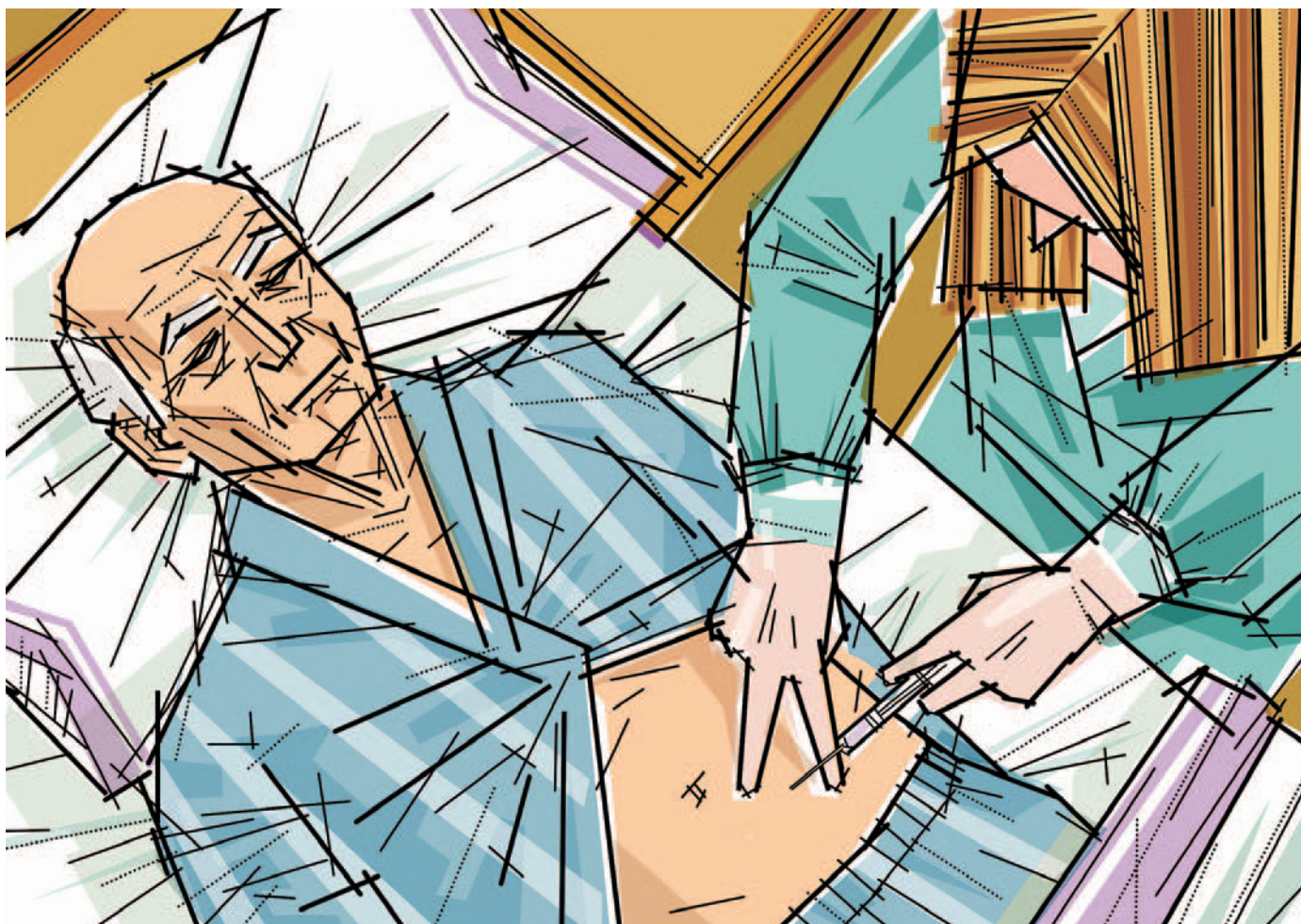


# Indicaciones y utilización de las heparinas de bajo peso molecular

JAVIER ANGUITA-VELASCO

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.



Axel Olivares

## Puntos clave

- Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son sustancias heterogéneas con diferencias estructurales que las convierten en preparados no siempre intercambiables.
- La farmacocinética de las HBPM las diferencia de la heparina no fraccionada, con consecuencias positivas para su uso clínico, dosis fija ajustada al peso, sin necesidad de control de laboratorio y una relación eficacia/seguridad mejor.
- Las HBPM son los fármacos de elección para el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en la mayoría de los pacientes.
- La prevención con las HBPM ha reducido de forma significativa la ETE, tanto en los pacientes quirúrgicos como en los médicos.
- En determinadas situaciones clínicas, como la insuficiencia renal, la edad avanzada, el riesgo hemorrágico, la gestación, el peso muy elevado, es necesario ajustar la dosis en función de los valores anti-Xa.

Desde su aparición hace más de 15 años, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han llegado a convertirse en el tratamiento de elección, tanto para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) de los pacientes a los que se les va a intervenir quirúrgicamente y del resto de los pacientes no quirúrgicos como del tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica. Estos fármacos también han sido ampliamente evaluados, y ha quedado bien establecido su uso en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Hay muchos otros contextos clínicos, como la trombosis asociada a la gestación, el cáncer, los accesos vasculares para la diálisis, la prevención secundaria de la ETE y arterial en los casos en que no se pueda utilizar los anticoagulantes orales (ACO) o la sustitución de la anticoagulación oral en pacientes anticoagulados, que precisan someterse a procedimientos invasivos.

## Mecanismo de acción. Datos farmacocinéticos. Diferencias con la heparina no fraccionada

La acción de la heparina no fraccionada (HNF) y de las HBPM está determinada por su capacidad de unión y de potenciación de la antitrombina circulante. La actividad anticoagulante de la antitrombina se deriva de la inhibición de las proteasas activadas de la coagulación, los factores Xa y IIa (trombina), lo que lleva a un efecto antitrombótico y anticoagulante dosis dependiente. Además del efecto sobre la antitrombina, estos agentes son capaces de liberar del endotelio el llamado inhibidor de la vía del factor tisular, lo que produce un efecto anticoagulante adicional<sup>1-3</sup>. Aunque está claramente demostrada la eficacia de la HNF en la prevención de la ETE asociada a la intervención quirúrgica, en los años setenta del siglo pasado sus complicaciones hemorrágicas, y la necesidad de

administración de múltiples dosis, condujeron al estudio de nuevos preparados más seguros y cómodos. Estas investigaciones desembocaron en el descubrimiento de las HBPM. Las HBPM se obtienen a partir de la HNF, mediante despolimerización de sus cadenas por métodos químicos o enzimáticos, lo que da lugar a fragmentos de heparina con un peso molecular entre 2 y 9 kDa, más pequeños que los que componen la HNF y que confieren las características diferenciales con esta (tabla 1).

## Dosificación y control de laboratorio en situaciones especiales

Debido a las características propias de las HBPM, su efecto antitrombótico es predecible y no es necesario el control de laboratorio para mantenerse dentro de los valores terapéuticos<sup>1,3</sup>. Aunque esto es así para la mayoría de los pacientes, en determinadas situaciones clínicas es necesario realizar controles con criterio de ajuste de dosis. En general, unos valores de anti-Xa de 0,2-0,3 U/ml se consideran adecuados para las dosis profilácticas y entre 0,5-1 o 0,8-1,4 U/ml para los tratamientos según sean administradas 2 veces al día o 1 sola vez al día, respectivamente<sup>3</sup>. En la tabla 2 se exponen las diferentes HBPM utilizadas y su dosificación.

### Insuficiencia renal

Es aconsejable utilizar la HNF en los casos de insuficiencia renal grave con aclaramientos de creatinina por debajo de 20-30 ml/min. Si finalmente se decide prescribir una HBPM, es imprescindible un control de los valores anti-Xa para evitar su acumulación y disminuir el riesgo hemorrágico. Cuando las HBPM se emplean a dosis profilácticas, no es necesario realizar controles.

**Tabla 1.** Heparinas de bajo peso molecular: las repercusiones clínicas de sus características metabólicas. Diferencias con la heparina no fraccionada

Propiedades	Efectos biológicos	Consecuencias clínicas
Menor unión a proteínas plasmáticas y endotelio	Biodisponibilidad elevada	No precisa control de laboratorio. Administración en 1 o 2 dosis al día
Menor unión a macrófagos y células endoteliales	Eliminación renal. Semivida más prolongada	Dosificación fija ligada al peso
Menor unión a proteínas plasmáticas y plaquetas	Respuesta anticoagulante más controlada	Mejor relación eficacia/seguridad
Menor unión a plaquetas y sus productos de activación	Menor posibilidad de aparición de anticuerpos antiplaquetarios	Menor aparición de trombopenia inducida por heparina
Alto porcentaje de cadenas menores de 18 sacáridos	Reducción de la acción anti-IIa frente a la acción anti-Xa	Mejor efecto antitrombótico, menor riesgo hemorrágico

## Obesidad

En general, los estudios han demostrado la seguridad de las HBPM ajustadas al peso. En los pacientes de más de 150 kg de peso, se indica la realización de valores de anti-Xa para el correcto ajuste de dosis. En las dosis profilácticas, se recomienda un incremento de un 25% sobre las dosis empleadas en los pacientes de peso normal<sup>3</sup>.

## Efectos adversos de las heparinas de bajo peso molecular

### Neutralización de las heparinas de bajo peso molecular ante un episodio hemorrágico

El sulfato de protamina neutraliza por completo el efecto anti-IIa, no así el del anti-Xa, por lo que es posible que, ante un determinado paciente con una hemorragia y en tratamiento con una HBPM, el sangrado no revierta al administrar protamina. En la práctica clínica, se desconocen exactamente las consecuencias de esta neutralización parcial, aunque el tratamiento de elección es el sulfato de protamina<sup>3</sup>. Hay algunas comunicaciones en la literatura científica de casos aislados en los que se ha empleado el factor VIIa recombinante con éxito<sup>3</sup>.

### Trombocitopenia inducida por heparina

Aunque con una frecuencia mucha menor que con la HNF, estos fármacos también pueden producirla. Se recomienda el control del recuento de plaquetas de forma frecuente, sobre todo en los 3-5 primeros días y, después, a la semana, para su diagnóstico<sup>1,3</sup>.

### Desmineralización y fracturas óseas

Es un episodio adverso relacionado con el tratamiento de las heparinas, en general. Las HBPM presentan una incidencia menor comparadas con la HNF, aunque sigue siendo una complicación a tener en cuenta en los pacientes en los que se vayan a emplear de forma

prolongada<sup>1</sup>. La edad y el embarazo se han mostrado como factores independientes para desarrollar esta complicación.

## Indicaciones y usos de las heparinas de bajo peso molecular

### Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes a los que se va a intervenir quirúrgicamente

Tanto en la cirugía general (incluyendo las urológicas y ginecológicas) como en la traumatológica, las HBPM han demostrado una reducción de las trombosis venosas profundas, la embolia pulmonar y la mortalidad postoperatoria. Estos resultados son, al menos, similares a los obtenidos con la HNF, aunque posiblemente con menos complicaciones hemorrágicas<sup>4,5</sup>.

### Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes de riesgo moderado y alto con enfermedades médicas

Actualmente, está bien establecido el uso de las HBPM para los pacientes de cualquier especialidad cuyo, por su enfermedad, normalmente aguda, riesgo trombotico se vea incrementado: inmovilización, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, estancia en unidades de cuidados intensivos, obesidad mórbida, edad avanzada, neoplasias, infecciones respiratorias o estados "inflamatorios", etc. Las dosis empleadas, en general, deberían corresponder con las usadas como profilácticas de alto riesgo en la intervención quirúrgica<sup>6</sup>.

### Tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica venosa, tanto de modo intrahospitalario como extrahospitalario

Las HBPM son, como mínimo, equivalentes a la HNF con una disminución pequeña, pero significativa, de las complicaciones hemorrágicas con

**Tabla 2.** Dosificación de las principales heparinas de bajo peso molecular utilizadas en España

	Dosis profilácticas (cada 24 h)		Dosis terapéuticas	
	Riesgo moderado o estándar	Riesgo alto o muy alto	Dos veces al día	Una vez al día
Dalteparina (Fragmin®)	2.500 U	5.000 U	100 U/kg	200 U/kg
Nadroparina (Fraxiparina®)	2.500 U	< 70 kg 3.800 U > 70 kg 5.700 U	86 U/kg	172 U/kg
Bemiparina (Hibor®)	2.500 U	3.500 U	-	115 U/kg
Enoxaparina (Clexane®)	2.000 U	4.000 U	100 U/kg	150 U/kg
Tinzaparina (Innohep®)	3.500 U	50 U/kg	-	175 U/kg



claros beneficios de posología y sin necesidad de control<sup>7</sup>. En los estudios más recientes, incluso se ha objetivado una reducción del síndrome posflebítico en el grupo de pacientes tratados con HBPM. En cuanto al tratamiento extrahospitalario, son ya clásicos los 3 trabajos aleatorizados que demostraron la viabilidad de tratar la ETEV con HBPM en pacientes seleccionados (tabla 3), con las repercusiones económicas consiguientes<sup>8</sup>.

### Utilización en los síndromes coronarios agudos

El empleo de las HBPM en la angina inestable y en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST se ha asociado a una reducción de la evolución a infarto agudo, necesidad de revascularización y muerte<sup>9</sup>. Las dosis indicadas en este tipo de procesos son las terapéuticas.

### Mantenimiento de la permeabilidad vascular en los accesos vasculares en pacientes sometidos a diálisis<sup>1</sup>

Se deben emplear las dosis estándar de riesgo quirúrgico.

### Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer

Las HBPM han demostrado su utilidad en la prevención de la ETEV en la cirugía oncológica, en el tratamiento inicial y posterior en lugar de los ACO (primer mes, dosis terapéuticas, y meses subsiguientes, 75-80% de la dosis terapéutica) e incluso se han relacionado con un incremento de la supervivencia<sup>2</sup>.

### Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con catéteres centrales

Fundamentalmente en pacientes con cáncer<sup>2</sup>.

### Sustitución de los anticoagulantes orales

Esta sustitución se realiza en pacientes a los que se va a aplicar procedimientos invasivos, quirúrgicos, intolerancia oral, imposibilidad de realizar controles de INR (*international normalized ratio*), gestación<sup>1</sup>, procesos médicos intercurrentes en los que se encuentra contraindicado o profilaxis secundaria de ETEV en los casos en que no se puedan administrar los ACO<sup>10</sup>. Las dosis empleadas en cada caso deben ser individualizadas, según el riesgo trombótico y el riesgo hemorrágico de cada paciente. En general, las dosis abarcan desde las de alto riesgo quirúrgico, en pacientes con INR de objetivo entre 2-3 y los de 2,5-3,5 que no pueden recibir ACO por complicaciones hemorrágicas o riesgo de ellas, hasta dosis plenas en los casos de más riesgo trombótico, como la ETEV en el último mes o episodios trombóticos, a pesar del tratamiento con ACO y teniendo siempre en cuenta el riesgo hemorrágico de cada caso. En la prevención secundaria de la ETEV, las dosis empleadas van desde las de alto riesgo quirúrgico hasta el 50-60% de las dosis terapéuticas.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

- Weitz J. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med.* 1997;337:688-98.
- Kakkar AK. Low-and ultra-low molecular weight heparins. *Best practice and research clinical haematology.* 2004;17:77-87.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:188S-203S.
- Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention. *Br J Surg.* 1997;84:750-9.
- Koch A, Ziegler S, Breitschewerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis. Meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res.* 2001;102:295-309.
- Samma MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Jambon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
- Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1999;130:800-9.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:677-81.
- ESSENCE study. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin investigators for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997;337:447-52.
- Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezama A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocumarol) in the long-term treatment of deep thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2000;84:559-64.

Tabla 3. Contraindicaciones relativas y absolutas para el tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa

#### Absolutas

Necesidad de ingreso por patología concomitante

Sangrado activo o su sospecha

Necesidad de administración de oxígeno y fármacos endovenosos

Certeza de no cumplimentación terapéutica o ausencia de controles adecuados

#### Relativas

Sospecha clínica de embolia de pulmón (sobre todo con compromiso hemodinámico)

Insuficiencia renal, aclaramiento < 30 ml/min

Insuficiencia hepática

Obesidad, peso > 120 kg

Coagulopatía, trombopenia

Sospecha de no cumplimentación

Embarazo