración subcutánea 2 veces al día de 86 IU anti-Xa/kg por  $6 \pm 2$  días). El tercer grupo fue tratado con nadroparina por 14 días (boleo intravenoso de 86 IU anti-Xa/kg seguido por la administración subcutánea 2 veces al día de 86 IU anti-Xa/kg por 14 días). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos finales cardíacos (muerte cardiaca, infarto del miocardio, angina refractaria o recurrente a los 14 días) entre los 3 grupos de tratamiento. Se observó, un mayor número de hemorragias mayores en el grupo de nadroparina por 14 días.<sup>10</sup> Los investigadores del estudio TIMI-11A (Thrombolysis in Myocardial Infarction) establecieron que la dosis de enoxaparina de 1 mg/kg 2 veces al día era segura en el tratamiento de pacientes con AI. Este fue la base para el estudio del ESSENCE.<sup>11</sup> En el estudio se reservó el valor de los más recientes esquemas antitrombóticos, los cuales ayudan a estabilizar a los pacientes hasta

que los medicamentos alcanzaran su efecto total. Este estudio mostró que el tratamiento con enoxaparina fue superior sobre la HnF, con un efecto a largo plazo. La terapia médica de aspirina y de enoxaparina administrada por un periodo de 2.5 días en promedio, produce tanto una reducción significativa en la necesidad de revascularización como la disminución en el número de pacientes con angina recurrente o refractaria. El estudio fue doble ciego, placebo controlado, en el cual se incluyeron a 3,171 pacientes con angina en reposo o IAM-noQ, a estos pacientes se les administró tanto enoxaparina (1 mg/kg cada 12 hrs subcutánea) o HnF intravenosa (bole de 5,000 U, seguido por una infusión continua a dosis ajustada de acuerdo al tiempo parcial de tromboplastina activada). Esta terapia fue administrada por al menos 48 horas hasta un máximo de 8 días. Los puntos finales coronarios fueron registrados por 30 días. La incidencia de puntos finales primarios compuestos de IM, muerte, o angina recurrente disminuyeron del 19.8% con HnF hasta un 16.6% con enoxaparina ( $p = 0.019$ ) después de 14 días. El riesgo de los puntos finales compuestos permanecieron significativamente más bajos a los 30 días (23.3% con HnF vs 19.8% con enoxaparina;  $p = 0.02$ ) y a 1 año (35.7% vs 32%;  $p = 0.022$ ). La tasa de procedimientos de revascularización fue significativamente más baja con enoxaparina (27.1%) comparada con la HnF (32.2%;  $p = 0.001$ ). Ninguna diferencia se encontró entre los grupos estudiados en relación a hemorragias mayores, pero sí un mayor número de hemorragias menores en el

grupo de enoxaparina. Estos resultados indican que el esquema terapéutico de enoxaparina y aspirina es más efectivo que la HnF y aspirina en disminuir el riesgo de eventos adversos en los SCA.

Un segundo gran estudio de enoxaparina en pacientes con SCA, es el TIMI 11B,<sup>12</sup> y sus hallazgos son consistentes con los resultados del ESSENCE. Un total de 3,910 pacientes con AI e IAM-noQ fueron asignados a recibir HnF o enoxaparin a por 8 días, seguido por enoxaparina o placebo por 43 días. Todos los pacientes recibieron aspirina. Hubo una reducción significativa de 15% en muertes, infarto agudo del miocardio y angina recurrente en el grupo de enoxaparina a los 14 días (16.7% vs 14.2%;  $p = 0.029$ ). Este beneficio fue evidente a los 43 días (19.7% vs 17.3%;  $p = 0.048$ ) (Fig. 5). Este estudio no reportó una incidencia elevada de sangrados mayores. Sin embargo, ni el ESSENCE ni el TIMI-11B fueron diseñados con el suficiente poder para mostrar estadísticamente la importancia de los efectos en el tratamiento con enoxaparina tanto en los puntos finales individuales como en los compuestos, utilizados en otros estudios. Un meta-análisis de los 2 estudios fue hecho por Antman y colaboradores. Para dar una conclusión estadísticamente más fuerte sobre los efectos del tratamiento, particularmente en la incidencia de muerte e IM no fatal, así como la presencia de sangrados mayores. Los efectos del tratamiento a los días 2, 8, 14 y 43 fueron expresados como OR con 95% de intervalo de confianza (IC) para enoxaparina vs HnF. En el meta-análisis, la enoxaparina fue asociada con una reducción relativa del 20% en la incidencia de muerte e IM durante los primeros 7 a 14 días. El beneficio del tratamiento con enoxaparina ocurrió dentro de las primeras 48 horas y fue persistente, el efecto fue similar al día 2 y al día 43 (Fig. 6). Aunque no hubo un incremento en sangrados mayores en la fase temprana, los sangrados menores se incrementaron significativamente durante este periodo.<sup>13</sup> Los resultados de estos 2 estudios han demostrado que la enoxaparina en la clínica es más efectiva que la heparina no fraccionada.

Los resultados actuales sugieren que sólo unos pocos pacientes con SCA progresan a IM recurrente o muerte. Muchos de estos pacientes son identificados como ser de alto riesgo a través de marcadores tales como: edad > de 65 años depresión del segmento ST, elevación enzimática o tener evidencia de enfermedad coronaria. Los estu-

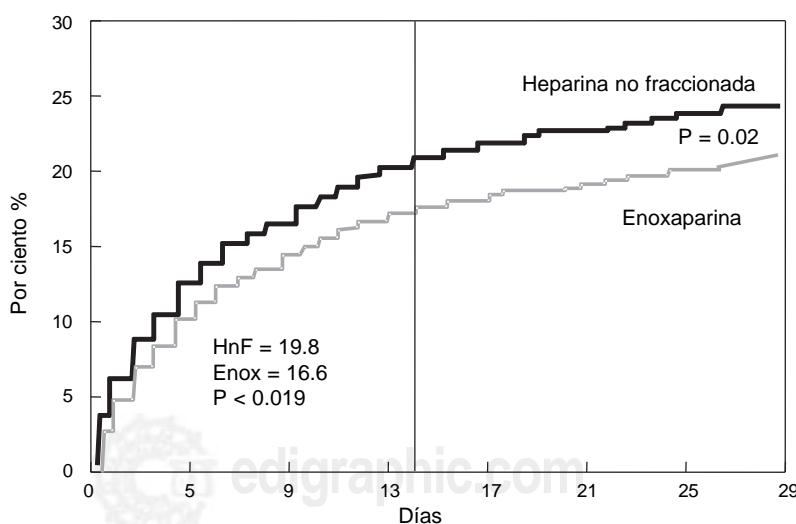
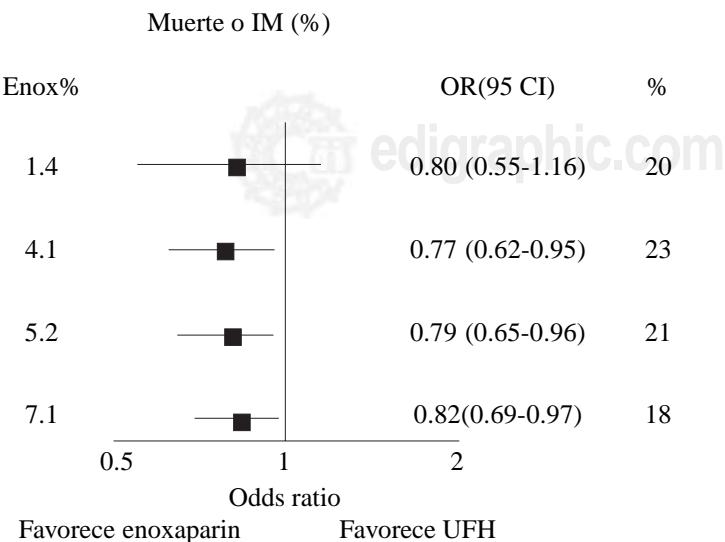
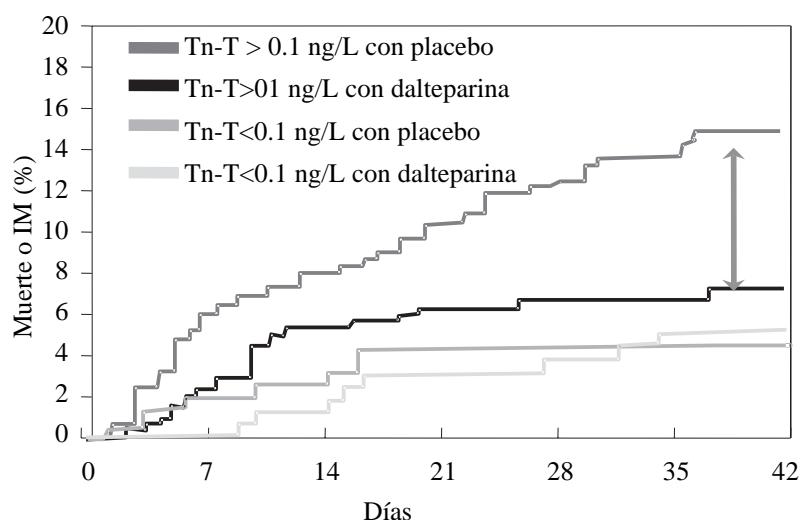


Fig. 5. Estudio de ESSENCE. Gráfica de Kaplan-Meier de un periodo de 30 días de tratamiento de HnF y enoxaparina con respecto a muerte, infarto del miocardio o angina inestable.



**Fig. 6.** Meta-análisis del efecto del tratamiento de enoxaparina vs heparina no fraccionada sobre muerte e infarto del miocardio no fatal.



**Fig. 7.** Efecto sobre muerte y/o infarto del miocardio de la dalteparina en relación con niveles de troponina T.

dios con las HBPM (especialmente la enoxaparina) han sido llevados a cabo en pacientes que son de riesgo relativamente alto. Por lo que, los resultados son aplicables a pacientes con SCA que presentan marcadores de alto riesgo tales como edad  $>$  de 65 años, depresión del segmento ST (ESSENCE, TIMI-11), enzimas elevadas (CPK en el ESSENCE y troponina T en el FRISC) previo uso de aspirina (ESSENCE, TIMI-11B) o evidencia de enfermedad coronaria<sup>14</sup> (Fig. 7).

## Conclusiones

El mayor conocimiento de la interacción de la pared vascular, plaquetas y factores de coagulación en el desarrollo de los SCA ha tenido como consecuencia un manejo más efectivo en este grupo de pacientes. La heparina no fraccionada ha sido recomendada por mucho tiempo en el manejo de pacientes con angina inestable e IAM-noQ. A pesar de su uso a través del mundo la HnF tiene desventajas importantes como la incapacidad de inhibir la trombina unidad al coágulo, un efecto de anticoagulación variable y la necesidad de monitorizar el tiempo parcial de tromboplastina activada y ajustar la dosis. Ha surgido como una alternativa las heparinas de bajo peso molecular con su particular farmacocinética ofreciendo una opción en el tratamiento de pacientes con SCA. Hay evidencias convincentes que las HBPM son más efectivas que el placebo y tan efectivas que la HnF en reducir los eventos adversos finales como muerte e IAM. En los estudios, particularmente la dalteparina y la enoxaparina pueden ser igual o mejor que la HnF en el manejo de SCA. La facilidad de su administración sin la necesidad de la monitorización de la anticoagulación parecen ser la mejor ventaja sobre la HnF. También ha sido evidente que el grupo de pacientes que mayor beneficio obtiene con el tratamiento de HBPM, son los estratificados que están en alto riesgo.

## Referencias

1. THEROUX P, FUSTER V: *Acute coronary syndromes: unstable angina and non Q-wave myocardial infarction.* Circulation 1998; 97: 1195-206.
2. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC study group: *Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease.* Lancet 1996; 347: 561-568.
3. WEITZ JI, HIRSH J: *New antithrombotic agents.* Chest 1998; 114: 715S-727S.
4. OLER A, WHOOLES MA, OLER J, GRADY D: *Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina.* JAMA 1996; 276: 811-815.
5. ALMONY GT, LEFKOVITS J, TOPOL EJ: *Antiplatelet and anticoagulant use after myocardial infarction.* Clin Cardiol 1996; 19: 357-365.
6. WEITZ JI: *Low-molecular-weight heparins.* N Engl J Med 1997; 337: 688-698.
7. FAARED J, JESKIE W, HOPPENSTEADT D, CLARISSO R, WALENGA JM: *Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same?* Sem Thromb Hemost 1996; 22: 77-91
8. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC study group: *Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease.* Lancet 1996; 347: 561-568.
9. KLEIN W, BUCHWALD A, HILLIS SE, ET AL: *For the Fric Investigators: Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for six week in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC).* Circulation 1997; 96: 61-68.
10. The Fraxis Study Group: *Comparison of two treatment duration (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 non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome).* Eur Heart J 1999; 20: 1553-1562.
11. COHEN M, DEMERS C, GURFINKEL EP, 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: 447-452.
12. ANTMAN EM, McCABE CH, GURFINKEL EP, 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: 1593-1601.
13. ANTMAN EM, COHEN M, RADLEY DR, ET AL: *For the TIMI-11B and Essence Investigators: Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: TIMI-11B-ESSENCE meta-analysis.* Circulation 1999; 100: 1602-1608.
14. SANJAY K, PREDIMANK S: *Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin?* J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1699-1712.

