

# Heparinas de Bajo Peso Molecular en Angina Inestable

**Dr. José Martínez-Martínez, Jefe de la Unidad Coronaria de Clínicas del Hospital de Buenos Aires, Profesor de Medicina.**

## Introducción

En los síndromes coronarios agudos, particularmente en la angina inestable, hay una serie de mecanismos relacionados con su patogenia:

- Trombosis,
- Obstrucción mecánica,
- Obstrucción dinámica micro y macrovascular,
- Mecanismos inflamatorios,
- Aumento de la demanda de oxígeno, que se produce siempre, aunque en proporción variable y menor que el resto de los factores referidos (1).

A partir de un estudio de Theroux (2), quedó definitivamente establecido el valor de la heparina no fraccionada asociada a la aspirina en el tratamiento de los pacientes con angina inestable. Esto provocó cambios en la presentación clínica de los enfermos, que son evidentes en la práctica asistencial. Es decir, por toda la implementación terapéutica que comenzó en la etapa de aspirina y heparina, ya no se ven aquellos pacientes que veíamos antes con más de diez episodios de dolor anginoso por día. En un lapso de seis meses y por cada 1000 pacientes tratados, la aspirina disminuye en 50 los episodios de angina; un pequeño recurso en cuanto a costo, facilidad de acceso y con un gran impacto epidemiológico.

Cuando se estableció definitivamente la administración de heparinas no fraccionadas, su objetivo era la anticoagulación de los enfermos que se trataban. A pesar de los beneficios terapéuticos obtenidos, un porcentaje importante de pacientes quedaban sin una adecuada anticoagulación en las primeras 24 horas. Fue así que se planteó la alternativa de fracciones menores de heparina, que son heparinas de bajo peso molecular y que tienen las ventajas siguientes:

- Vida media más prolongada.
- Relación dosis/respuesta más predecible.
- Menor necesidad de control de laboratorio y menos control de hemostasia.
- Mayor biodisponibilidad luego de la administración s.c.

## Comparación

Hay una serie de diferencias farmacológicas importantes entre las heparinas no fraccionadas y la heparina de bajo peso molecular, con respecto a su estructura, a su avidéz de unión con las proteínas plasmáticas y, también, con respecto a su costo. Cuando se analiza el costo de los controles seguidos de hemostasia, puede llegar a existir una similitud, sin embargo, las heparinas de bajo peso molecular son más caras que la heparina sódica.

No sólo hay diferencias entre la heparina de bajo peso molecular y las heparinas no fraccionadas, sino que hay diferencias entre las distintas variedades de heparinas no fraccionadas, que son bioquímicamente distintas unas de otras, aunque es muy difícil afirmar si hay o no un efecto de clase; en efecto, desde el punto de vista morfológico, son diferentes.

Por tanto, hay diferencias morfológicas entre las distintas variedades, pero también hay diferencias en las características físicas y bioquímicas entre las distintas heparinas de bajo peso molecular. Si bien tienen propiedades hemostáticas similares, sin embargo, la calidad de estas propiedades difieren entre sí, a pesar del efecto de clase.

En la Figura 1 se presentan los distintos ensayos clínicos y se analizan los diferentes tipos de heparinas que se usan en distintos tipos de pacientes. En consecuencia, se presenta al menos un beneficio que está relacionado con la mayor facilidad de administración, la ausencia de necesidad de controles de hemostasia y,

posiblemente, algún beneficio sobre los episodios refractarios.

En poblaciones que tienen mayor riesgo que la de los pacientes del estudio FRISC o del estudio FRAXIS, se demuestra que la enoxaparina, es mejor que la heparina no fraccionada en la reducción de eventos al día 8, al día 14 y al día 43.

Con un sentido clínico amplio, se podrían afirmar dos conceptos:

- Los resultados de diversos estudios clínicos aleatorios (FRISC, ESSENCE, TIMI IIB, FRAXIS), usando diferentes heparinas de bajo peso molecular (dalteparina, enoxaparina y nadroparina) han demostrado que, en la fase inicial de los síndromes coronarios agudos, dalteparina y nadroparina son tan eficaces como la heparina no fraccionada en reducir la muerte o infarto. En cambio, enoxaparina es la única heparina de bajo peso molecular que ha demostrado ser más eficaz en reducir dichos eventos clínicos (ESSENCE, TIMI IIB).
- Se ha señalado mayor beneficio sobre la refractariedad que, aunque prevalece más, es un evento más blando. La refractariedad, en algunos ensayos clínicos, se coloca como necesidad urgente de revascularización. Hay dudas sobre el beneficio de la disminución de la refractariedad en pacientes de bajo riesgo, por lo que se dificulta la interpretación de los metaanálisis de todos los ensayos con distintas heparinas de bajo peso molecular.

De cualquier manera, el ulterior progreso de esta terapéutica implica el desarrollo de fracciones aún menores que las heparinas de bajo peso, capaces de actuar con la antitrombina y de provocar una inhibición muy fuerte del factor X activado, dificultando de esta manera los mecanismos de la coagulación.

### **Eficacia y seguridad**

Esta fracción de heparina de bajo peso molecular, este pentasacárido, ha demostrado eficacia en disminuir la trombosis venosa, más allá de la enoxaparina, en pacientes que presentan fractura de cadera y fractura de rodilla, aunque no se

conoce los resultados que pueden dar sobre la trombosis arterial.

Un estudio recién comunicado es el estudio PENTUA, que es un estudio en fase II (lo que no quiere decir que estos resultados puedan extrapolarse a la clínica), que alienta a la realización de un estudio en fase III, donde se comparan cuatro dosis de pentasacáridos con la enoxaparina y se demuestra, por lo menos, eficacia y seguridad. No provoca más hemorragia. Se podría llegar a decir que provoca menos hemorragia y promueve los mismos resultados en disminución de muertes e infartos agudos de miocardio. Pero les vuelvo a repetir que es un estudio en fase II, que propone eficacia y seguridad de cuatro dosis diferentes de un pentasacárido, en el que se observó que no hay relación dosis/respuesta, es decir, que pequeñas dosis tenían el mismo beneficio que las dosis altas.

Una vez que comprendimos todos estos resultados de la heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de la angina inestable, quedaron algunas interrogantes. ¿Cuál es la interacción de las heparinas de bajo peso molecular con los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIB/IIIA? Algunos estudios demuestran que se trata de una interacción segura, eficaz -no aumenta el sangrado- y puede tener iguales beneficios sobre la muerte y el reinfarto. También es posible que los efectos de la asociación entre heparinas de bajo peso molecular y bloqueadores de los receptores plaquetarios IIB/IIIA sobre el factor X activado, sean más firmes y tal vez más estables, con menores efectos estimuladores de trombina o protrombóticos agregados.

Además de esta asociación con los IIB/IIIA, en todos los estudios señalados (ESSENCE, TIMI IIB, FRIC, FRISC II FRAXIS, ANGIOFRAX), la última inyección de heparina de bajo peso molecular s.c. fue 12 horas antes del procedimiento; durante el procedimiento hemodinámico, se administró heparina no fraccionada; y la heparina de bajo peso molecular se reestableció después de varias horas de efectuado el procedimiento y después de retirar los catéteres.

Es decir, muchos de nosotros decíamos que si el paciente era de alto riesgo, era más

cómodo administrar heparina no fraccionada, pensando en que podía llegar a necesitar una estrategia intervencionista; en cambio, en los pacientes de mediano y bajo riesgo, podía ser más cómodo utilizar heparinas de bajo peso molecular. Esto significaba una contradicción con respecto a los análisis que señalaban que las heparinas de bajo peso molecular mejoraban a los pacientes más graves y que no había diferencia con la heparina no fraccionada en los pacientes de mediano riesgo.

En el estudio ESSENCE, si se observa con cuidado, nos podemos dar cuenta de que, en la revascularización planificada, la angioplastia tuvo éxito en las dos estrategias, independientemente de la heparina que se utilizó, y también tuvo éxito en la revascularización urgente, cuando los procedimientos no se programaron. Tampoco hubo mayor incidencia en los episodios de hemorragia mayor, aun en los casos de revascularización urgente; en los casos de revascularización planificada hubo la misma probabilidad de problemas (3) (Figura 2).

Durante el procedimiento hemodinámico quedan una serie de análisis pendientes con respecto de la administración de bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, pero que no inhibe la administración de heparina de bajo peso molecular, incluso en los pacientes en quienes se piensa que van a necesitar una estrategia más agresiva.

Se podría sugerir, por tanto, lo siguiente:

- En los pacientes que estén recibiendo heparina de bajo peso molecular y ante la eventualidad de un procedimiento hemodinámico que se debe realizar en las primeras ocho horas, se puede administrar bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa;
- Si han transcurrido más de ocho horas, se puede administrar o no bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, junto con enoxaparina o heparina no fraccionada;
- Entre 8 y 12 horas del evento, la enoxaparina se puede administrar por vía i.v., en dosis de 0,3 mg por kilo, con el objeto de mantener una dosis de heparina que tenga un efecto antagonista del factor X activado, que

aparentemente es el mecanismo que ofrece resultados adicionales con respecto a la heparina no fraccionada.

En el estudio GUSTO IV, en todos los pacientes se usó una heparina no fraccionada y, en el grupo con tratamiento, se utilizó un bloqueador de receptores plaquetarios IIb/IIIa; hubo alrededor de 2% de intervenciones en los pacientes con síndromes coronarios agudos, es decir, se trataba de grupos de bajo riesgo. Pero, en realidad, la cantidad de complicaciones que hubo en este grupo fue despreciable. Así se confirmaba la presunción de que no debería haber una contraindicación para usar heparina de bajo peso molecular en los pacientes con angina inestable, en quienes se preveía intervenciones terapéuticas endoluminales.

Es interesante analizar el perfil de seguridad de dos estudios de observación, en los que se usa la enoxaparina a una dosis estándar y a una dosis reducida, asociada a inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, en este caso el abciximab. La asociación de dosis bajas de enoxaparina con abciximab se correlaciona con una menor incidencia de hemorragias mayores, con menor necesidad de transfusiones y con una menor incidencia de hemorragias en los sitios punccionales.

Asimismo, los estudios NICE I Y NICE 4, comparados con EPILOG y EPISTENT, arrojan observaciones similares. Se observa que ocurren menos muertes, menos infartos, menos revascularizaciones y menos *end point* de infarto, muerte y revascularización urgente. Si bien estos resultados, a los 30 días, en razón del número de pacientes estudiados, no entregan conclusiones definitivas, por lo menos se puede decir que es probable que esta dosis de enoxaparina presente efectos seguros, eficaces y aditivos a los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, en los pacientes con angina inestable (Figuras 3 y 4).

El estudio ACUTE II analizó otro bloqueador de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, el tirofiban, asociado a una dosis de 1 mg/kg de enoxaparina, comparándolo con la heparina no fraccionada. Se observaron resultados bastante similares en cuanto a hemorragias mayores,

menores, y en los sitios de punción (Figuras 4 y 5). Realmente hubo ausencia de diferencias en ambos grupos, lo que también tiene una repercusión sobre las necesidades de transfusión y sobre la incidencia de trombocitopenia. La asociación entre tirofiban y enoxaparina no tiene efectos adversos mayores que la asociación de tirofiban con heparina no fraccionada.

¿Qué ocurre cuando se asocia angioplastia a la administración de enoxaparina? Es decir, las heparinas de bajo peso molecular, ¿serán utilizadas en los procedimientos hemodinámicos? La indicación presunta de un procedimiento hemodinámico, es decir, saber que el paciente va a necesitar un procedimiento hemodinámico, no es una contraindicación para la administración de heparinas de bajo peso molecular; es posible llevar a la sala de hemodinamia a los pacientes con heparina de bajo peso molecular y mantener su administración. No hay consenso absoluto, pero se plantea reforzar con una dosis i.v., si la última dosis s.c lleva más de ocho horas.

Las heparinas de bajo peso molecular pueden asociarse a los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa y tienen efectos anti factor Xa más regulares y con menos efectos trombóticos.

## Referencias

1. Braunwald E, *Circulation* 1998;98:2219-2.
2. Theroux P et al, *N Engl J Med* 1988, 319; 1105-1111.
3. *Circulation* 1998; 17 suppl I 563.

## Discusión

**Pregunta:** ¿Cuál de las heparinas de bajo peso molecular que conocemos en este momento podríamos utilizar en el paciente al que presuntamente se le va realizar un procedimiento angioplástico, aparte de la enoxaparina?

**Respuesta:** Yo creo que la que más se ha utilizado, controlado y probado es la enoxaparina; con dalteparin no existe ningún estudio, a pesar de que el único en que se utilizó fue el estudio GUSTO IV y la cantidad de procedimientos que se hicieron en este estudio fue en 2% de la

población afectada; fueron muy pocos procedimientos en una población de muy bajo riesgo, por lo que no se puede sacar ninguna conclusión. Tanto el estudio ACUTE II como el estudio NICE 4, incluyen en su análisis a la enoxaparina. De las que personalmente conozco, es la más estudiada y la única en torno a la cual hay un criterio de mayor acuerdo para trabajar con heparinas de bajo peso molecular, bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa y la posibilidad de una intervención angiográfica posterior.

**Pregunta:** Usted hizo referencia al estudio PENTUA, en infarto, ¿hay alguna experiencia en angina inestable con el uso de este fármaco?

**Respuesta:** Los estudios de pentasacáridos son estudios en fase II. Este estudio, en que se comparan cuatro dosis de pentasacáridos con una dosis de enoxaparina, demuestra algunos aspectos interesantes:

1. Los efectos de los pentasacáridos no son dosis dependientes.
2. Las tasas de efectos adversos y de beneficios son parecidas.

De manera tal, que a lo único que alienta, es a la realización de un estudio en fase III. Me pareció oportuno decir que es probable que haya un estudio en fase III que con el tiempo nos aclare si el uso de pentasacáridos tenga efectos adicionales o no a los efectos que ya conocemos.

**Pregunta:** De acuerdo a los estudios de angina inestable que usted mostró, se podría concluir que las heparinas de bajo peso molecular no solamente podrían resultar más convenientes desde el punto de vista de su aplicación y de que no exige monitorización, sino que además podría resultar ventajosa en los pacientes con angina inestable? En términos biológicos, ¿por qué razón estos podrían ser más convenientes?

**Respuesta:** No hay una explicación. Yo no soy un hemostasista, pero uno podría pensar que es posible que existan algunos efectos que no sean exclusivamente las acciones inhibitoras del factor Xa; quizás haya algún otro efecto de la enoxaparina que explique esta diferencia de resultados y que hoy no conocemos. En lo que yo

insisto es que lo que disminuye, en los grupos de pacientes más graves, es la refractariedad y lo que los autores llaman “necesidad urgente de revascularización”. Pero ese no es un resultado clínico tan importante como la tasa de infarto agudo o de muerte. Son poblaciones que tienen porcentajes muy bajos de muerte e infarto agudo de miocardio. Esto también es importante porque, cuando se analizan estos ensayos clínicos, si se aumenta mucho la cantidad de *end points* blandos que va a analizar, realmente puede discriminar poblaciones, pero sobre la base de *end points* de

poca trascendencia. Por eso, los estudios que diferencian la angina refractaria de la angina que, sin ser refractaria, no se calma con los primeros pasos en la medicación, me parece que es una maniobra para aumentar el número de *end points*.

**Moderador:** Esto quiere decir que, probablemente, si se deja fuera la angina refractaria como *end point*, tal vez no habría diferencias.

## Figuras

Overview of trials with LMWHs in Acute Coronary Syndromes					
	Endpoints	Time to Treatment	n	Acute	Chronic
<b>Enoxaparin</b>					
ESSENCE	A+B+D at 48 h, 14 days, and 30 days	Within 24 h Enoxaparin UFH	1607 1564	2-8 days 1mg/Kg s.c. b.i.d. + 5000 IU then a PTT 55-85 s	
TIMI IIB	A+B+C AT 48 h and 43 days	Within 24 h Enoxaparin UFH	1953 1957	3-8 days Bolus 30 mg I.v. Then 1 mg/Kg s.c.b.i.d. >3 days 70 IU/kg bolus then infusion 15 U/kg/h ??	8-43 days <65 kg 40 mg s.c. b.i.d. >65 kg 60 mg s.c. b.i.d. Placebo
<b>Dalteparin</b>					
FRIC	A+B+D at 6 days and days 6-45	Within 72 h Dalteparin UFH	751 731	6 days 120 IU/kg s.c. b.i.d. 5000 IU bolus Then 1000 IU/h >48 h then 12,500 IU s.c. b.i.d.	7-45 days Dalteparin 7500 IU q.d. or Placebo Dalteparin 7500 IU q.d. or placebo
<b>FRISCs</b>					
	A+B at 6 days and 40 days	Within 72 h Dalteparin Placebo	746 760	120 IU/kg s.c. b.i.d.	7500 IU s.c. q.d.
<b>Nadroparin</b>					
FRAXIS	A+B+C+D at 6 and 14 days	Within 48 h Nadroparin UFH Nadroparin	3468	6 days and 14 days 6 days 86 IU a%a/Kg then total divided 86 IU a%a/kg b.i.d. into 3 study 5000 IU 14 days groups 86 U a%a/Kg then 86 IU a%a/Kg b.i.d.	
Endpoints: A death; B myocardial infarction; C, revascularization; D, recurrent angina. See Table 2 for definition or endpoints. H, 1mg/kg enoxaparin equivalent to 100 IU/kg anti-Xa.; HH, titred to 1.5 - 2.5 x baseline aPTT					

Figura 1.

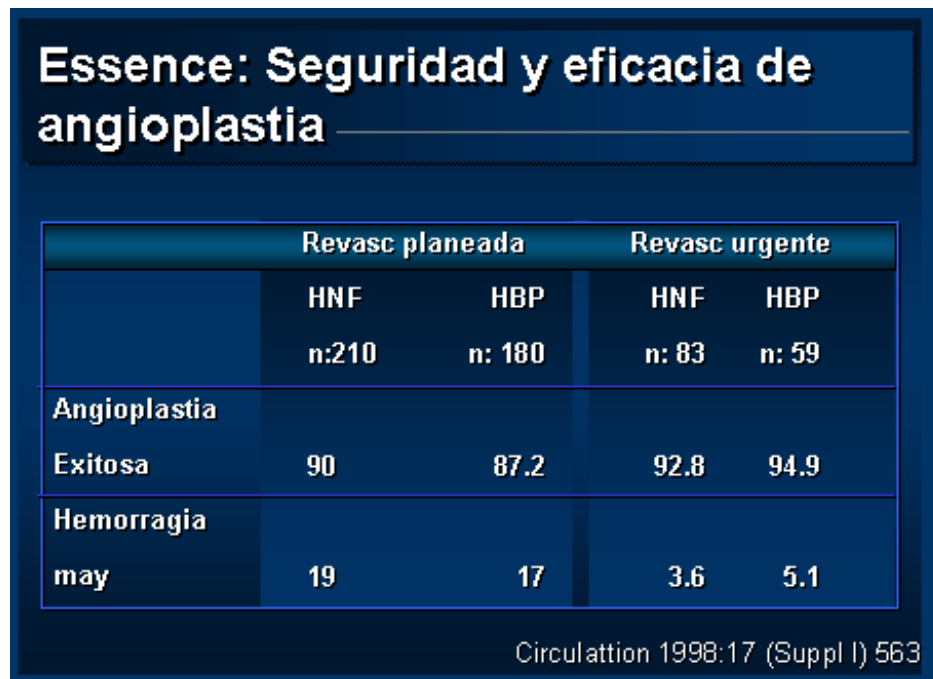
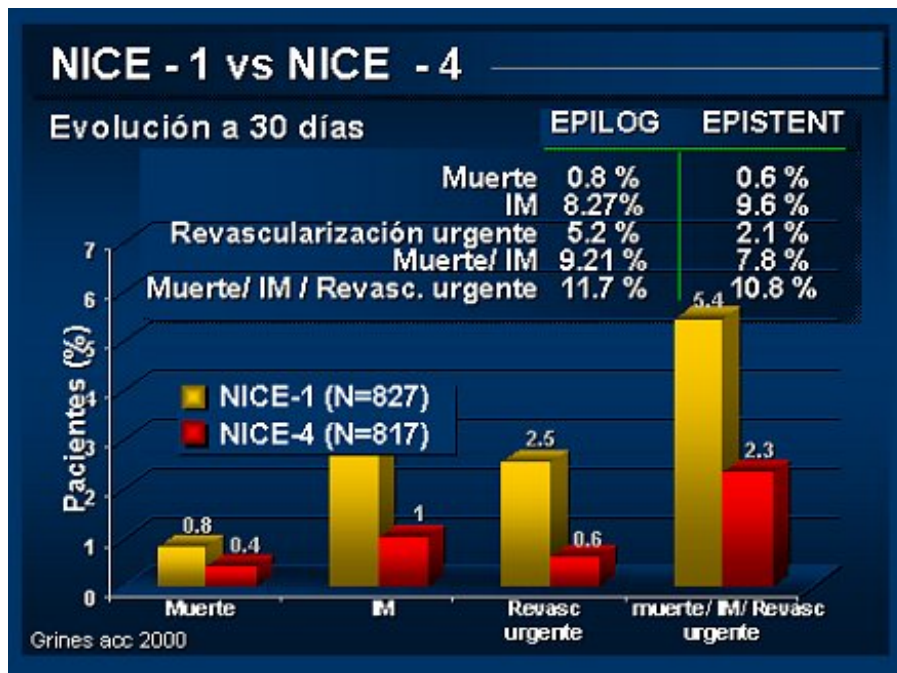
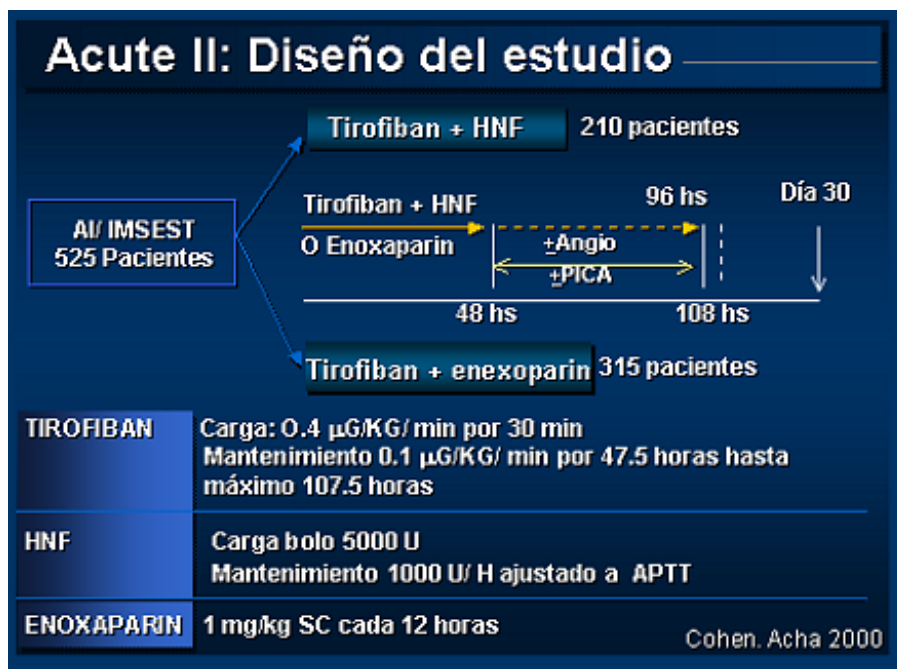


Figura 2. Estudio ESSENCE, seguridad y eficacia.





Figuras 3 y 4. Estudios NICE I y NICE IV, comparación con estudios EPILOG y EPISTENT.



SANGRADO 48 HORAS	N (%)	
	TIROFIBAN + ENOXAPARIN n = 315	TIROFIBAN + HNF n = 210
<b>TIMI</b>		
Mayor	2 (0.6)	1 (0.5)
Menor	9 (2.9)	7 (3.3)
Zona de punción	3 (1.0)	3 (1.4)
<b>TOTAL</b>	<b>14 (4.7)</b>	<b>11 (5.2)</b>
Transfusión	7 (2.2)	6 (2.9)
Trombocitopenia	1 (0.3)	1 (0.5)

Cohen. Acha 2000

Figuras 4 y 5. Estudio ACUTE II.

*La edición y publicación de esta conferencia ha sido posible gracias a un auspicio sin restricciones de Aventis.*

**Medwave. Derechos Reservados.**