

## Consideraciones sobre el Uso de Enoxaparina Genérica en SCA

Marise Gomes, Eduardo Ramacciotti, Evangelos Litinas, Jawed Fareed

Vascular Surgery University of Michigan Medical School

### Caro Editor,

Varias marcas genéricas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) han sido recientemente utilizadas en diferentes partes del mundo. En América del Sur, varias versiones genéricas de enoxaparina están disponibles. Datos sobre la bioequivalencia clínica de esos agentes no están disponibles<sup>1</sup>. Entre tanto, algunos de los estudios han comparado esos agentes en relación a sus acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Diferentes estudios también han mostrado *in vitro* y en modelos animales que algunos de esos agentes son diferentes<sup>2,3</sup>. Además del uso en el manejo de trombosis venosa profunda (TVP), esos medicamentos son también utilizados en síndromes coronarios agudos (SCA).

El papel de la enoxaparina en las SCA está bien establecido<sup>4,5</sup>. Dosis de 1 mg/kg BID para infarto del miocardio sin elevación de segmento ST (NSTEMI) por hasta 10 días representa la dosis más alta que puede presentar un mayor potencial de acumulación que la dosis usual para otras indicaciones, tales como la profilaxia de TVP.

Para infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), una dosis inicial de 30 mg IV seguida por 1 mg/ Kg SQ también representa una dosis mayor, donde los niveles circulantes pueden alcanzar hasta 1 U/ml en los estados iniciales<sup>6</sup>. Como esos pacientes son, en su mayoría, tratados con agentes antiplaquetarios y otros medicamentos, las potenciales interacciones medicamentosas son amplificadas, lo que puede resultar en sangrados.

En el caso de un paciente sometido a intervención coronaria percutánea (ICP) y que ya haya sido tratado con enoxaparina, una ventana de 8 horas es estipulada para la heparinización. Independientemente de eso, la heparina no-fraccionada (HNF) y la enoxaparina presentan interacciones medicamentosas significativas que pueden resultar en empeoramiento del sangrado. Además de eso, muchos de esos pacientes son tratados con agentes trombolíticos y

antiplaquetarios, con dosajes variables. De esa forma, ese procedimiento también representa un régimen de tratamiento complicado, el cual presenta un bajo margen de seguridad.

Las versiones genéricas de enoxaparina han sido ampliamente utilizadas en la India y en América del Sur para el tratamiento de SCA, sin ningún test clínico. Cuestiones de seguridad aun no fueron registradas. La revisión inicial de las diferencias entre las marcas registradas y las versiones genéricas de los agentes claramente muestra importantes cuestiones de seguridad<sup>7</sup>. Además de eso, la inmunogenicidad de diferentes marcas registradas y genéricas puede contribuir para el desenlace de seguridad con esos agentes. Aunque los pacientes sean tratados por hasta 10 días, los anticuerpos pueden persistir por hasta 6 a 8 semanas y pueden alterar la eficacia anticoagulante de esos compuestos. Entre tanto, tales datos no están disponibles.

Algunas de las cuestiones relativas a la seguridad del uso de la enoxaparina genérica en las SCA son mostradas abajo:

1. Una dosis completa de 1 mg/kg BID, resultando en altos niveles circulantes puede acarrear un alto riesgo de sangrado, debido a varios factores de complicación.
2. Interacciones con agentes antiplaquetarios, que pueden variar con diferentes medicamentos y combinaciones de medicamentos.
3. Interacción con agentes trombolíticos también puede variar, dependiendo del tipo de agente utilizado y del tiempo.
4. Interacciones potenciales desconocidas con anticoagulantes más nuevos, tales como dabigatran, rivaroxaban y apixaban
5. Hiper acumulación de medicamentos en pacientes con disfunción renal.
6. Conversión del tratamiento clínico de la SCA para ICP o revascularización del miocardio y las consecuencias de potenciales interacciones entre enoxaparina "on-board" y HNF IV mientras el paciente está recibiendo dosaje completo.
7. El desenlace primario y la incidencia de complicaciones peri-procedimiento, tales como desenlaces isquémicos primarios (IM), sangrado y trombosis de catéter han sido analizados en relación a la enoxaparina de marca y la HNF. Entre tanto, esas cuestiones aun no fueron adecuadamente estudiadas en productos de marca y versiones genéricas y eso puede resultar en diferencias significativas entre esos productos. Eso requiere validación clínica en estudios con poder adecuado.

De esa forma, en ese momento, el uso de enoxaparina genérica para esa indicación crítica no es recomendado.

### Palabras clave

Enoxaparina/efectos adversos, medicamentos genéricos, síndrome coronario agudo.

### Correspondencia: Eduardo Ramacciotti •

Vascular Surgery University of Michigan Medical School A570D, MSRB II, 1150 W. Medical Center Dr, Ann Arbor, MI 48109  
E-mail: eduardoramacciotti@gmail.com

Artículo recibido en 30/07/10, revisado recibido en 30/07/10; aceptado en 16/08/10.

Además de eso, apenas la realización de estudios de bioequivalencia y profilaxia limitada para TEV en voluntarios sanos con dosis relativamente bajas de 40 mg OD SQ no es adecuada para justificar el uso de agentes genéricos en indicaciones cardiovasculares tan críticas cuanto SCA.

Un estudio anterior comparó la eficacia y seguridad de una marca registrada de enoxaparina, Lovenox, con una forma genérica de ese agente<sup>8</sup>. Ese estudio solamente comparó dos agentes en situaciones de TVP en el Brasil. Estudios más abarcativos fueron solicitados para validación estadística. Nos gustaría sugerir cautela, pues los resultados de esos estudios no pueden ser extrapolados para otras indicaciones, particularmente en las SCA. Cualquier declaración hecha

por la empresa u otros sobre la equivalencia clínica de un producto genérico debe ser validada por un estudio clínico adecuado. Como autores del estudio no publicados, nos gustaría declarar que las diferencias farmacodinámicas en los dosajes pueden contribuir a diferencias clínicas y deben ser tomadas en consideración. También nos gustaría enfatizar que el uso de enoxaparina genérica en indicaciones tales como la SCA debe ser validado a través de estudio clínico antes de su aprobación. De esa forma, es necesario que las autoridades regulatorias consideren esa propuesta. Similarmente a las HBPM, cada producto genérico debe ser comparado en relación a su eficacia y seguridad en diferentes indicaciones en estudios clínicos con diseño y poder adecuados.

## Referencias

1. Gray E, Mulloy B. Biosimilar low molecular weight heparin products. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (7): 1218-21.
2. Maddineni J, Walenga JM, Jeske WP, Hoppensteadt DA, Fareed J, Wahi R, et al. Product individuality of commercially available low-molecular-weight heparins and their generic versions: therapeutic implications. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006; 12 (3): 267-76.
3. Fareed J, Ma Q, Florian M, Maddineni J, Iqbal O, Hoppensteadt DA, et al. Differentiation of low-molecular-weight heparins: impact on the future of the management of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2004; 30 (Suppl 1): 89-104.
4. White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pieper KS, Chiswell K, et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. *Am Heart J*. 2006; 152 (6): 1042-50.
5. Rosito GA, da Silva OB, Ribeiro JP. Evidências farmacológico-clínicas para o uso das heparinas de baixo peso molecular nas síndromes coronarianas agudas. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 77 (2): 184-9.
6. Nicolau JC, Cohen M, Montalescot G. Differences among low-molecular-weight heparins: evidence in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009; 53 (6): 440-5.
7. Fareed J, Leong W, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Walenga J, Bick RL. Development of generic low molecular weight heparins: a perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005; 19 (1): 53-68, v-vi.
8. Gomes M. Análise comparativa da segurança e eficácia da enoxaparina genérica versus enoxaparina padrão, na profilaxia da doença tromboembólica venosa em pacientes submetidos a operação maior abdominal [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo; 2009.