



HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Antònia Agustí¹, Carme Alemany², Pilar Lalueza² y Montse Bosch¹.

Servicio de Farmacología Clínica¹ i Servicio de Farmacia².

Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Resumen

Las HBPM se obtienen por fraccionamiento de la heparina no fraccionada (HNF) y tienen un peso molecular menor. A diferencia de la HNF, las HBPM presentan más capacidad de inhibición del factor X, una semivida de eliminación más prolongada y más biodisponibilidad por vía subcutánea. Por lo tanto, tienen un efecto antitrombótico más prolongado y con menos variaciones individuales. A pesar de la similitud que hay entre ellas, las diferentes HBPM no se pueden considerar equivalentes terapéuticos y cada una se debe de utilizar en las indicaciones aprobadas y a las dosis y pautas recomendadas.

Las HBPM son de elección para la prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes quirúrgicos y médicos. Todas las HBPM comercializadas en España disponen de estudios en estas indicaciones y todas las tienen aprobadas. De todos modos, las más evaluadas son enoxaparina, dalteparina y nadroparina. En otras indicaciones como el tratamiento de la angina y el infarto de miocardio sin onda Q, enoxaparina, dalteparina y nadroparina son las más evaluadas y están aprobadas. La enoxaparina también está aprobada para el tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST, y dalteparina es la única HBPM que está aprobada para la prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos.

La hemorragia y la trombocitopenia inducida por heparinas son los efectos adversos más graves y se considera que el riesgo es menor para las HBPM que para la HNF. Los datos disponibles sugieren que no hay diferencias en la frecuencia de estos efectos adversos entre las diferentes HBPM.

Palabras clave: trombopprofilaxis, enfermedad tromboembólica venosa, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST, heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada

Características farmacológicas

Las heparinas son mezclas de polisacáridos de diferentes pesos moleculares (entre 2.000 y 40.000 daltons) y se obtienen de los órganos y tejidos animales (del pulmón vacuno o de la mucosa intestinal porcina). El efecto anticoagulante de las heparinas se logra mediante la unión a la antitrombina, un inhibidor fisiológico de la coagulación, que inactiva la trombina (IIa), el factor X y otros factores de la coagulación. Hay dos grandes tipos de heparinas, las no fraccionadas (HNF) y las fraccionadas, que se obtienen a partir de la fragmentación de las HNF y tienen un peso molecular de 2.000 a 10.000 daltons por lo cual también se denominan heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Las características farmacológicas fundamentales que diferencian las HBPM de las HNF son la mayor capacidad de inhibición del factor X (unas 4 veces mayor), la unión más débil a las proteínas plasmáticas, la semivida de eliminación más prolongada (2 a 4 horas), y la mayor biodisponibilidad por vía subcutánea (superior al 90%). Como consecuencia, el efecto antitrombótico de las HBPM es más prolongado y con menos variaciones individuales que el de las HNF.

Actualmente se dispone de cinco HBPM comercializadas en España: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina. Entre ellas se diferencian por el método de fraccionamiento y el peso molecular, pero estas diferencias de actividad biológica y farmacocinética son poco relevantes. En general, las HBPM se consideran terapéuticamente equivalentes, pero cada una se debe utilizar a las dosis recomendadas en cada indicación.

Eficacia

La información disponible en cada indicación no es la misma para cada HBPM. En la tabla 1 se muestran las indicaciones aprobadas para las diferentes HBPM.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La ETE es relativamente

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de las cinco HBPM

Principio activo	Especialidades farmacéuticas	Indicaciones autorizadas			
		Profilaxis ETEV	Tratamiento ETEV	Angina inestable y IAM sin Q	Hemodiálisis
Bemiparina	Hibor®	En cirugía general y ortopédica , y en pacientes no quirúrgicos con riesgo moderado o elevado.	De la TVP establecida, con TEP o sin. Prevención secundaria de la recurrencia del TEV en pacientes con TVP y factores de riesgo transitorio.		Prevención de la coagulación en el circuito de CEC en la hemodiálisis (Hepadren®).
Dalteparina	Fragmin®	En cirugía, en no quirúrgicos inmovilizados con riesgo moderado u elevado.	De la TVP con TEP o sin. Prevención secundaria MTEV en pacientes oncológicos con TVP y o/TEP.	Tratamiento de la angina inestable y el IAM sin onda Q.	Prevención de los coágulos del sistema extracorporeo durante la hemodiálisis y hemofiltración en enfermos con IRC.
Enoxaparina	Clexane® y Clexane forte®	En cirugía ortopédica o cirugía general, y en no quirúrgicos inmovilizados con riesgo moderado o elevado.	De la TVP establecida (con TEP o sin).	Tratamiento de la angina inestable y IAM sin onda Q, administrada junto con AAS. Tratamiento del IAM con elevación del ST.	Prevención de la coagulación del circuito de CEC en la hemodiálisis.
Nadroparina	Fraxiparina® y Fraxiparina forte®	En cirugía general y cirugía ortopédica , y en no quirúrgicos inmovilizados con riesgo moderado o elevado.	De la TVP de EEII, con TEP o sin Q.	Tratamiento de la angina inestable y IAM sin onda Q.	Profilaxis de la coagulación de CEC en hemodiálisis.
Tinzaparina	Innohep®	En cirugía general o ortopédica . Prevención MTEV en no quirúrgicos con riesgo moderado o elevado.	De la TVP y de la ETEV, incluida la TVP y el TEP. No indicada en el TEP grave.		Profilaxis de la coagulación en el CEC en los circuitos de hemodiálisis, en pacientes sin riesgo hemorrágico conocido.

ETE: enfermedad tromboembólica venosa, **TEV**: tromboembolismo venoso, **TVP**: trombosis venosa profunda, **TEP**: tromboembolismo pulmonar, **IAM**: infarto agudo de miocardio, **CEC**: circulación extracorporea.

frecuente en pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos, y también en pacientes que han sido recientemente dados de alta, con una incidencia anual de 70 a 100 casos por 100.000 habitantes.¹ La ETEV es una causa importante de morbimortalidad hospitalaria. Se han identificado diferentes factores que incrementan el riesgo de enfermedad tromboembólica. Para cada paciente, el riesgo depende de sus factores individuales (edad, obesidad, antecedentes patológicos como insuficiencia cardíaca, neoplasias, inmovilización prolongada, etc.) y del riesgo asociado a su enfermedad o procedimiento quirúrgico. Estudios observacionales han mostrado que el riesgo absoluto de TVP es del 10-20% en pacientes médicos, y del 40-80% en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera y rodilla y en politraumatizados.² Los resultados de algunos estudios necroscópicos indican que, sin profilaxi, el TEP es la causa de un 5-10% de la mortalidad hospitalaria y de un 15% de la mortalidad postoperatoria. La aplicación de medidas profilácticas disminuye la morbimortalidad asociada a la ETEV. Así, los datos muestran que la tromboprofilaxi farmacológica puede reducir la incidencia de ETEV en un 60-65%.³

Las heparinas son los fármacos de elección en la profilaxis farmacológica de la ETEV siempre que no haya alto riesgo de hemorragia. Todas las heparinas reducen el riesgo de trombosis venosa y aumentan ligeramente el riesgo de sangrado. Se dispone de un elevado número de pruebas que avalan la eficacia y

la seguridad de las heparinas (HBPM y HNF) por vía subcutánea en la prevención de la ETEV, tanto de los pacientes quirúrgicos como de los pacientes médicos con factores de riesgo, y se consideran el tratamiento de elección según las principales guías de practica clínica.^{2,4,5}

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos

Dependiendo de la presencia de los factores de riesgo, la duración y el tipo de procedimiento quirúrgico, los pacientes se clasifican en las categorías de bajo riesgo de ETEV, riesgo moderado, elevado o muy elevado. La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) distal o proximal y de tromboembolismo pulmonar (TEP) varía des de un 2%, 0,4% y 0,2%, respectivamente, para los de bajo riesgo, hasta un 40-80%, 10-20% y 4-10%, respectivamente, para los de riesgo muy elevado. En general, la profilaxis para la ETEV se recomienda tanto para los pacientes de riesgo moderado como para los de riesgo elevado o muy elevado.²

En numerosos ensayos clínicos y metanálisis, la profilaxis con HBPM por vía subcutánea se ha asociado a una reducción superior al 70% del riesgo de presentar una TVP asintomática y sintomática en comparación con la no profilaxis en pacientes sometidos a cirugía general mayor. Para los pacientes sometidos a cirugía ortopédica también se dispone de múltiples ensayos

clínicos y metanálisis que muestran que las HBPM reducen el riesgo de ETEV y que son como mínimo igual de eficaces que las HNF o los antagonistas de la vitamina K (AVK). Todas las HBPM disponen de estudios en esta indicación y todas la tienen aprobada, pero las más evaluadas han sido la enoxaparina, dalteparina y nadroparina. Las dosis recomendadas en general son más bajas para los pacientes de riesgo moderado y más altas para los de riesgo elevado o muy elevado. Aun cuando la intervención quirúrgica comporta un riesgo de ETEV, los resultados de diferentes estudios y de un metanálisis han mostrado que no hay diferencias de eficacia entre la administración de la profilaxis antes o tras la cirugía.² Por otro lado, dado que la activación de la coagulación puede persistir más allá del alta hospitalaria y los resultados de algunos estudios muestran que se pueden beneficiar, se recomienda prolongar la profilaxis con HBPM hasta 35 días tras la cirugía ortopédica de cadera (artroplastia y fractura) y se sugiere para los pacientes con artroplastia de rodilla. También se recomienda prolongar la profilaxis hasta 28 días tras la intervención en pacientes seleccionados sometidos a cirugía general por cáncer o en los que tienen antecedente de ETEV. En el resto de pacientes quirúrgicos, se recomienda mantener la profilaxis mientras persista el riesgo de ETEV, que acostumbra a ser de 7 a 10 días o hasta la deambulación.²

Profilaxis de la ETEV en pacientes médicos

En general, se considera que los pacientes médicos o no quirúrgicos presentan un riesgo ligero a moderado de ETEV, con un riesgo absoluto de TVP de un 10-20%.² Actualmente, la ETEV con desenlace mortal se presenta más a menudo en los pacientes médicos que en los quirúrgicos. Aun así, varios estudios han mostrado una baja aplicación de la trombopprofilaxi en pacientes médicos.^{6,7} En varios ensayos clínicos, la profilaxis con HNF, HBPM u otros antiacoagulants en pacientes no quirúrgicos se ha asociado a una reducción del riesgo de TVP de un 70% en comparación con la no profilaxis o placebo. En un metanálisis de 9 ensayos clínicos y 20.000 pacientes la profilaxis anti-coagulant redujo el riesgo de TEP mortal en un 68%, de TEP sintomático en un 58% y de TVP sintomática en un 53%.⁶ Sin embargo, los efectos beneficiosos absolutos de la profilaxis fueron escasos y no se observó reducción de la mortalidad.

En los pacientes no quirúrgicos, la eficacia de la trombopprofilaxis de las HBPM también se ha comparado con la de la HNF, y en los 4 ensayos clínicos y un metanálisis disponibles no se han descrito diferencias de eficacia ni de riesgo de sangrado entre ambas estrategias. En general, tanto las HBPM como las HNF reducen el riesgo de ETEV en un 50%, en un amplio espectro de pacientes médicos. La trombopprofilaxis con HBPM se recomienda para los pacientes médicos ingresados por insuficiencia cardíaca o enfermedad respiratoria grave, o en los encamados con otros factores de riesgo adicionales (cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades agudas neurológicas o antecedente de ETEV).² Enoxaparina y dalteparina, y en algún estudio nadroparina, han sido las

más evaluadas. Por otro lado, la duración de la trombopprofilaxis en no quirúrgicos no está bien evaluada; en general, se recomienda mientras persista el riesgo o hasta la deambulación del paciente, que en general es de 7 a 10 días.

Tratamiento de la ETEV con o sin TEP

En el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda se recomienda administrar una HBPM por vía subcutánea, una o dos veces al día.⁸ Los resultados de tres metanálisis de ensayos clínicos comparativos entre una HBPM y una HNF para el tratamiento de la ETEV muestran que, en comparación con la HNF, las HBPM reducen la mortalidad y tienen una eficacia similar por prevenir las recurrencias de la ETEV y las complicaciones hemorrágicas graves.⁹⁻¹¹ En el metanálisis más reciente, con 22 estudios y un total de 8.867 pacientes, se observaron menos complicaciones trombóticas entre las personas tratadas con HBPM (3,6%) que entre las tratadas con HNF administradas por vía subcutánea o intravenosa (5,4%), menos hemorragia grave, y menos mortalidad.¹¹ Las HBPM más evaluadas fueron enoxaparina, nadroparina, dalteparina y tinzaparina. En el tratamiento a largo plazo de la TVP en 12 ensayos clínicos se han comparado los AVK (INR de 2 a 3) con diferentes pautas de una HBPM. En un metanálisis de 7 estudios comparativos entre HBPM y ACO, con 1.379 pacientes, el tratamiento durante 3 meses con una HBPM se asoció a una tendencia a menos recurrencia de ETEV y menos hemorragia grave que el tratamiento con un ACO.¹² Las diferentes dosis diarias de HBPM entre los estudios tenían poco efecto sobre la eficacia, pero el riesgo de hemorragia grave aumentaba con la dosis. En pacientes sin una causa desencadenante clara y TVP proximal o en caso de un segundo episodio de TVP se recomienda tratamiento anticoagulante a largo plazo, mientras que en pacientes con un factor de riesgo transitorio o una TVP distal sin causa desencadenante se recomienda durante tres meses.⁸ Aun cuando se pueden utilizar las HBPM, si no hay contraindicaciones, efectos adversos o carencia de cumplimiento, se acostumbra a recomendar el uso de AVK, excepto en los pacientes oncológicos con TVP en que el uso de HBPM se plantea durante al menos tres a seis meses.

Para el tratamiento inicial del TEP agudo, igual que en los pacientes con TVP, las HBPM se han mostrado al menos tan eficaces y seguras como la HNF intravenosa, en estudios con pacientes con TEP y o/ TVP, o sólo pacientes con TEP. En un metanálisis de 12 estudios en 1.951 pacientes con TEP sintomático submasivo, o TEP asintomático, junto con TVP sintomático al final del tratamiento (5 a 14 días), la HBPM se asoció a una tendencia a menos recurrencia de ETEV, menos hemorragia grave y una mortalidad global similar a la HNF intravenosa.¹³ Las HBPM más evaluadas fueron tinzaparina, enoxaparina, nadroparina y dalteparina. En dos grandes estudios recientes de pacientes con MTEV aguda (en un total de 1.478 pacientes, de los cuales 253 presentaban un TEP), no se observaron diferencias en la recurrencia de ETEV y de hemorragia ni en la mortalidad por todas las causas, entre los pacientes tratados con

HNF subcutánea y los tratados con una HBPM (nadroparina o dalteparina). Para el tratamiento a largo plazo del TEP, las HBPM han sido poco evaluadas. Los resultados combinados de dos estudios comparativos entre la enoxaparina y un AVK en 100 pacientes mostraron una frecuencia similar de ETEV recurrente y de hemorragia grave con los dos tratamientos.⁸ En pacientes con TEP y un factor de riesgo transitorio se recomienda tratamiento con AVK durante tres meses, en pacientes con un segundo episodio y generalmente también en aquellos con TEP sin una causa desencadenante clara y sin factores de riesgo de sangrar, se recomienda la AVK a largo plazo.⁸

Tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) tratados con ácido acetilsalicílico (AAS), el tratamiento con dalteparina se ha asociado a una reducción del riesgo de muerte e infarto, y a un aumento ligero del riesgo de hemorragia comparado con placebo.¹⁴ Con respecto a esta indicación, los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con HBPM (enoxaparina, dalteparina y nadroparina) se han comparado con los de la HNF en varios estudios efectuados en personas tratadas con AAS y, en general, han sido equivalentes; de todas maneras, la estrategia invasiva con intervención coronaria percutánea (ICP) no se recomendaba entonces y la tasa de revascularización fue baja en estos estudios.¹⁵⁻¹⁹ La enoxaparina añadida al tratamiento con tirofiban, un antiagregante inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa, en personas tratadas con AAS, también se ha mostrado no inferior a la combinación de HNF y tirofiban, en un estudio.²⁰ En cambio, en el estudio más amplio (10.027 pacientes) en que se ha comparado la enoxaparina con HNF en un contexto más actual de una tasa más elevada de procedimientos invasivos (uso ICP/revascularización, stents y tratamiento antiagregante con AAS, clopidogrel y un inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa), no se observaron diferencias significativas ni en la mortalidad ni en el infarto de miocardio, a los 30 días, entre la enoxaparina y la HNF, pero las hemorragias más importantes fueron más frecuentes con enoxaparina.²¹ Aun cuando las HBPM son una alternativa, diferentes guías continúan recomendando como antiacoagulante de elección para los pacientes con SCASEST, especialmente si son sometidos a una ICP urgente, la HNF.^{22,23} Las HBPM más evaluadas y las únicas que tienen esta indicación aprobada son enoxaparina, dalteparina y nadroparina.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST

En los pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST (IAMAEST), enoxapa-

rina combinada con tenecteplasa redujo el riesgo de reinfarto y isquemia resistente al tratamiento, comparada con HNF y tenecteplasa, en un estudio.²⁴ Aun así, en otro estudio, la administración prehospitalaria de la misma dosis de enoxaparina se asoció a un aumento significativo de la tasa de hemorragias intracraniales en los pacientes de edad avanzada.²⁵ En un tercer estudio, una dosis menor de enoxaparina ajustada por el peso, sobre todo en pacientes de más de 75 años y en los que presentaban un aclaramiento de creatinina inferior de 30 ml/min, se asoció a una reducción significativa del riesgo de muerte y reinfarto a los 30 días, comparado con la administración de HNF ajustada por peso.²⁶ Aun cuando los sangrados no cerebrales fueron significativamente más frecuentes con la enoxaparina, los efectos beneficiosos en cuanto a la reducción de las muertes y los reinfartos se observaron con independencia del tratamiento fibrinolítico administrado y la edad de los pacientes. La HBPM más evaluada y recomendada para el tratamiento de los pacientes con IAMAEST a los cuales se hace reperusión con trombolíticos es la enoxaparina, que es la única con esta indicación aprobada en España. En cambio, las HBPM se han evaluado en un número muy reducido de pacientes con IAMAEST sometidos a ICP primaria y su uso en lugar de la HNF u otros anticoagulantes no se recomienda en este contexto.^{27,28}

Toxicidad

En general, se considera que las HBPM se asocian a menos riesgo de hemorragia que la HNF.²⁹ La tasa de hemorragias graves descrita con las HBPM oscila entre 0,5 y 6,5% y no se han descrito diferencias entre ellas. De todas maneras, el riesgo de hemorragia se incrementa con la utilización de dosis altas, en pacientes de edad adelantada, con comorbilidad asociada o insuficiencia renal, entre de otras.³⁰

La trombopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación inmunológica grave que puede aparecer en un 1-5% de las personas tratadas con HNF y en menos de un 1% de las tratadas con HBPM, y puede aparecer de 1 a 20 días tras el inicio de la administración. Los datos disponibles no permiten concluir si hay diferencias en la frecuencia de TIH entre las diferentes HBPM.³¹ Debido al riesgo de hematomas epidurales cuando se aplican técnicas anestésicas regionales neuroaxiales hace falta respetar un intervalo seguro entre la administración de la HBPM y la inserción del catéter y viceversa.

Indicaciones y dosis aprobadas

Las indicaciones están recogidas a la tabla 1. En general, las cinco heparinas tienen las mismas indicaciones aprobadas, excepto:

- el tratamiento de la angina inestable y el IAM sin onda Q, que sólo la tienen aprobada enoxaparina, dalteparina y nadroparina;
- el IAM con elevación del segmento ST, que sólo la tiene enoxaparina, y

Tabla 2. Dosis recomendadas de HBPM en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

	Profilaxis ETEV en pacientes quirúrgi		Profilaxis ETEV en pacientes no quirúrgicos		Profilaxis en circulación
	Riesgo moderado	Riesgo elevado	Riesgo moderado	Riesgo elevado	extracorporea
Bemiparina	2.500 UI SC/24 h (2 h antes o 6 después IQ) (7-10 días)	3.500 UI SC/24 h (2 h antes o 6 después IQ) ¹	2.500 UI SC/24 h (7-10 días)	3.500 UI SC/24 h (7-10 días)	3.500 UI en circuito (> 60 kg) 2.500 UI en circuito (< 60 kg)
Dalteparina	2.500 UI SC/24 h (2-4 h antes IQ, duración 7-10 días)	2.500 UI SC (2-4 h antes y 12 h después IQ) después 5.000 UI/24 h ¹	2.500 UI SC/24 h (7-10 días)	5.000 UI SC/24 h (7-10 días)	5.000 UI bol IV (si sesión < 4 h) 30-40 UI/kg bol seguido 10-15 UI/kg/h IV (si sesión > 4 h)
Enoxaparina	20 mg SC/24 h (2 h antes IQ, duración 7-10 días)	40 mg SC/24 h (12 h antes IQ) ¹	20 mg SC/24 h (7-10 días)	40 mg SC/24 h (7-10 días)	0,6-1 mg/kg en circuito de diálisis al empezar la sesión
Nadroparina	2.850 UI SC/24 h (2-4 h antes IQ, duración 7-10 días)	2.850 UI SC (3 primeros días seguidos 3.800 UI/24 h (< 70 kg) (12 h antes y 12 h después IQ) ¹ 3.800 UI SC (3 primeros días seguidos 5.700 UI/24 h (> 70 kg) (12 h antes y 12 h después IQ) ¹	2.850 UI SC/24 h (7-10 días)	3.800 UI SC/24 h (50-70 kg) 5.700 UI SC/24 h (> 70 kg) (7-10 días)	< 50 kg : 2.850 UI en circuito 50-69 kg : 3.800 UI en circuito >=70 kg : 5.700 UI en circuito al empezar la sesión
Tinzaparina	3.500 UI SC/24 h (2 h antes IQ, duración 7-10 días)	4.500 UI SC/24 h (60-90 kg) 50 UI/kg SC/24 h (si > 90 kg o < 60 kg) (12 h antes IQ) ¹	3.500 UI SC/24 h (duración a criterio médico)	4.500 UI SC/24 h (duración a criterio médico)	4.500 UI en circuito al empezar la sesión (aumentar en intervalos de 500 UI si efecto insuficiente)

¹ Duración de la profilaxis, ver el texto.

SC: subcutánea, IQ: intervención quirúrgica, IV: intravenosa

Tabla 3. Dosis recomendadas de HBPM en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y la angina

	Tratamiento		
	TVP	Angina y IAM sin onda Q	IAM con elevación del segmento ST
Bemiparina	115 UI/kg SC/24 h (7±2 días) ² 5.000 UI/24 h (< 50 kg) 7.500 UI/24 h (50-70 kg) 10.000 UI/24 h (> 70 kg)		
Prevención secundaria de la recurrencia de TEV en pacientes con TVP y factores de riesgo transitorio:			
	3500 UI SC/24 h (máx. 3 meses)		
Dalteparina	200 UI/kg SC/24 h o 100 UI/kg SC/12 h (Dmáx. diaria: 18.000 UI) (al menos 5 días) ²	120 UI/kg SC/12 h (Dmáx. 10.000 UI/12 h) (6-8 días)	
Prevención secundaria de la ETEV en pacientes oncológicos con TVP y o/TEP:			
	200 UI/kg SC/24 h (1 mes) 150 UI/kg SC/24 h (2-6 meses) (Dmáx diaria: 18.000 UI)		
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h SC (10 días) ²	1 mg/kg/12 h SC (máx. 8 días)	bol 30 mg IV más 1 mg/kg/12 h SC (máx. 8 días) ³
Nadroparina	85,5 UI/kg SC/12 h o 171 UI/kg SC/24 h (10 días) ² 3.800 UI/12 h (< 50 kg) 4.750 UI/12 h (50-59 kg) 5.700 UI/12 h (60-69 kg) 6.650 UI/12 h (70-79 kg) 7.600 UI/12 h (> 80 kg)	0,1 ml/10 kg (bol IV) seguido?? misma dosis SC/12 h (Dmáx: 1 ml/12 h) (6 días)	
Tinzaparina	175 UI/kg SC/24 h (al menos 6 días) ²		

² De 3 a 5 días después se inicia tratamiento con fármacos antivitaminas K, como mínimo durante 3 meses (ver el texto).

³ Dosis máxima, 100 mg para las 2 primeras dosis, después 1 mg/kg.

Tabla 4. Dosificación según la función renal

	Profilaxis		Tratamiento	
	Cl Cr < 30 ml/min	Cl Cr 30-50 ml/min	Cl Cr < 30 ml/min	Cl Cr 30-50 ml/min
bemiparina	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
dalteparina	n.d.	n.d.	control anti-Xa	control anti-Xa
enoxaparina	20 mg cada 24 h	Sin cambios	1 mg/kg al día	Sin cambios
nadroparina	Reducir 25-33% la dosis	Reducir 25-33% la dosis	contraindicado	Reducir 25-33% la dosis
tinzaparina	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.= no disponible

- la prevención secundaria de la ETEV en pacientes oncológicos. En este caso, la única HBPM que tiene la indicación aprobada es dalteparina.

Las dosis varían según la indicación, y las dosis y pautas aprobadas para las diferentes HBPM en la tromboprofilaxi de la ETEV se recogen a la tabla 2. Dado que todas las HBPM se eliminan en gran parte inalteradas por vía renal, es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/ min). La enoxaparina tiene estudios cinéticos que permiten hacer recomendaciones concretas sobre dosificació en poblaciones especiales (insuficiencia renal, obesidad y edad avanzada). En la tabla 3 se recoge la informaci3n disponible de dosificació a las fichas técnicas en caso de insuficiencia renal.

Bibliografía

- Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;146:211-22.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit YA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8a edición). *Chest.* 2008;133:381-453.
- Fitzmaurice DA, Murray E. Thromboprophylaxis for adults in hospital. An intervention that would save many lives is still not being implemented. *BMJ.* 2007;334:1017-8.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. 2007. <http://guidance.nice.org.uk/CG46>
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzab M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490-505.
- Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007;146:278-88.
- Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients. *Chest.* 2007;132:936-45.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota Ayo. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2008;133(suppl):454-545.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2000;160:181-8.
- 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. *Ann Intern Med.* 1999;130:800-9.
- Van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Dosis fija de heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea versus dosis ajustada de heparina no fraccionada para el tromboembolismo venoso. (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 núm. 2. Oxford: Update Software Ltd.
- Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1906-13.
- Quinlan DJ, MacQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2004;140:175-83.
- Fragmin during instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet.* 1996;347:561-8.
- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation.* 1997;97:61-8.
- FRAX.I.S (Fraxiparine in ischemic syndromes) Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6 days treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S (Fraxiparine in ischemic syndrome). *Eur Heart J.* 1999;20:1553-62.
- Lindahl B, Vengo P, Wallentin L. The FRISC experience with troponin T. Us as decision tool and comparison with others prognostic markers. *Eur Heart J.* 1998;19 suppl N:N51-8.
- Antman ME, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999;100:1593-601.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q wave coronary events study group. *N Engl J Med.* 1997;337:447-52.
- Blazing MA, De Lemos YA, White HD, Fox KA, Vergeuht FW, Ardissino D et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs. unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:55-64.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman ME, Cohen M, Grines CL, Goodman S et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292:45-54.
- Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Guterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Chest.* 2008;133:670s-707s.
- Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F et al. Grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1070-e1-e80.
- The assessment of the safety and efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605-13.
- Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granjero CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the safety and efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 plus randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108:135-42.
- Giraldez RR, Nicolau J.C., Corbalán R, Gurfinkel EP, Juárez Uno, López-Sendón J et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an EXTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J.* 2007;28:1566-73.
- Goodman SG, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman ME, Harrington RA. Acute STsegment elevation myocardial infarction. *Chest.* 2008;133:708s-75s.
- Van der Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:e1-e47.
- Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine Mn. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. *Chest.* 2008;133(suppl):257-98.
- Anónimo. Hemorragias por heparinas de bajo peso molecular. Boletín de Farmacovigilancia de Catalunya. 2005;3:14-5.
- Gouin-Thibault Y, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic doses. *Drug Saf.* 2005;28:333-49.

Fecha de redacci3n: **Noviembre 2009**

En el próximo número: **Recomendaciones para el uso de medicamentos durante la lactancia**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Ant3nia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducci3n total o parcial d'aquesta publicaci3n, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecci3n General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Vía de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

