



Editorial

Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la angina inestable y del infarto no Q ¿Momento del cambio?

La enfermedad coronaria aguda se produce por una rotura de la placa de ateroma, lo que da lugar a que el núcleo lipídico de la lesión aterosclerótica, fuertemente trombogénico, se ponga en contacto con la sangre e inicie el proceso de formación del coágulo intraluminal. De la amplitud, firmeza y duración de este proceso trombótico, así como del desarrollo de fenómenos protectores, dependerá la intensidad y duración de la isquemia miocárdica y por tanto el cuadro clínico que se presente: angina de esfuerzo, angina inestable o infarto de miocardio (IAM)¹. La formación del trombo está mediada por la activación del sistema de coagulación y la agregación plaquetaria, por lo que el tratamiento idóneo de la angina inestable debe de ser el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios². En las guías y recomendaciones terapéuticas del tratamiento de la angina inestable^{3,4}, se recomienda el uso combinado de la heparina sódica no fraccionada (HNF) endovenosa y del ácido acetilsalicílico (AAS) oral. Este tratamiento ha mostrado ser eficaz en la disminución del número de infartos de miocardio, angina recurrente y muertes en la fase aguda del proceso. No obstante, dado que la HNF presenta una pobre biodisponibilidad, falta de respuesta predecible, riesgo de trombocitopenia y de reactivación de la enfermedad al finalizar su tratamiento, se han desarrollado nuevas moléculas, como las heparinas de bajo peso molecular (HPBM) que, manteniendo los efectos anticoagulantes de las HNF, mejoran las limitaciones que éstas presentan.

La HNF, formada por una mezcla de cadenas de polisacáridos, tiene un peso molecular que oscila entre 5.000 y 30.000 daltons (12.000 de media). Su actividad anticoagulante se debe a la activación de la antitrombina (AT) por una secuencia pentasacárida de la cadena de heparina. Esta activación permite inhibir al factor Xa y a la trombina (factor IIa). Mientras que la inhibición del factor Xa se realiza por unión directa a la AT, la inhibición de la trombina precisa de la formación de un complejo ternario heparina-antitrombina-trombina. Las HPBM, que también son cadenas de polisacáridos

obtenidas por fragmentación de la HNF mediante procesos de depolimerización enzimáticos o químicos, tienen un peso molecular entre 2.000 y 10.000 daltons (5.000 de media). Esta composición permite mantener su poder de inhibición del factor Xa, pero reducen su poder de inhibición del factor IIa, ya que la cadena de polisacáridos no tiene la longitud suficiente para formar el complejo ternario. Esto confiere a las HBPM un índice anti-Xa:anti-IIa superior al de la HNF (1,9:1 a 3,8:1 en comparación con 1:1), que les permite tener un poder anti-trombótico superior al de las HNF pero con menos efectos secundarios de sangrado. A pesar de las diferencias estructurales que tienen distintas HPBM, las principales características farmacológicas que las diferencian de la HNF, como clase, son la de tener una menor fijación a las proteínas plasmáticas, una escasa o nula unión a los receptores de las células plasmáticas o de los macrófagos, un menor efecto sobre la función plaquetaria, una mayor biodisponibilidad, una respuesta anticoagulante y antitrombótica predecible, una vida media más larga y no precisar la monitorización del tiempo de tromboplastina parcial (PTT) durante su tratamiento^{5,6}.

A partir de 1995 se han publicado varios estudios clínicos comparando las HBPM con las HNF en el tratamiento de la angina inestable y el infarto no Q. Gurfinkel et al⁷, en un pequeño estudio, ciego, randomizado, de 219 pacientes con angina inestable, comparó la utilización de AAS, AAS más HNF y AAS más nadroparina (un tipo de HBPM) durante un período de 5-7 días. Los resultados del estudio demostraron que, durante la fase de hospitalización, el grupo de nadroparina presentó menos incidencia de angina recurrente que el grupo del AAS ($p<0,03$) y que el grupo del AAS más HNF ($p<0,002$). También hubo, en el grupo de nadroparina, menos incidencia de IAM que en el grupo de AAS ($p<0,01$) y menos procedimientos de revascularización que en ambos grupos ($p<0,01$ y $p<0,07$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos con relación a la presencia de hemorragias graves y existió una disminución significativa de pequeñas hemorragias en el grupo de nadroparina comparado con el grupo de AAS más HNF. En el estudio FRAXIS⁸, randomizado, doble ciego, se incluyeron 3.468 pacientes con angina inestable o infarto no

Q que recibieron nadroparina subcutánea dos veces al día, durante 6 días (Grupo A), nadroparina subcutánea dos veces al día, durante 14 días (Grupo B) o HNF endovenosa, durante 6 días (Grupo C). Los resultados demostraron que la incidencia en la triple combinación (muerte/IAM/angina recurrente) fue similar para los tres grupos estudiados, a los seis y a los catorce días de iniciado el tratamiento. Sin embargo, a los tres meses de iniciado el estudio, la incidencia de la triple combinación aumentaba en el Grupo B (26,2%), frente al Grupo A (22,3%) y al Grupo C (22,2%). A los 14 días de iniciado el tratamiento existió un incremento en el número de episodios de sangrado grave, en el Grupo B (3,5%) frente al Grupo A (1,5%) y al Grupo C (1,6%), que se mantuvo a los tres meses de iniciado el tratamiento (4,0%, 1,9% y 2,4% respectivamente). En el estudio FRIC⁹, que constaba de dos fases de tratamiento, se incluyeron 1.482 pacientes con angina inestable o infarto no Q. En una primera fase (fase aguda), abierta, de 6 días de duración, los pacientes se randomizaron para recibir dalteparina (otra HBPM) subcutánea dos veces al día, ajustada al peso, o HNF endovenosa. En una segunda fase (fase de prolongación), doble ciego, se les administró una dosis fija de dalteparina o placebo por vía subcutánea una vez al día, durante 39 días más. Los resultados demostraron que no existían diferencias significativas entre la dalteparina y la HNF (fase aguda), ni entre dalteparina y placebo (fase de prolongación), al analizar la incidencia de muerte, IAM, o angina recurrente, de forma conjunta o separada. Tampoco se observó mayor incidencia de episodios hemorrágicos graves frente a la HNF (día 6) o al placebo (día 45), aunque si existió un número significativamente mayor de episodios hemorrágicos menores en el grupo de dalteparina (5,1%) frente a placebo (2,8%) durante la fase de prolongación (día 45). En el estudio ESSENCE¹⁰, doble ciego, randomizado y paralelo, se incluyeron 3.171 pacientes con angina inestable o infarto no Q a los que se administró enoxaparina (otro tipo de HBPM) subcutánea dos veces al día, ajustada al peso, o HNF por vía endovenosa, durante un período de tiempo comprendido entre 2 y 8 días. Se analizó la incidencia de muerte, IAM y angina recurrente, conjunta e individualmente. Se objetivó, en el grupo de enoxaparina, una disminución significativa de la incidencia en la triple combinación (muerte/IAM/angina recurrente) a los 14 y 30 días ($p<0,02$ en ambos casos) y en la incidencia de angina recurrente a los 14 ($p<0,03$). También se observó, en el mismo grupo, una disminución no significativa de la doble combinación (muerte/IAM) a los 14 y 30 días ($p<0,1$ y $p<0,08$ respectivamente). Las complicaciones hemorrágicas graves fueron iguales en ambos grupos y sólo se objetivó un incremento significativo de las hemorragias menores ($p<0,001$), equimosis a nivel de la inyección, en el grupo de enoxaparina. En los resul-

tados del seguimiento a un año del estudio ESSENCE¹¹, se observó que la incidencia de la triple combinación (muerte/IAM/angina recurrente) al año de haberse iniciado el tratamiento era significativamente menor en el grupo de enoxaparina ($p<0,02$). También se observó una disminución no significativa de la doble combinación (muerte/IAM) ($p<0,08$). En el Estudio TIMI 11B, doble ciego, randomizado y paralelo, se incluyeron 3.910 pacientes con angina inestable o no infarto Q. En una primera fase (fase aguda) se les administró enoxaparina, 30 mg por vía endovenosa seguida de administración subcutánea dos veces al día, ajustada al peso, o HNF por vía endovenosa, durante un período de 2 a 8 días. Posteriormente se administraron durante 43 días (fase de prolongación), un régimen fijo de enoxaparina subcutánea, en función del peso, al grupo de HBPM o placebo subcutáneo al grupo de HNF. Se observó que la incidencia de la triple combinación (muerte/IAM/revascularización) a los 14 días era significativamente menor en el grupo de enoxaparina ($p<0,03$). Ésta se mantenía a los 43 días de tratamiento ($p<0,05$), pero sin descensos relativos adicionales. Existía un aumento significativo en la incidencia de episodios hemorrágicos graves ($p<0,03$) a los 43 días de tratamiento en el grupo de enoxaparina. El meta-análisis del TIMI 11B y ESSENCE¹³ a los 8, 14 y 43 días de iniciado el tratamiento, demostró que en el grupo de enoxaparina, había una menor incidencia de la doble combinación (muerte/IAM) ($p<0,02$ en todos los casos), de la triple combinación (muerte/IAM/angina recurrente) ($p<0,03$ en todos los casos) y de la triple combinación (muerte/IAM/revascularización) ($p<0,002$ en todos los casos). No se objetivó aumento significativo en la incidencia de episodios hemorrágicos.

La variedad de resultados obtenidos con las tres HBPM, en estos estudios, podría estar justificado, además de por las diferencias en el diseño de los mismos, por las diferencias estructurales de las distintas HBPM. Los resultados de los estudios con nadroparina^{6,7} no parecen indicar que ésta sea equiparable a la HNF, y habría que esperar a un análisis más profundo del estudio FRAXIS para recomendar su uso en el tratamiento de la angina inestable y el infarto no Q. La dalteparina ha demostrado ser al menos tan eficaz como la HNF⁸ y la enoxaparina superior a ella en el tratamiento a corto y a largo plazo^{9,10} de la angina inestable y el infarto no Q. Los resultados del estudio FRIC indicaban que no estaba justificado prolongar el tratamiento con dalteparina más allá de la fase aguda de la enfermedad. Esta apreciación se mantiene en el estudio TIMI 11B ya que, a pesar de que al final de la fase de prolongación se mantenía una disminución significativa de los episodios isquémicos, no se observaba una disminución adicional de los mismos después 43 días más de tratamiento con enoxaparina. A demás en ambos estudios se observó que la prolongación del tratamiento



producía un aumento de los episodios hemorrágicos. La incógnita sobre si el tratamiento con HBPM aporta algún beneficio económico en el tratamiento de la angina inestable o el infarto no Q ha quedado despejado en un subestudio del ESSENCE¹⁴, en el cual se demostró, en 655 pacientes de hospitales americanos, que la enoxaparina produjo una reducción de 1.172 \$ en el coste total del tratamiento durante 30 días ($p < 0,04$).

Los resultados obtenidos con la dalteparina y sobre todo con la enoxaparina nos indica a pensar que ha llegado el momento de sustituir, en el tratamiento de la angina inestable y

el infarto no Q, la HNF por estas HBPM. Esta conclusión ya ha sido elevada a recomendación terapéutica por algunas comunidades científicas, como el American College of Chest Physician, que en su 5ª Reunión de Consenso en 1998 introdujo la utilización de las HBPM por vía subcutánea sin monitorización del PTT, en lugar de la HNF, en las recomendaciones del tratamiento antitrombótico de la angina inestable. (Comunicación de Dr. A. Turpie en la 48th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, New Orleans, Marzo 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:242-50,310-8.
- 2- Cairns JA, Lewis D Jr, Meade TW, Sutton GC, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1995;108 (suppl):380S-400S.
- 3- Unstable Angina: Diagnosis and Management, Clinical Practice Guideline, Number 10, AHCPR Publication Number 1994-0602. May 1995.
- 4- Martín Luengo C, Abeytua Jiménez M, Bosch Genover X, López Bescós J, Tamargo Menéndez A, Tobaruela González A, et al. Tratamiento médico de la angina de pecho. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:447-59.
- 5- Weitz JI. Drug therapy: Low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1997; 337:688-98.
- 6- Moya Mir MS, Calabrese Sánchez S. Enfermedad tromboembólica en urgencias. *Emergencias* 1999;11:118-31.
- 7- Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail IR, Cerdá MA, Duronto EA, García CN, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of instable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 313-8.
- 8- Leizorovicz A. Preliminary data from FRAX.I.S Trial. Reported at the 20th European Congress of Cardiology. Vienna, Austria. 22-26 August, 1998.
- 9- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AGG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997;95:61-8.
- 10- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromall GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
- 11- Cohen M. The ESSENCE Study (1 year follow up). Reported at the 47th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. Atlanta, Ga. March 29 - April 1, 1998.
- 12- Antman EM. TIMI 11B. Enoxiparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Reported at the 20th European Congress of Cardiology. Vienna, Austria. 22-26 August, 1998.
- 13- Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe CH, Premeureur J, Braunwald E. Enoxiparin for instable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Meta-analysis of TIMI 11B and ESSENCE. *J Am Coll Cardiol* 1999;33 (Suppl A): 351.
- 14- Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, Davidson-Ray L, DeLong ER, Turpie AGG, et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxiparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients. Results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998;97:1702-7.

M. Mariné Blanco

Servicio de Urgencias. Hospital El Escorial. Madrid.