

Utilidad de la heparina no fraccionada y de bajo peso molecular en el tratamiento del ataque cerebro vascular isquémico agudo de origen cardioembólico

Non fractioned and low molecular weighted heparin usefulness in acute cardioembolic ischemic stroke

Jorge Restrepo

RESUMEN

El uso de anticoagulación en el ataque cerebro vascular isquémico agudo (ACVIA) de origen Cardioembólico es motivo de continua controversia en cuanto a la efectividad y seguridad del tratamiento, y factores como el tiempo de inicio, la eficacia en el control de un nuevo infarto cerebral, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas y el tiempo para el inicio de la anticoagulación oral son parte de dicha controversia. En la presente revisión se hace énfasis en el análisis de la evidencia clínica acerca de la eficacia del tratamiento anticoagulante en el ACVIA cardioembólico, basado en una apreciación crítica de la literatura disponible al momento. A partir de lo expuesto en estudios meta analíticos y en las recomendaciones de expertos reunidos en consensos, podemos afirmar que no se recomienda el uso de la anticoagulación en la fase aguda del ACVIA por el alto riesgo de trasformación hemorrágica y baja eficacia en el control de un nuevo embolismo cerebral; el uso de ácido acetil salicílico se considera como el tratamiento más adecuado en la fase aguda del cardioembolismo y se requiere continuar con el diseño de ensayos clínicos que permitan dilucidar la verdadera eficacia de la heparina en las 3 primeras horas de los síntomas.

PALABRAS CLAVES. Heparina, neurología, peso molecular.

(Jorge Restrepo. Utilidad de la heparina no fraccionada y de bajo peso molecular en el tratamiento del ataque cerebro vascular isquemico agudo de origen cardioembólico. Acta Neurol Colomb 2010;26:61-67).

SUMMARY

The use of anticoagulation in cardioembolic ischemic stroke is ongoing controversy regarding the effectiveness and safety of the treatment, and factors such as the start time, efficiency in avoid a new stroke recurrence, the incidence of bleeding complications and time for the start of the oral anticoagulation are a matter of ongoing debate. This review places emphasis on the analysis of the clinical evidence for the efficacy and safety of anticoagulant therapy with emphasis on cardioembolic Stroke, based on an appraisal critical tool of the available clinical trials. From the meta analyses and recommendations from the consensus experts, the use of anticoagulation in the acute phase of the cardioembolic Stroke is not recommended, based on a high risk of hemorrhagic transformation and low efficiency in the control of a new brain embolism; the use of Acetyl Salicilic Acid is considered the most appropriate treatment in the acute phase of the cardioembolic stroke and is required to continue with the design of clinical trials to elucidate the true effectiveness of the heparin within 3 hours of symptoms.

KEY WORDS. Heparin, neurology, molecular weight.

(Jorge Restrepo. Non fractioned and low molecular weighted heparin usefulness in acute cardioembolic ischemic stroke. Acta Neurol Colomb 2010;26:61-67).

Recibido: 22/03/10. Revisado: 11/05/10. Aceptado: 20/05/10.

Jorge Restrepo M.D. Neurólogo Clínico – Especialista en Docencia. Líder Unidad de Neurología Hospital Santa Clara – Neurólogo Clínica San Rafael. Profesor Universidad El Bosque – Universidad de La Sabana.

Correo electrónico: jare7000@yahoo.com

Revisión

INTRODUCCION

El ataque cerebro vascular isquémico agudo (ACVIA) de origen cardioembólico representa el 20% del total de la Isquemia cerebral aguda, y la fibrilación auricular (FA) de origen no valvular es la principal causa de cardioembolia con un 25% de casos ya que su presencia condiciona 5 veces más de riesgo para sufrir un embolismo cerebral, y en los primeros 14 días del evento las tasas de recurrencia se extienden desde 0,1 a 1,4% por día. Ya desde 1875 Gowers había descrito el caso de un paciente con trombosis cerebral y embolismo retiniano al que se le demostró una fuente cardíaca que explicó sus síntomas (1).

Desde entonces la anticoagulación con heparinas ha sido la estrategia terapéutica más utilizada para evitar un nuevo embolismo cerebral tanto en la fase aguda como a largo plazo (2); sin embargo existe gran controversia acerca de la verdadera eficacia del tratamiento para controlar un nuevo embolismo en las primeras 2 semanas y su relación con la transformación hemorrágica precoz como efecto adverso del tratamiento, así como una incertidumbre acerca de cuándo y por cuánto tiempo utilizarlo y qué tipo de heparina es la más efectiva; de otro lado la necesidad de utilizar anticoagulación como parte del tratamiento de la fibrilación auricular para controlar un nuevo embolismo plantea un reto clínico que solo puede ser resuelto a través de la revisión periódica de las guías de manejo clínico (3).

En este artículo se planteará una serie de interrogantes que son comunes a la práctica diaria y que precipitan dudas en el manejo real del paciente con necesidad de anticoagulación en la fase aguda de un ACVIA, y para esclarecerlos se realizará una apreciación crítica de la literatura disponible y de los consensos publicados más recientemente que permitan dar una respuesta puntual al problema, para que el médico tratante pueda generar acciones tendientes a optimizar el manejo del paciente, haciendo énfasis en la cardioembolia.

Se expone la siguiente pregunta clínica la cual será la base para el desarrollo de los conceptos a tratar en la presente revisión:

“En los pacientes con ACVIA Cardioembólico, es efectivo y seguro utilizar algún tipo de heparina, comparado con otro tratamiento, para prevenir un nuevo embolismo cerebral?”

A partir de ésta pregunta se plantean los siguientes interrogantes:

Cuál es la relación entre los nuevos conceptos de la cascada de la coagulación y el mecanismo de acción de las heparinas?

Cuál es la evidencia clínica disponible y la seguridad en torno a la utilidad de las heparinas en la fase aguda del ACVIA por cardioembolia?

Cuáles son las recomendaciones actuales en las guías de práctica clínica?

La resolución de cada una de estas preguntas además ofrecerá la posibilidad de adquirir un aprendizaje significativo y abrir la posibilidad que nuestros propios grupos de trabajo establezcan líneas de investigación que contribuyan a mejorar los indicadores de calidad de la atención a los pacientes con ACVIA.

LA CASCADA DE LA COAGULACION Y SU RELACION CON EL EFECTO DE LAS HEPARINAS

Desde los años sesenta, el modelo de la cascada de la coagulación consistió en una serie de pasos secuenciales a partir de la activación de los diversos factores de la coagulación con el objetivo de producir una enzima activa, la trombina, que tiene la capacidad de convertir el fibrinógeno (proteína soluble del plasma) en fibrina que es la que estructura un coágulo. Este fenómeno se planteó esquemáticamente en una vía extrínseca y una vía intrínseca (4).

Aunque este esquema de vías independientes podía explicar la realización de las pruebas de laboratorio básicas (TP, TTP), algunas alteraciones clínicas con síntomas hemorrágicos no eran explicadas totalmente por la activación de vías independientes, por lo cual surgió la teoría celular de la coagulación en la cual se plantea que es el endotelio el que ante una lesión, genera una serie de acciones procoagulantes, activa plaquetas, favorece la producción de trombina y produce el denominado factor tisular, capaz de iniciar todo el proceso de la coagulación (5). Páramo y Pannizo del grupo de Hematología de la Universidad de Navarra (España) aportan una visión actual de la coagulación (4) y proponen una explicación del proceso a partir de las siguientes fases (Figura 1):

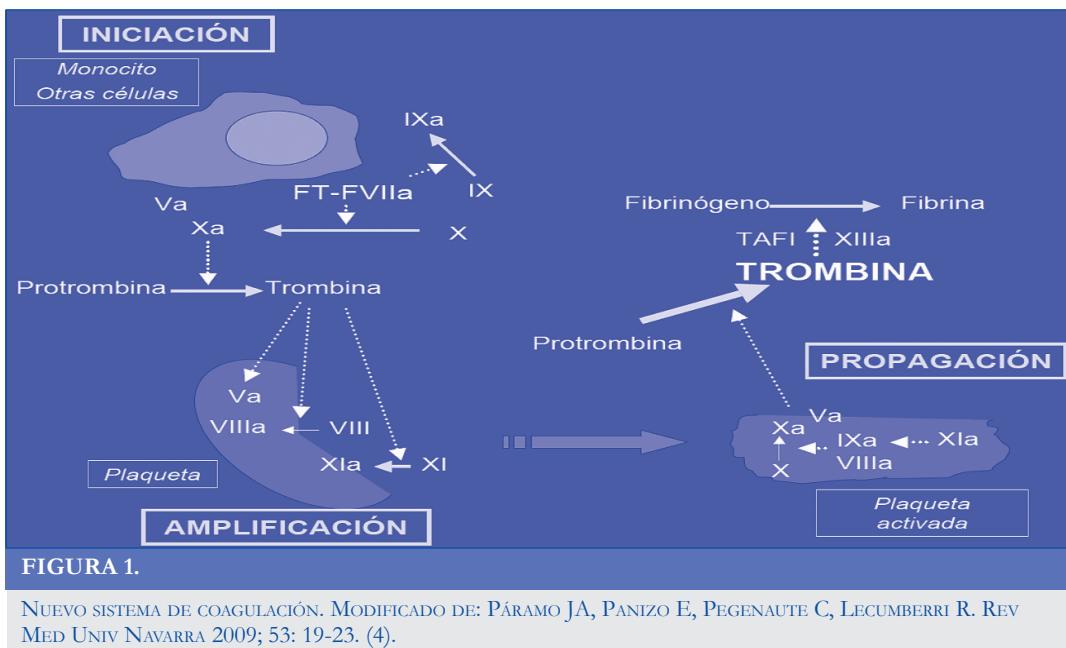


FIGURA 1.

NUEVO SISTEMA DE COAGULACIÓN. MODIFICADO DE: PÁRAMO JA, PANIZO E, PEGENAUTE C, LECUMBERRI R. REV MED UNIV NAVARRA 2009; 53: 19-23. (4).

Fase de Iniciación: los monocitos y fibroblastos producen factor tisular que genera la producción de factores Xa y IXa y algunas cantidades de trombina, con lo que se da inicio al proceso de la coagulación.

Fase de amplificación: la trombina producida activa la superficie de las plaquetas para permitir sus acciones, como acumular cofactores y promover reacciones enzimáticas necesarias para que se propague el proceso.

Fase de propagación: es el momento en que la combinación de diversos factores y la producción de proteasas conllevan a generar mayor cantidad de trombina que luego formará la fibrina y dará estabilidad a un coágulo.

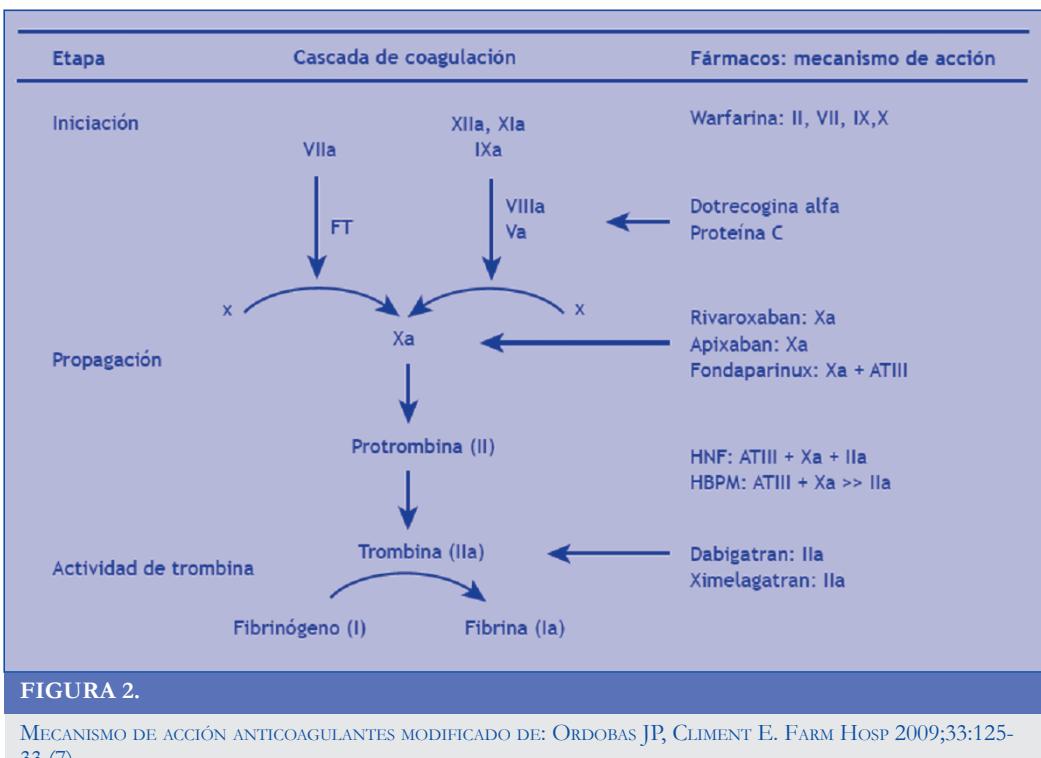
Así mismo, el entendimiento del mecanismo de acción de los diversos anticoagulantes disponibles en la actualidad es la base fundamental para establecer el tratamiento a los pacientes. La trombina que como se ha dicho, cataliza la formación de fibrina a partir del fibrinógeno plasmático es el más potente agonista fisiológico de la activación plaquetaria, por lo que representa el punto de acción más importante para los anticoagulantes; así mismo se sabe que una molécula de factor Xa es capaz de producir más de 1000 moléculas de trombina con lo que la inhibición o bloqueo de éste factor es capaz de frenar la activa-

ción de la coagulación y la acción de las plaquetas, por lo que es el otro punto principal de acción de los medicamentos anticoagulantes. Se debe aclarar que no importa donde se bloquee la cascada de la coagulación, el resultado final es la disminución de la actividad de la trombina (6).

Ordovas y Clinet del grupo de investigación de la Universidad de Alicante esquematizaron los sitios de acción de las heparinas y los nuevos anticoagulantes orales y puntuaron la importancia de medicamentos antitrombínicos como dabigatran y ximelatran los cuales han usado en la profilaxis de trombosis venosa profunda (Figura 2); sin embargo no hay estudios con estas moléculas en la fase aguda del ACV (7).

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DE LAS HEPARINAS

La heparina no fraccionada es un aminoglicano que tiene en su conformación molecular más de 18 unidades de monosacáridos, se extrae de la mucosa intestinal del cerdo o del pulmón bovino, se administra por vía subcutánea o intravenosa y no tiene ningún tipo de absorción intestinal; se une a la antitrombina formando un complejo que inhibe la activación de la trombina en la fase de propagación



de la cascada de la coagulación; esta unión produce un cambio conformacional en la antitrombina que aumenta en más de 1000 veces su capacidad de unirse a la trombina para frenar el proceso (7).

La heparina de bajo peso molecular tiene menos de 18 monosacáridos, se prepara a partir de la heparina no fraccionada por medio de separación física de cadenas de peso molecular bajo y se administra exclusivamente por vía subcutánea; no tiene absorción intestinal y también se une a la antitrombina pero luego produce una inactivación de la fase de propagación de la cascada a través de la inhibición del Factor Xa.

De otro lado, el conocimiento de las bases genéticas de la trombosis a partir del estudio de las enfermedades asociadas al déficit de antitrombina, proteína C, proteína S y las mutaciones asociadas al factor V de Leiden (FVL) y al gen de la protrombina G20210A ha permitido entender el perfecto equilibrio entre coagulación y anticoagulación. Dicha mutación FVL puede estar presente hasta en el 50% de los casos de trombofilia familiar (8), por lo que las posibilidades terapéuticas irán dirigidas al manejo de la alteración específica. Además, no se pueden olvidar los efectos de la heparina en el endotelio vascular

generando, como lo plantean Vignoli y Marchetti efectos antiinflamatorios y antihipertensivo; en condiciones fisiológicas la pared endotelial expresa un ambiente antitrombótico que inhibe la formación de coágulos y la activación plaquetaria. Sin embargo en condiciones de agresión, el endotelio puede tornarse en un estado pro coagulante con expresión de citocinas y la producción de factor tisular con la consecuente activación de sistema fibrinolítico (9).

UTILIDAD DE LAS HEPARINAS EN EL ACVIA: ANALISIS DE LOS ENSAYOS CLINICOS

La controversia acerca de la utilidad de las heparinas en el tratamiento del ACVIA ha sido motivo de revisión a lo largo del tiempo, y se sabe a partir del meta análisis presentado por la organización Cochrane en el año 2004 y revisado en el 2008 (5) que no existe beneficio de la anticoagulación en la fase aguda del ACVIA no cardiembólico para mejorar el pronóstico de discapacidad y mortalidad a corto y largo plazo; este trabajo revisó más de 22.000 pacientes y aunque se observó una gran heterogeneidad en las investigaciones, no hubo diferencias significativas

TABLA 1. RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS DÉCADA 2000 (ADAPTADO DEL META-ANÁLISIS DE PACCIARONI - ANGELLI 2007).

Trabajo/ variable	CAMERLINGO 2005 (N:418)	TAIST 2001(N:270)	HAEST 2000 (N:294)
Doble ciego	Si	Si	Sí
Tratamiento	HNF vs Placebo	Tinzaparin vs ASA	Dalteparin vs ASA
Tiempo inicio	< 3 horas	< 48 horas	< 30 horas
Duración tratamiento	5 días	10 días	14 días
Recurrencia ACV a 14 días. (or)	No evaluado	0,87 (0,16-4,84)	1,13 (0,57-2,24)
Complicación Hemorragica (or)	4,94 (1,05-23,2)	6,76 (0,38-119)	1,42 (0,42-5,46)
Discapacidad a 3 meses (rankin 0-1)	38.9% independientes grupo tratado. 26,9% independientes grupo control	1,43 (0,86- 2,38)	1,05 (0,71-1,55)

entre los grupos de tratamiento con anticoagulante o en el grupo control, y la probabilidad de mejoría con el tratamiento se presentó como una razón de oportunidad, OR de 1.0 y el Intervalo de Confianza (IC95%) estuvo entre 0,94 y 1,06; solo tres ensayos incluyeron pacientes que presentaron un posible origen Cardioembólico, que no demostraron eficacia en la discapacidad y mortalidad a largo plazo con el uso de anticoagulantes (5).

El International Stroke Trial (IST) realizado en 1997 incluyó un subgrupo exclusivo de 500 pacientes con ACVIA por fibrilación auricular quienes recibió tratamiento con heparina No Fraccionada en las primeras 48 horas del evento y no se demostró un beneficio neto del tratamiento, con un OR: 1,0 (IC 95%: 0,94 – 1,06) (10).

Más recientemente Paciaroni y Agnelli en el año 2007 presentaron un meta análisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados con 4624 pacientes con ACVIA de origen cardioembólico de los cuales 3.797 tenían fibrilación auricular, en el que se comparó el uso de heparina no fraccionada (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con otros tratamientos como ácido acetil salicílico o placebo en las primeras 48 horas del ACVIA y cuyos desenlaces a evaluar fueron el riesgo de recurrencia de ACVIA en

los primeros 14 días, el riesgo de transformación hemorrágica como resultado del tratamiento y la discapacidad o mortalidad a 3 meses(11); el análisis de ésta revisión demuestra algunos aspectos como:

- Solo 3 investigaciones fueron realizadas después del año 2000, de las cuales el estudio italiano de Camerlingo (2005) no incluyó pacientes con cardioembolismo.
- El tiempo de inicio del tratamiento fue muy variable, desde las primeras 3 horas hasta incluso 48 horas de evolución.
- La duración del tratamiento fue muy variable desde 5 hasta 14 días.
- El tiempo de evaluación de los desenlaces fue diferente.
- No todos los ensayos evaluaron la recurrencia del ACVIA en las primeras 2 semanas. (Tabla 1)

La evaluación meta analítica de los desenlaces demostró que el riesgo de transformación hemorrágica como efecto adverso del tratamiento anticoagulante fue alto con un OR de 2,89 (IC95% = 1,19 – 7,01 p<0,02); en cuanto a la probabilidad de recurrencia de ACVIA en las 2 primeras semanas no hubo diferencias entre el tratamiento y el control, con

un OR de 0,68 (IC95% = 0,44 – 1,06 p < 0,09), y en relación a la discapacidad a 3 meses no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento anticoagulante y placebo o ácido acetil salicílico, con un OR de 1,01 (Figura 3). Como conclusión este trabajo recomendó que el ácido acetil salicílico fue el tratamiento más seguro para los pacientes con ACVIA de origen cardioembólico secundario a fibrilación auricular en las primeras 6 horas del evento (11).

Sin embargo, el estudio Italiano de Camerlingo que fue el único en utilizar la anticoagulación en las 3 primeras horas demostró diferencias a favor del tratamiento con heparina no fraccionada (HNP) en los pacientes con ACVIA no cardioembólico, OR = 0,49 (IC95%: 0,26 – 0,93) (12); dado que es la única investigación con mostró resultados a favor del uso de la Heparina, algunos autores sugirieron que el efecto immunomodulador y antitrombótico que se le ha atribuido al medicamento en los últimos años, sea el verdadero responsable de la positividad del estudio (13) y se planteó la necesidad de hacer investigaciones que comparen la efectividad de la trombolisis IV y el de las heparinas.

La discusión mas reciente publicada sobre la eficacia de la heparina en la fase aguda del ACVIA la hizo el grupo italiano de Agnelli y Michelli (2008) en el que reafirmó lo planteado en el meta análisis de Pacciaroni y el mismo Agnelli del 2007, (14) y expresó la necesidad de producir nuevos estudios que sustenten los hallazgos a favor de heparina no fraccionada en las 3 primeras horas (Camerlingo 2005), y también recomendó el uso de ácido acetil salicílico en la primeras horas del ACVIA de origen cardioembólico secundario a fibrilación auricular.

No se encontró más información de tipo meta analítico en las bases de datos, que contribuyeran a mejorar los resultados analizados en la presente revisión (Febrero de 2010).

CONCLUSIONES: RECOMENDACIONES EN LAS GUÍAS DE MANEJO ACTUAL

Basado en la actual información disponible, al intentar responder la pregunta clínica planteada a partir del problema expuesto, se establece que:

1. El uso de cualquier tipo de heparina no mejoró la discapacidad o mortalidad a 3 meses comparado con no administrarla.

2. No hubo efectividad en controlar una recurrencia isquémica en las 2 primeras semanas del evento.
3. No se demostró ninguna ventaja con el uso de heparinas de bajo peso molecular comparada con la heparina no fraccionada, y no hubo beneficio en desenlaces con ninguna de las dos.
4. El riesgo de transformación hemorrágica fue muy alta en el grupo de tratamiento con cualquier tipo de heparina comparado con placebo o ácido acetil salicílico, lo cual planteó el no uso de heparina en la fase aguda de ACVIA de origen cardioembólico.
5. La anticoagulación oral posterior a la fase aguda se inicia hacia la segunda semana.
6. El diseño metodológico utilizado en los ensayos clínicos, tuvo diversas diferencias en gran número de variables lo que impidió una confiable comparación entre grupos.
7. Los meta-análisis publicados en los años 2004, 2007 y 2008 permiten establecer claras recomendaciones sobre el accionar del médico tratante.

La más reciente guía de manejo de la fase aguda del ACVIA de la American Stroke Association (Abril de 2007) establece los niveles de evidencia para el uso de anticoagulación, las cuales se pueden resumir de la siguiente manera:

1. No se recomienda el uso de anticoagulación en la fase aguda del ACVIA con el fin de evitar recurrencias, deterioro neurológico o mejorar el pronóstico de recuperación (Clase IIIA).
2. No se recomienda el uso de anticoagulación urgente en la fase aguda del ACVIA moderado a severo por el aumento del riesgo de transformación hemorrágica (Clase IIIA).
3. No se recomienda el uso de anticoagulación en las primeras 24 horas al tratamiento con rTPA (Clase IIIB).
4. No se ha podido demostrar la utilidad del uso de la anticoagulación urgente rutinaria en el paciente con ACVIA del territorio vertebral basilar
5. El inicio de la anticoagulación oral se debe retardar 2 semanas (15).

Finalmente, la apreciación crítica de la literatura expuesta en la presente revisión debe generar inquietudes para que los grupos locales de trabajo en enfer-

medad neurovascular inicien líneas de investigación en el tema y adecuen las propias guías de manejo para que cumplan con los criterios establecidos internacionalmente y logren un manejo óptimo al paciente con ACVia.

REFERENCIAS

1. Go A, Hylek E, Chang Y. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685-92.
2. Hallevi H, Albright K. Anticoagulation after Cardio embolic Stroke? To Bridge or not to Bridge *Arch Neurol*. 2008;65:1169-1173.
3. Sandercock Peter AG, Gibson Lorna M, Liu Ming. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD000248.
4. Páramo JA, Panizo E, Pegenauite C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53: 19-23.
5. García J, Carrillo R, Majluf A Fisiología del sistema de coagulación. *Gac Méd Méx* 2007; 143: 7 – 9.
6. Pérez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1217-9.
7. Ordobas JP, Climent E, Farmacocinetica y Farma-
- codinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp* 2009;33:125-33.
8. Soria JM. El componente genético de las alteraciones de la coagulación y la trombosis. *Rev Esp Cardiol* 2009;9 (Sup):58B-65B.
9. Vignoli A, Marchetti M. Differential effect of the low molecular weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular cell hemostatic properties. *Haematologica* 2006; 91: 207 – 214.
10. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–1581.
11. Paciaroni M, Agnelli G. Efficacy and safety of anti-coagulant treatment in acute cardio embolic stroke. A Meta analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423 – 430.
12. Camerlingo M, Salvi P. IV heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute non lacunar hemispheric cerebral infarction. *Stroke* 2005; 36: 2415 -2420.
13. Cervera A, Justicia C. Steady plasma concentration of unfractionated heparin reduces infarct volume and prevents inflammatory damage after transient focal cerebral ischemia in rat. *J Neurosci Res* 2004;15:565–572.
14. Michelli S, Agnelli G. Clinical benefit of early anti-coagulation in Cardioembolic stroke. *Cerebrovascular Disease* 2008; 25: 289 -296.
15. Adams H, Del Zoppo G. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline for the American Heart/American Stroke Association. *Stroke* 2007; 38: 1655 – 1711.