

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **74**

Suplemento
Supplement **2**

Abril-Junio
April-June **2004**

Artículo:

Síndromes isquémicos coronarios agudos sin elevación del segmento ST:
¿Por qué las heparinas de bajo peso molecular?
¿Por qué enoxaparina?

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Síndromes isquémicos coronarios agudos sin elevación del segmento ST: ¿Por qué las heparinas de bajo peso molecular? ¿Por qué enoxaparina?

Úrsulo Juárez Herrera*

Resumen

Diversos estudios han mostrado que las heparinas de bajo peso molecular son una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Se muestran las principales diferencias farmacológicas y farmacocinéticas entre heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular, así mismo, los argumentos que indican el por qué no todas las heparinas de bajo peso molecular han mostrado los mismos resultados y las razones por las que su equivalencia y eficacia no las hacen clínicamente comparables, y por ende aplicables a un mismo objetivo clínico. Se presentan los resultados de los principales estudios que muestran porqué son consideradas ahora como un medicamento de primera elección, en los SCA-SEST (sin elevación del segmento ST), otra importante controversia es el tiempo que deben administrarse posterior a un evento coronario agudo, y cuál es el efecto que tienen en combinación con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, así mismo se enfatiza su utilidad importante en los grupos de alto riesgo y en el escenario de procedimientos冠状动脉介入治疗.

Summary

ANTICOAGULATION TREATMENT IN PATIENTS
WITH NON-ST SEGMENT ELEVATION ACUTE
CORONARY SYNDROMES

A number of studies have demonstrated that the low molecular weight heparin (LMWH) are effective and safe alternative in anticoagulation treatment improving the outcomes in acute coronary syndromes. The pharmacological and pharmacokinetic differences between unfractionated heparin and LMWH, the rationale about why this medications can not share criteria for therapeutic interchange in a same clinic scenario are outlined. The results of the trials who had clarified that at this time now are considered as a first therapeutic choice in unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndromes. Another important issues as the time of the treatment after an acute coronary syndrome, the combination with IIb/IIIa inhibitors, the role in high risk groups and the use in coronary intervention procedures.

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Heparinas de bajo peso molecular. Enoxaparina.

Key words: Acute coronary syndromes. Low molecular weight heparin. Enoxaparin.

Introducción

Los síndromes coronarios agudos (SCA) inician con la ruptura y trombosis de una placa ateroesclerótica vulnerable que provoca grados variables de oclusión coronaria, en consecuencia un súbito desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno al miocardio. Se ha definido que la ruptura y erosión de la placa, ac-

tiva la cascada de coagulación en diferentes puntos y a través de la exposición de partículas trombogénicas, como la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, factor tisular que genera factor Xa, elemento central de la coagulación; esto a su vez facilita la adhesión plaquetaria y agregación de fibrina que culmina con la formación de un trombo estable en la arteria coronaria. El

* Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" México D.F.

Correspondencia: Dr. Úrsulo Juárez Herrera. Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH) Juan Badiano No.1, Col. Sec. XVI Tlalpan, 14080, México D.F.). Tel-Fax 55 73 24 79
E-mail: ujuarez@mail.medinet.net.mx

papel central que hoy se reconoce en la trombina, y su relación en la patogénesis de los SCA, son el elemento clave y objetivo central del tratamiento antitrombínico moderno, ya sea en SCA-EST (con elevación del segmento ST) y SCA-SEST (sin elevación del segmento ST). Actualmente la heparina no fraccionada (HNF) es el antitrombínico más usado, sin embargo sus limitaciones y desventajas han motivado la investigación de nuevos compuestos que han dado lugar a la emergencia de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que superan en ventajas y ofrecen en términos de eficacia y seguridad mejores resultados en el tratamiento de los SCA.

¿Hay diferencias entre HNF y HBPM?

Aunque la HNF es el anticoagulante más disponible y utilizado, deben reconocerse las diferencias que constituyen hoy día una alternativa de tratamiento antitrombótico-antitrombínico y anticoagulante efectivo como son las HBPM. Hirsh ha mostrado que el perfil farmacocinético es más favorable con las HBPM.¹ Ambas ejercen su efecto anticoagulante mediante la unión a la antitrombina III (AT-III), inhibidor endógeno de los factores Xa y IIa, tal unión induce cambios conformacionales en la AT-III lo cual inactiva dichos factores. La biodisponibilidad de las HBPM es mayor que la HNF, así como la resistencia a la inhibición por plaquetas (PQ) activadas, pero fundamentalmente la relación Anti factor Xa:IIa es también mayor con HBPM que con HNF, con lo que se obtiene un efecto anticoagulante más predecible.² Otras ventajas como la administración subcutánea en dosis fijas y sin la necesidad de monitorear el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) hacen de las HBPM un medicamento que puede usarse en enfermos externos una situación relativamente frecuente en medicina cardiovascular, por su parte la HNF requiere de la administración endovenosa, un constante monitoreo del TTPa y ajuste de la dosis. Efectos colaterales como trombocitopenia y osteoporosis son menores con HBPM que con HNF.

¿Las HBPM son iguales, por qué compararlas?

Las HBPM actualmente disponibles y aprobadas para el tratamiento de la angina inestable (AI) e infarto agudo del miocardio-SEST (IAM-

SEST) son: enoxaparina y dalteparina, otras HBPM como tinzaparina, nadroparina, parnaparina y adreparina, no han tenido tal aprobación, dichos compuestos tienen diferentes propiedades, los métodos usados para su preparación y comercialización-farmacológica son diferentes. Un número de estudios han mostrado diferencias farmacológicas tanto *in vivo* como *in vitro* entre las HBPM. Pocos son los estudios que comparan a diferentes HBPM en un mismo escenario clínico, quizás el escenario más comparado es la prevención de tromboembolismo venoso, y en este escenario la eficacia clínica parece comparable pero no es el caso en el tratamiento de los SCA, ya que la eficacia de diferentes productos farmacéuticos aplicados para este fin es controversial.³ Por lo tanto trasladarlas a una misma eficacia clínica no las hace intercambiables.^{4,5} Un pentasacárido sintético relacionado de muy bajo peso molecular llamado *Fondaparinux* el cual tiene actividad Anti-Xa selectiva, sin actividad anti IIa, está actualmente bajo investigación, es generalmente clasificado separadamente como un anticoagulante sintético y no como una HBPM y en consecuencia no será incluido en este escrito.⁶

Diferencias en su elaboración

Ya que el proceso de despolimerización (método bioquímico de obtención de las HBPM) a partir de la molécula de heparina nativa es diferente para cada producto, tanto las autoridades sanitarias de Estados Unidos de América como la Organización Mundial de la Salud, han clasificado a cada HBPM como un medicamento distinto. Sin embargo, todas ellas son HBPM y si bien es cierto que comparten algunas características químicas, han dado lugar a pensar que su eficacia clínica es comparable como miembros equivalentes de una clase única de fármacos, un ejemplo de ello es que la literatura médica mundial, tanto en revistas como libros de texto se refieren a ellas genéricamente, como HBPM creando con esto una idea de equivalencia. Por otra parte es indudable que los costos de atención médica en los SCA son cada día mayores, los hospitales y sistemas de salud de cualquier país, implementan estrategias económicas que disminuyan el gasto por la adquisición de medicamentos. El costo de las HBPM aumenta rápidamente, y su costo difiere significativamente entre ellas, por lo tanto las preguntas que surgen en relación a su equivalencia, similitud y sobre todo si pueden ser consideradas.

radas como terapéuticamente intercambiables, son de importancia fundamental. Por el contrario, ¿estos medicamentos son tan diferentes que debemos considerarlos siempre como medicamentos separados? este cuestionamiento ha generado hasta ahora continuo debate.³

Por lo anterior, debemos buscar las evidencias que existen de que estos productos son terapéuticamente equivalentes y por ende intercambiables, basados en 3 preguntas:

1. ¿Existen diferencias bioquímicas y farmacocinéticas entre las diferentes HBPM?
2. ¿Hay diferencias en su efecto biológico en humanos?
3. ¿Hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad de estos medicamentos para el tratamiento de un problema médico específico ?

Cuando un medicamento es aprobado, la casa farmacéutica que manufactura el producto ha documentado la eficacia y seguridad del medicamento para la condición clínica en cuestión basado en rigurosos estudios clínicos. La farmacia no puede sustituir un medicamento por otro, a menos que éste contenga exactamente el mismo compuesto en relación a potencia de la dosis y vía de administración. La decisión de intercambiar un producto formulado por otro, radica en el Comité de Farmacología y Terapéutica junto con la aprobación del cuerpo médico del hospital. En algunos países las asociaciones médicas y autoridades de salud han elaborado una lista de medicamentos de intercambio terapéutico, el cual no debe confundirse con el término de sustitución terapéutica, definido como el acto de proporcionar un medicamento alterno sin autorización previa. La estructuración del intercambio terapéutico de las HBPM debe radicar en una evaluación formal del medicamento por expertos imparciales, que evalúen la literatura disponible en la eficacia clínica, seguridad y costo-efectividad de cada medicamento para cada indicación. En ausencia de estudios directamente comparativos, el juicio debe basarse sobre la comparación indirecta de resultados de estudios clínicos que usen diferentes HBPM en pacientes tratados para la misma condición ej. trombosis venosa, y el mismo control de comparación de medicamentos debe hacerse para HBPM en SCA.

Angina inestable e infarto agudo sin elevación del ST (AI e IAM-SEST)

Las HBPM se han comparado vs HNF en este escenario principalmente en 4 estudios prospectivos y aleatorizados.⁷⁻¹⁰ Los meta-análisis que comparan HNF vs HBPM han demostrado superioridad de las HBPM sobre el placebo.¹¹⁻¹³ Las diferencias entre estos estudios clínicos en cuanto a diseño, selección de pacientes, y preparaciones del medicamento hacen difícil la comparación entre las HBPM. Bajo esta indicación sólo un estudio ha comparado dos HBPM. El estudio EVET,¹⁴ comparó enoxaparina vs tinzaparina en 438 enfermos con AI e IAM-SEST aleatorizados a uno u otro medicamento. Enoxaparina en dosis de 1 mg/kg subcutánea dos veces al día en 220 enfermos y 175 UI/kg/día en 318 enfermos. Los puntos finales compuestos (muerte, reinfarto y recurrencia de la angina) fue más baja con enoxaparina que con tinzaparina a los 7 días, 12.3% vs 21.1% p = 0.2, y esta diferencia persistió a los 30 días por una reducción en la recurrencia de la angina, desde los 7 días 11.8% vs 19.3% p = .03; a 30 días 17.3% vs 26.1% p = .02. El sangrado mayor no fue frecuente y estadísticamente no significativo entre ambos grupos 3.6% vs 3.2%.

Combinación de HBPM e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (I-GP IIb/IIIa).

La combinación de enoxaparina y tirofibán ha demostrado en el estudio ACUTE¹⁵ que la inhibición de la agregación plaquetaria se alcanza en más de un 70%, si se compara con la infusión de tirofibán y HNF. Esto sugiere que una importante ventaja de la enoxaparina radica en la acción sinérgica que ésta ejerce sobre la agregación plaquetaria al combinarse con el tirofibán. Además, esta combinación terapéutica ha sido evaluada en diversos estudios^{16,17} en pacientes con SCA-SEST en los que las hemorragias mayores fueron menos frecuentes en el grupo que recibía HBPM e I-GP IIb/IIIa (0.3 a 1.8% vs 2.4%), en el meta-análisis de Boersma acerca de los I-GP IIb/IIIa y HNF en el tratamiento de SCA.¹⁸ Es muy importante señalar que el grupo que recibía HBPM + I-GP IIb/IIIa no presentaba incremento en la frecuencia de sangrados al realizar procedimientos coronarios intervencionistas (PCI) y los eventos isquémicos eran similares en ambos grupos.

Duración del tratamiento con HBPM en angina inestable y SCA-SEST

• Las evidencias fisiopatológicas sugieren que en los SCA un estado protrombótico persiste durante varios meses del evento inicial,¹⁹ lo cual constituye el racional para prolongar el tratamiento antitrombótico. En este sentido, las HBPM son el medicamento idóneo, merced a su perfil de seguridad y facilidad en su uso, algunos estudios han comprobado lo anterior una vez que el enfermo es enviado a domicilio posterior a un SCA.^{8,10} Aunque el beneficio clínico del tratamiento intra-hospitalario obtenido con enoxaparina es manteniendo a un año del evento inicial,²⁰ no se ha observado un beneficio adicional suficientemente convincente por prolongar el tratamiento con HBPM en enfermos con AI y SCA-SEST.^{7,8} El tratamiento prolongado con dalteparina en el estudio FRISC II²¹ redujo significativamente el riesgo de muerte, infarto y revascularización a 30 días comparado con placebo (3.1% vs 5.9%; p = 0.002), pero este beneficio no se mantuvo a 6 meses, ya que esta diferencia sólo se observó en el grupo aleatorizado a una estrategia conservadora del FRISC II.²² De manera que el tratamiento antitrombótico prolongado puede ofrecerse como una medida transitoria como un puente al PCI que por alguna razón deba de ser postergado.

¿Las HBPM tienen alguna ventaja en los grupos de alto riesgo?

Se ha demostrado un beneficio significativo tanto con dalteparina en el estudio FRISC II que al ingreso mostraban niveles elevados de troponina T, así como con el uso de enoxaparina publicado en el meta-análisis de los estudios ESCENCE y TIMI 11B en el que se reducen claramente la prevalencia de eventos de manera directamente proporcional a la estratificación del riesgo evaluado al ingreso.²³

Heparinas de bajo peso molecular y procedimientos coronarios intervencionistas

En la práctica clínica es cada vez más frecuente el uso de HBPM y PCI, debido a que los resultados de varios estudios muestran la superioridad de un abordaje invasivo tanto en AI y SCA-SEST²² como en SCA-EST.²⁴ La cantidad de estudios disponibles en la literatura en

este escenario no es abundante, y aunque se ha reconocido el perfil de seguridad y las potenciales ventajas farmacológicas de la HBPM vs HNF por Sociedades y Asociaciones Cardiológicas como ACC (Colegio Americano de Cardiología), AHA (Asociación Americana del Corazón), ESC (Sociedad Europea de Cardiología), ACCPh (Colegio Americano del Tórax), no se le ha dado un lugar de preferencia sobre HNF. No obstante los datos sugieren que las HBPM son seguras y eficaces en PCI electivos y urgentes. Sin embargo, no existe una validación prospectiva del nivel de anticoagulación terapéutico con HBPM en PCI. Dado que no afectan el TTPa, el nivel terapéutico se ha definido en actividad de anti-Xa, y los autores del TIMI 11 A,²⁶ han propuesto que en PCI, este nivel debe ser > 0.5-1.8 UI/mL, con este nivel de anticoagulación se observó una frecuencia de hemorragias mayores de 2.7% en enfermos llevados a PCI. Hay 2 estrategias para guiar el uso de HBPM con o sin el uso de I-GP IIb/IIIa en PCI. 1. El PCI se realice después de 8 horas, después de la última dosis de HBPM.^{27,28} 2. Estudios pilotos han probado a la HBPM como el único anticoagulante durante el cateterismo diagnóstico y PCI, sin el uso de HNF,²⁹ estas estrategias no han sido comparadas entre sí, parecen ser eficaces y seguras con similares prevalencias de eventos clínicos y hemorrágicos.

Conclusiones

Respondiendo a la pregunta inicial:

¿Por qué las heparinas de bajo peso molecular?
¿Por qué enoxaparina? en SCA-SEST.

1. Porque tienen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas que terminan en consecuencias clínicas que son consideradas ventajas indiscutibles sobre la HNF, con una aplicabilidad clínica más fácil en pacientes dentro y fuera del hospital.
2. Porque los estudios que comparan HBPM especialmente la enoxaparina vs HNF en AI y SCA-SEST han mostrado consistentemente reducción de la mortalidad, IAM, y recurrencia de la isquemia, con y sin revascularización.
3. Porque la combinación de HBPM específicamente enoxaparina e I-GP-IIb/IIIa han mostrado en una mejor eficacia clínica y menor frecuencia de eventos hemorrágicos.

4. Porque la utilización de HBPM principalmente con enoxaparina y el manejo subsecuente de PCI ha mostrado ser segura y eficaz, no obstante, no se conozcan aún los niveles terapéuticos de anti-Xa.
5. Porque la enoxaparina ha formado parte importante de los estudios hasta ahora publicados en la literatura mundial, y de estudios que actualmente están en curso, no sólo en SCA-SEST, sino en un futuro en IAM-EST.

En pacientes con AI y SCA-SEST el advenimiento de las HBPM han incursionado como una importante innovación en el manejo de estos pacientes, confiriéndoles hoy día un lugar de *Primera Elección*, el nivel de la evidencia que han mostrado los estudios, le han colocado como un medicamento con recomendación Clase I de acuerdo a las guías de tratamiento de la ACC y AHA (nivel de evidencia A) y de las propias guías y recomendaciones mexicanas en el tratamiento de los SCA-SEST.

Referencias

1. HIRSH J, WARKENTIN TE, RASCHKE R: Heparin and low molecular weight heparin. *Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety*. Chest 1998; 114(Suppl 5): 489S-510S.
2. WEITZ JI: *Low molecular weight heparins*. N Engl J Med 1997; 337: 688-98.
3. WHITE HR: *Low molecular weight heparins: Are they the same?* British J Hematology 2003; 121: 12-20.
4. TURPIE AGG: *Can we differentiate the low molecular weight heparins?* Clin Cardiol 2000; 23(Suppl I): 14-17.
5. NIGHTINGALE SL: *From the Food and Drug Administration*. JAMA 1993; 270: 1672.
6. Pentalyse Investigators. *The Pentua Study*. Eur Heart J 2001; 22: 1716-1724.
7. The FRAXIS Investigators: (*FRAxiparine in ischaemic syndrome*). Eur Heart J 1999; 20: 1553-1562.
8. ANTMAN EM, McCABE CH, GURFINKEL EP: *Exenatide prevents death and ischaemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) II trial*. Circulation 1999; 100: 1593-1601.
9. COHEN M, DEMERS C, GURFINKEL EP: *A comparison of low molecular 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: 447-452.
10. KLEIN W, BUCHWALD A, HILLS SE: *Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in management of unstable coronary artery disease study. (FRIC)* Circulation 1997; 96: 61-68.
11. ANTMAN EM, COHEN M, RADLEY D: *Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI II-ESSENCE meta-analysis*. Circulation 1999; 100: 1602-1608.
12. KAHUL S, SHAH PK: *Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome. Evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin?* Am Coll Cardiol 2000; 35: 1699-1712.
13. ELKELBOOM JW, ANAND SS, MALMBERG K, WEITZ JL, JINSBERG JS, YUSUF S: *Unfractionated heparin and low molecular weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis*. Lancet 2000; 355: 1936-1942.
14. MICHALIS LK, KATSOURAS C, PAPAMICHEN N: *Exenatide versus Tinzaparin in non ST segment elevation acute coronary syndromes. The EVET trial*. Am Heart J 2003; 146: 304-310.
15. COHEN M, THEROUX P, WEBER S: *Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes*. Int J Cardiol 1999; 71: 273-281.
16. COHEN M, THEROUX P, BORZAK S: *Randomized double blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin. The ACUTE II study. The antithrombotic combination using tirofiban and enoxaparin*. Am Heart J 2002; 144: 470-477.
17. FERGUSON JJ: *The use of enoxaparin and IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes; including PCI: Final results of NICE 3 study*. J Am Coll Cardiol 2001; 37(Suppl A): 365^a.
18. BOERSMA E, HARRINGTON RA, MOLITERO DJ: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials*. Lancet 2002; 359: 189-198.
19. MERLINI PA, BAUER KA, OLTRONA L: *Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction*. Circulation 1994; 90: 61-68.
20. ANTMAN EM, COHEN M, McCABE CH, GOODMAN SG, MURPHY SA, BRAUNWALD E: *Exenatide is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1 year follow-up of TIMI II and ESSENCE*. Eur Heart J 2002; 23: 308-314.
21. The FRISC II Investigators: *Long term low molecular mass heparin in unstable coronary artery disease: the Frisc II prospective randomized multicentre study*. Lancet 1999; 354: 701-707.

22. The Frisc II Investigators: *Invasive compared with non invasive treatment in coronary artery disease: The Frisc II prospective randomized multicentre study: Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery investigators.* Lancet 199; 354: 708-715.
23. ANTMAN EM, COHEN M, BERNINK PJ: *The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making.* JAMA 2000; 284: 835-842.
24. ZILSTRA F, HOORTJIE JC, DE BOER MJ: *Long term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1999; 341: 1413-1419.
25. BERTRAND ME, SIMOONS M, FOX KA: *Management of acute coronary syndromes: Acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations to the Task Force of European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2000; 21: 1406-1432.
26. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)11A Trial Investigators. *Dosing ranging trial of enoxaparin for unstable angina: Results of TIMI 11A.* J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1474-1482.
27. GOODMAN S, COHEN M, BIGONZI F: *Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: One year results of the ESSENCE study: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in non Q wave Coronary Events.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 693-698.
28. RABAH MM, PREMMEREUR J, GRAHAM M: *Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris.* Am J Cardiol 199; 84: 1391-1395.
29. CHOUPSAT R, MONTALESCOST G, COLLET JP: *A unique low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention.* J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1943-1950.

