



## HEPARINES DE BAIX PES MOLECULAR

**Antònia Agustí<sup>1</sup>, Carme Alerany<sup>2</sup>, Pilar Lalueza<sup>2</sup> i Montse Bosch<sup>1</sup>.**

Servei de Farmacologia Clínica<sup>1</sup> i Servei de Farmàcia<sup>2</sup>.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.

### Resum

Les HBPM s'obtenen per fraccionament de l'heparina no fraccionada (HNF) i tenen un pes molecular menor. A diferència de l'HNF, les HBPM presenten més capacitat d'inhibició del factor X, una semivida d'eliminació més prolongada i més biodisponibilitat per via subcutània. Per tant, tenen un efecte antitrombòtic més prolongat i amb menys variacions individuals. Tot i la similitud que hi ha entre elles, les diferents HBPM no es poden considerar equivalents terapèutics i cadascuna s'ha d'utilitzar en les indicacions aprovades i a les dosis i pautes recomanades.

Les HBPM són d'elecció per a la prevenció de la malaltia tromboembòlica en pacients quirúrgics i mèdics. Totes les HBPM comercialitzades a Espanya disposen d'estudis en aquestes indicacions i totes les tenen aprovades. De totes maneres, les més avaluades són l'enoxaparina, la dalteparina i la nadroparina. En altres indicacions com el tractament de l'angina i l'infart de miocardi sense ona Q, l'enoxaparina, la dalteparina i la nadroparina són les més avaluades i estan aprovades. L'enoxaparina també està aprovada per al tractament de l'infart de miocardi amb elevació del segment ST, i la dalteparina és l'única HBPM que està aprovada per a la prevenció secundària de la malaltia tromboembòlica en pacients oncològics.

L'hemorràgia i la trombocitopènia induïda per heparines són els efectes adversos més greus i es considera que el risc és menor per a les HBPM que per a l'HNF. Les dades disponibles suggereixen que no hi ha diferències en la freqüència d'aquests efectes adversos entre les diferents HBPM.

**Paraules clau:** tromboprolifaxi, malaltia tromboembòlica venosa, síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST, infart de miocardi amb elevació del segment ST, heparina de baix pes molecular, heparina no fraccionada

### Característiques farmacològiques

Les heparines són mesclades de polisacàrids de diferents pesos moleculars (entre 2.000 i 40.000 daltons) i s'obtenen dels òrgans i teixits animals (del pulmó boví o de la mucosa intestinal porcina). L'efecte anticoagulant de les heparines s'assoleix mitjançant la unió a l'antitrombina, un inhibidor fisiològic de la coagulació, que inactiva la trombina (IIa), el factor X i altres factors de la coagulació. Hi ha dos grans tipus d'heparines, les no fraccionades (HNF) i les fraccionades, que s'obtenen a partir de la fragmentació de les HNF i tenen un pes molecular de 2.000 a 10.000 daltons per la qual cosa també s'anomenen heparines de baix pes molecular (HBPM). Les característiques farmacològiques fonamentals que diferencien les HBPM de les HNF són la major capacitat d'inhibició del factor X (unes 4 vegades major), la unió més dèbil a les proteïnes plasmàtiques, la semivida d'eliminació més prolongada (2 a 4 hores), i la major biodisponibilitat per via subcutània (superior al 90%). Com a conseqüència, l'efecte antitrombòtic de les HBPM és més prolongat i amb menys variacions individuals que el de les HNF.

Actualment es disposa de cinc HBPM comercialitzades a Espanya: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina i tinzaparina. Entre elles es diferencien pel mètode de fraccionament i el pes molecular, però aquestes diferències d'activitat biològica i farmacocinètica són poc rellevants. En general, les HBPM es consideren terapèuticament equivalents, però cadascuna s'ha d'utilitzar a les dosis recomanades en cada indicació.

### Eficàcia

La informació disponible en cada indicació no és la mateixa per a cada HBPM. A la taula 1 es mostren les indicacions aprovades per a les diferents HBPM.

### Profilaxi de la malaltia tromboembòlica venosa

La malaltia tromboembòlica venosa (MTEV) inclou la

**Taula 1. Indicacions autoritzades de les cinc HBPM**

Principi actiu	Especialitats farmacèutiques	Indicacions autoritzades			
		Profílaxi MTEV	Tractament MTEV	Angina inestable i IAM sense Q	Hemodiàlisi
<b>Bemiparina</b>	Hibor®	En <b>cirurgia general i ortopèdica</b> , i en pacients no quirúrgics amb risc moderat o elevat.	De la TVP establerta, amb TEP o sense.  Prevenió secundària de la recurrència del TEV en pacients amb TVP i factors de risc transitori.		Prevenió de la coagulació en el circuit de CEC en l'hemodiàlisi (Hepadren®).
<b>Dalteparina</b>	Fragmin®	En <b>cirurgia, en no quirúrgics</b> immobilitzats amb risc moderat o elevat.	De la TVP amb TEP o sense.  Prevenió secundària MTEV en pacients oncològics amb TVP i/o TEP.	Tractament de l'angina inestable i l'IAM sense ona Q.	Prevenió dels coàguls del sistema extracorporal durant la hemodiàlisi i hemofiltració en malalts amb IRC.
<b>Enoxaparina</b>	Clexane® i Clexane forte®	En <b>cirurgia ortopèdica o cirurgia general</b> , i en <b>no quirúrgics</b> immobilitzats amb risc moderat o elevat.	De la TVP establerta (amb TEP o sense).	Tractament de l'angina inestable i IAM sense ona Q, administrada junt amb AAS.  Tractament de l'IAM amb elevació de l'ST.	Prevenió de la coagulació del circuit de CEC en l'hemodiàlisi.
<b>Nadroparina</b>	Fraxiparina® i Fraxiparina forte®	En <b>cirurgia general i cirurgia ortopèdica</b> , i en <b>no quirúrgics</b> immobilitzats amb risc moderat o elevat.	De la TVP d'EEII, amb TEP o sense.	Tractament de l'angina inestable i IAM sense ona Q.	Profílaxi de la coagulació de CEC en hemodiàlisi.
<b>Tinzaparina</b>	Innohep®	En <b>cirurgia general o ortopèdica</b> . Prevenió MTEV en no quirúrgics amb risc moderat o elevat.	De la TVP i de l' MTEV, inclosa la TVP i el TEP. No indicada en el TEP greu.		Profílaxi de la coagulació en el CEC en els circuits d'hemodiàlisi, en pacients sense risc hemorràgic conegut.

**MTEV: malaltia tromboembòlica venosa, TEV: tromboembolisme venós, TVP: trombosi venosa profunda, TEP: tromboembolisme pulmonar, IAM: infart agut de miocardi, CEC: circulació extracorpòria.**

trombosi venosa profunda (TVP) i el tromboembolisme pulmonar (TEP). L'MTEV és relativament freqüent en pacients hospitalitzats, tant mèdics com quirúrgics, i també en pacients que han estat recentment donats d'alta, amb una incidència anual de 70 a 100 casos per 100.000 habitants.<sup>1</sup> L'MTEV és una causa important de morbiditat hospitalària. S'han identificat diferents factors que incrementen el risc de malaltia tromboembòlica. Per a cada pacient, el risc depèn dels seus factors individuals (edat, obesitat, antecedents patològics com insuficiència cardíaca, neoplàsies, immobilització prolongada, etc.) i del risc associat a la seva malaltia o procediment quirúrgic. Estudis observacionals han mostrat que el risc absolut de TVP és del 10-20% en pacients mèdics, i del 40-80% en pacients sotmesos a cirurgia ortopèdica de maluc i genoll i en politraumatitzats.<sup>2</sup> Els resultats d'alguns estudis necroscòpics indiquen que, sense profilaxi, el TEP és la causa d'un 5-10% de la mortalitat hospitalària i d'un 15% de la mortalitat postoperatòria. L'aplicació de mesures profilàctiques disminueix la morbiditat associada a l'MTEV. Així, les dades mostren que la tromboprofilaxi farmacològica pot reduir la incidència d'MTEV en un 60-65%.<sup>3</sup>

Les heparines són els fàrmacs d'elecció en la profilaxi farmacològica de l'MTEV sempre que no hi hagi alt risc d'hemorràgia. Totes les heparines redueixen el risc de trombosi venosa i augmenten lleugerament

el risc de sagnada. Es disposa d'un elevat nombre de proves que avalen l'eficàcia i la seguretat de les heparines (HBPM i HNF) per via subcutània en la prevenió de l'MTEV, tant dels pacients quirúrgics com dels pacients mèdics amb factors de risc, i es consideren el tractament d'elecció segons les principals guies de practica clínica.<sup>2,4,5</sup>

### Profílaxi de la malaltia tromboembòlica venosa en pacients quirúrgics

Depenent de la presència dels factors de risc, la durada i el tipus de procediment quirúrgic, els pacients es classifiquen en les categories de baix risc d'MTEV, risc moderat, elevat o molt elevat. La incidència de trombosi venosa profunda (TVP) distal o proximal i de tromboembolisme pulmonar (TEP) varia des d'un 2%, 0,4% i 0,2%, respectivament, per als de baix risc, fins a un 40-80%, 10-20% i 4-10%, respectivament, per als de risc molt elevat. En general, la profilaxi per a l'MTEV es recomana tant per als pacients de risc moderat com per als de risc elevat o molt elevat.<sup>2</sup>

En nombrosos assaigs clínics i metanàlisis, la profilaxi amb HBPM per via subcutània s'ha associat a una reducció superior al 70% del risc de presentar una TVP asimptomàtica i simptomàtica en comparació de la no profilaxi en pacients sotmesos a cirurgia

general major. Per als pacients sotmesos a cirurgia ortopèdica també es disposa de múltiples assaigs clínics i metanàlisis que mostren que les HBPM redueixen el risc d'MTEV i que són com a mínim igual d'eficaces que les HNF o els antagonistes de la vitamina K (AVK). Totes les HBPM disposen d'estudis en aquesta indicació i totes la tenen aprovada, però les més avaluades han estat l'enoxaparina, dalteparina i nadroparina. Les dosis recomanades en general són més baixes per als pacients de risc moderat i més altes per als de risc elevat o molt elevat. Tot i que la intervenció quirúrgica comporta un risc d'MTEV, els resultats de diferents estudis i d'una metanàlisi han mostrat que no hi ha diferències d'eficàcia entre l'administració de la profilaxi abans o després de la cirurgia.<sup>2</sup> D'altra banda, atès que l'activació de la coagulació pot persistir més enllà de l'alta hospitalària i els resultats d'alguns estudis mostren que se'n poden beneficiar, es recomana prolongar la profilaxi amb HBPM fins a 35 dies després de la cirurgia ortopèdica de maluc (artroplàstia i fractura) i se suggereix per als pacients amb artroplàstia de genoll. També es recomana prolongar la profilaxi fins a 28 dies després de la intervenció en pacients seleccionats sotmesos a cirurgia general per càncer o en els que tenen antecedent d'MTEV. En la resta de pacients quirúrgics, es recomana mantenir la profilaxi mentre persisteixi el risc d'MTEV, que acostuma a ser de 7 a 10 dies o fins a la deambulació.<sup>2</sup>

### Profilaxi de l'MTEV en pacients mèdics

En general, es considera que els pacients mèdics o no quirúrgics presenten un risc de lleuger a moderat d'MTEV, amb un risc absolut de TVP d'un 10-20%.<sup>2</sup> Actualment, l'MTEV amb desenllaç mortal es presenta més sovint en els pacients mèdics que en els quirúrgics. Tanmateix, diversos estudis han mostrat una baixa aplicació de la trombotprofilaxi en pacients mèdics.<sup>6,7</sup> En diversos assaigs clínics, la profilaxi amb HNF, HBPM o altres antiacoagulants en pacients no quirúrgics s'ha associat a una reducció del risc de TVP d'un 70% en comparació de la no profilaxi o placebo. En una metanàlisi de 9 assaigs clínics i 20.000 pacients la profilaxi anticoagulant va reduir el risc de TEP mortal en un 68%, de TEP simptomàtic en un 58% i de TVP simptomàtica en un 53%.<sup>6</sup> No obstant això, els efectes beneficiosos absoluts de la profilaxi van ser escassos i no s'hi va observar reducció de la mortalitat.

En els pacients no quirúrgics, l'eficàcia de la trombotprofilaxi de les HBPM també s'ha comparat amb la de l'HNF, i en els 4 assaigs clínics i una metanàlisi disponibles no s'han descrit diferències d'eficàcia ni de risc de sagnada entre ambdues estratègies. En general, tant les HBPM com les HNF redueixen el risc d'MTEV en un 50%, en un ampli espectre de pacients mèdics. La trombotprofilaxi amb HBPM es recomana per als pacients mèdics ingressats per insuficiència cardíaca o malaltia respiratòria greu, o en els allitats amb altres factors de risc addicionals (càncer, malaltia inflammatòria intestinal, malalties agudes neurològiques o antecedent d'MTEV).<sup>2</sup> L'enoxaparina i la dalteparina, i en algun estudi la nadroparina, han estat les més avaluades. D'altra

banda, la durada de la trombotprofilaxi en no quirúrgics no està ben avaluada; en general, es recomana mentre persisteixi el risc o fins a la deambulació del pacient, que en general és de 7 a 10 dies.

### Tractament de l'MTEV amb TEP o sense

En el tractament inicial de la trombotosi venosa profunda (TVP) aguda es recomana administrar una HBPM per via subcutània, una o dues vegades al dia.<sup>8</sup> Els resultats de tres metanàlisis d'assaigs clínics comparatius entre una HBPM i una HNF per al tractament de l'MTEV mostren que, en comparació de l'HNF, les HBPM redueixen la mortalitat i tenen una eficàcia similar per prevenir les recurrències de l'MTEV i les complicacions hemorràgiques greus.<sup>9-11</sup> En la metanàlisi més recent, amb 22 estudis i un total de 8.867 pacients, es van observar menys complicacions trombotiques entre les persones tractades amb HBPM (3,6%) que entre les tractades amb HNF administrades per via subcutània o intravenosa (5,4%), menys hemorràgia greu, i menys mortalitat.<sup>11</sup> Les HBPM més avaluades van ser l'enoxaparina, la nadroparina, la dalteparina i la tinzaparina. En el tractament a llarg termini de la TVP en 12 assaigs clínics s'han comparat els AVK (INR de 2 a 3) amb diferents pautes d'una HBPM. En una metanàlisi de 7 estudis comparatius entre HBPM i ACO, amb 1.379 pacients, el tractament durant 3 mesos amb una HBPM es va associar a una tendència a menys recurrència d'MTEV i menys hemorràgia greu que el tractament amb un ACO.<sup>12</sup> Les diferents dosis diàries d'HBPM entre els estudis tenien poc efecte sobre l'eficàcia, però el risc d'hemorràgia greu augmentava amb la dosi. En pacients sense una causa desencadenant clara i TVP proximal o en cas d'un segon episodi de TVP es recomana tractament anticoagulant a llarg termini, mentre que en pacients amb un factor de risc transitori o una TVP distal sense causa desencadenant es recomana durant tres mesos.<sup>8</sup> Tot i que es poden utilitzar les HBPM, si no hi ha contraindicacions, efectes adversos o manca de compliment, s'acostuma a recomanar l'ús d'AVK, excepte en els pacients oncològics amb TVP en què l'ús d'HBPM es planteja durant almenys tres a sis mesos.

Per al tractament inicial del TEP agut, igual que en els pacients amb TVP, les HBPM s'han mostrat almenys tan eficaces i segures com l'HNF intravenosa, en estudis amb pacients amb TEP i/o TVP, o només pacients amb TEP. En una metanàlisi de 12 estudis en 1.951 pacients amb TEP simptomàtic submassiu, o TEP asimptomàtic, juntament amb TVP simptomàtic al final del tractament (5 a 14 dies), l'HBPM es va associar a una tendència a menys recurrència d'MTEV, menys hemorràgia greu i una mortalitat global similar a l'HNF intravenosa.<sup>13</sup> Les HBPM més avaluades van ser tinzaparina, enoxaparina, nadroparina i dalteparina. En dos grans estudis recents de pacients amb MTEV aguda (en un total de 1.478 pacients, dels quals 253 presentaven un TEP), no es van observar diferències en la recurrència d'MTEV i d'hemorràgia ni en la mortalitat per totes les causes, entre els pacients tractats amb

HNF subcutània i els tractats amb una HBPM (nadroparina o dalteparina). Per al tractament a llarg termini del TEP, les HBPM han estat poc avaluades. Els resultats combinats de dos estudis comparatius entre l'enoxaparina i un AVK en 100 pacients van mostrar una freqüència similar d'MTEV recurrent i d'hemorràgia greu amb els dos tractaments.<sup>8</sup> En pacients amb TEP i un factor de risc transitori es recomana tractament amb AVK durant tres mesos, en pacients amb un segon episodi i generalment també en aquells amb TEP sense una causa desencadenant clara i sense factors de risc de sagnar, es recomana l'AVK a llarg termini.<sup>8</sup>

### Tractament de la síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST

En els pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST (SCASEST) tractats amb àcid acetilsalicílic (AAS), el tractament amb dalteparina s'ha associat a una reducció del risc de mort i infart, i a un augment lleuger del risc d'hemorràgia comparat amb placebo.<sup>14</sup> Pel que fa a aquesta indicació, els efectes beneficiosos i els riscos del tractament amb HBPM (enoxaparina, dalteparina i nadroparina) s'han comparat amb els de l'HNF en diversos estudis efectuats en persones tractades amb AAS i, en general, han estat equivalents; de tota manera, l'estratègia invasiva amb intervenció coronària percutània (ICP) no es recomanava aleshores i la taxa de revascularització va ser baixa en aquests estudis.<sup>15-19</sup> L'enoxaparina afegida al tractament amb tirofiban, un antiagregant inhibidor del receptor de la glicoproteïna IIb/IIIa, en persones tractades amb AAS, també s'ha mostrat no inferior a la combinació d'HNF i tirofiban, en un estudi.<sup>20</sup> En canvi, en l'estudi més gran (10.027 pacients) en què s'ha comparat l'enoxaparina amb HNF en un context més actual d'una taxa més elevada de procediments invasius (ús ICP/revascularització, stents i tractament antiagregant amb AAS, clopidogrel i un inhibidor del receptor de la glicoproteïna IIb/IIIa), no es van observar diferències significatives ni en la mortalitat ni en l'infart de miocardi, als 30 dies, entre l'enoxaparina i l'HNF, però les hemorràgies més grans van ser més freqüents amb enoxaparina.<sup>21</sup> Tot i que les HBPM són una alternativa, diferents guies continuen recomanant com a antiagregant d'elecció per als pacients amb SCASEST, especialment si són sotmesos a una ICP urgent, l'HNF.<sup>22,23</sup> Les HBPM més avaluades i les úniques que tenen aquesta indicació aprovada són l'enoxaparina, la dalteparina i la nadroparina.

### Tractament de l'infart agut de miocardi en pacients amb elevació del segment ST

En els pacients amb infart agut de miocardi i elevació del segment ST (IAMAEST), l'enoxaparina

combinada amb tenecteplasa va reduir el risc de reinfart i isquèmia resistent al tractament, comparada amb HNF i tenecteplasa, en un estudi.<sup>24</sup> Tanmateix, en un altre estudi, l'administració prehospitalària de la mateixa dosi d'enoxaparina es va associar a un augment significatiu de la taxa d'hemorràgies intracranials en els pacients d'edat avançada.<sup>25</sup> En un tercer estudi, una dosi menor d'enoxaparina ajustada pel pes, sobretot en pacients de més de 75 anys i en els que presentaven un aclariment de creatinina inferior de 30 ml/min, es va associar a una reducció significativa del risc de mort i reinfart als 30 dies, comparat amb l'administració d'HNF ajustada per pes.<sup>26</sup> Tot i que les sagnades no cerebrals van ser significativament més freqüents amb l'enoxaparina, els efectes beneficiosos quant a la reducció de les morts i els reinfarts s'hi van observar amb independència del tractament fibrinolític administrat i l'edat dels pacients. L'HBPM més avaluada i recomanada per al tractament dels pacients amb IAMAEST als quals es fa reperfusió amb trombolítics és l'enoxaparina, que és l'única amb aquesta indicació aprovada a Espanya. En canvi, les HBPM s'han avaluat en un nombre molt reduït de pacients amb IAMAEST sotmesos a ICP primària i el seu ús en lloc de l'HNF o altres anticoagulants no es recomana en aquest context.<sup>27,28</sup>

### Toxicitat

En general, es considera que les HBPM s'associen a menys risc d'hemorràgia que l'HNF.<sup>29</sup> La taxa d'hemorràgies greus descrita amb les HBPM oscil·la entre 0,5 i 6,5% i no s'han descrit diferències entre elles. De tota manera, el risc d'hemorràgia s'incrementa amb la utilització de dosis altes, en pacients d'edat avançada, amb comorbiditat associada o insuficiència renal, entre d'altres.<sup>30</sup>

La trombopènia induïda per heparina (TIP) és una complicació immunològica greu que pot aparèixer en un 1-5% de les persones tractades amb HNF i en menys d'un 1% de les tractades amb HBPM, i pot aparèixer d'1 a 20 dies després de l'inici de l'administració. Les dades disponibles no permeten concloure si hi ha diferències en la freqüència de TIP entre les diferents HBPM.<sup>31</sup> A causa del risc d'hematomes epidurals quan s'apliquen tècniques anestèsiques regionals neuroaxials cal respectar un interval segur entre l'administració de l'HBPM i la inserció del catèter i viceversa.

### Indicacions i dosis aprovades

Les indicacions estan recollides a la taula 1. En general, les cinc heparines tenen les mateixes indicacions aprovades, excepte:

- el tractament de l'angina inestable i l'IAM sense ona Q, que només la tenen aprovada l'enoxaparina, la dalteparina i la nadroparina;
- l'IAM amb elevació del segment ST, que només la té l'enoxaparina, i
- la prevenció secundària de l'MTEV en pacients

**Taula 2. Dosis recomanades d'HBPM en la profilaxi de la malaltia tromboembòlica venosa**

	Profilaxi MTEV en pacients quirúrgics		Profilaxi MTEV en pacients no quirúrgics		Profilaxi en circulació extracorpòria
	Risc moderat	Risc elevat	Risc moderat	Risc elevat	
<b>Bemiparina</b>	2.500 UI SC/24 h (2 h abans o 6 després IQ) (7-10 dies)	3.500 UI SC/24 h (2 h abans o 6 després IQ) <sup>1</sup>	2.500 UI SC/24 h (7-10 dies)	3.500 UI SC/24 h (7-10 dies)	3.500 UI en circuit (> 60 kg) 2.500 UI en circuit (< 60 kg)
<b>Dalteparina</b>	2.500 UI SC/24 h (2-4 h abans IQ, durada 7-10 dies)	2.500 UI SC (2-4 h abans i 12 h després IQ) després 5.000 UI/24 h <sup>1</sup>	2.500 UI SC/24 h (7-10 dies)	5.000 UI SC/24 h (7-10 dies)	5.000 UI bol IV (si sessió < 4 h) 30-40 UI/kg bol seguit 10-15 UI/kg/h IV (si sessió > 4 h)
<b>Enoxaparina</b>	20 mg SC/24 h (2 h abans IQ, durada 7-10 dies)	40 mg SC/24 h (12 h abans IQ) <sup>1</sup>	20 mg SC/24 h (7-10 dies)	40 mg SC/24 h (7-10 dies)	0,6-1 mg/kg en circuit de diàlisi en començar la sessió
<b>Nadroparina</b>	2.850 UI SC/24 h (2-4 h abans IQ, durada 7-10 dies)	2.850 UI SC (3 primers dies seguits 3.800 UI/24 h (< 70 kg) (12 h abans i 12 h després IQ) <sup>1</sup> 3.800 UI SC (3 primers dies seguits 5.700 UI/24 h (> 70 kg) (12 h abans i 12 h després IQ) <sup>1</sup>	2.850 UI SC/24 h (7-10 dies)	3.800 UI SC/24 h (50-70 kg) 5.700 UI SC/24 h (> 70 kg) (7-10 dies)	< 50 kg : 2.850 UI en circuit 50-69 kg : 3.800 UI en circuit ≥ 70 kg : 5.700 UI en circuit en començar la sessió
<b>Tinzaparina</b>	3.500 UI SC/24 h (2 h abans IQ, durada 7-10 dies)	4.500 UI SC/24 h (60-90 kg) 50 UI/kg SC/24 h (si > 90 kg o < 60 kg) (12 h abans IQ) <sup>1</sup>	3.500 UI SC/24 h (durada a criteri mèdic)	4.500 UI SC/24 h (durada a criteri mèdic)	4.500 UI en circuit en començar la sessió (augmentar en intervals de 500 UI si efecte insuficient)

<sup>1</sup> Durada de la profilaxi, vegeu el text.

SC: subcutània, IQ: intervenció quirúrgica, IV: intravenosa

**Taula 3. Dosis recomanades d'HBPM en el tractament de la malaltia tromboembòlica venosa i l'angina**

	Tractament		
	TVP	Angina i IAM sense ona Q	IAM amb elevació del segment ST
<b>Bemiparina</b>	115 UI/kg SC/24 h (7±2 dies) <sup>2</sup> 5.000 UI/24 h (< 50 kg) 7.500 UI/24 h (50-70 kg) 10.000 UI/24 h (> 70 kg)		
<b>Prevenió secundària de la recurrència de TEV en pacients amb TVP i factors de risc transitori:</b> 3500 UI SC/24 h (màx. 3 mesos)			
<b>Dalteparina</b>	200 UI/kg SC/24 h o 100 UI/kg SC/12 h (Dmàx. diària: 18.000 UI) (almenys 5 dies) <sup>2</sup>	120 UI/kg SC/12 h (Dmàx. 10.000 UI/12 h) (6-8 dies)	
<b>Prevenió secundària de l'MTEV en pacients oncològics amb TVP i/o TEP:</b> 200 UI/kg SC/24 h (1 mes) 150 UI/kg SC/24 h (2-6 mesos) (Dmàx diària: 18.000 UI)			
<b>Enoxaparina</b>	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h SC (10 dies) <sup>2</sup>	1 mg/kg/12 h SC (màx. 8 dies)	bol 30 mg IV més 1 mg/kg/12 h SC (màx. 8 dies) <sup>3</sup>
<b>Nadroparina</b>	85,5 UI/kg SC/12 h o 171 UI/kg SC/24 h (10 dies) <sup>2</sup> 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) seguit?? mateixa dosi SC/12 h (Dmàx: 1 ml/12 h) (6 dies)	
<b>Tinzaparina</b>	175 UI/kg SC/24 h (almenys 6 dies) <sup>2</sup>		

<sup>2</sup> De 3 a 5 dies després s'inicia tractament amb fàrmacs antivitamina K, com a mínim durant 3 mesos (vegeu el text).

<sup>3</sup> Dosi màxima, 100 mg per a les 2 primeres dosis, després 1 mg/kg.

**Taula 4. Dosificació segons la funció renal**

	Profilaxi		Tractament	
	Cl Cr < 30 ml/min	Cl Cr 30-50 ml/min	Cl Cr < 30 ml/min	Cl Cr 30-50 ml/min
<b>bemiparina</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>dalteparina</b>	n.d.	n.d.	control anti-Xa	control anti-Xa
<b>enoxaparina</b>	20 mg cada 24 h	Sense canvis	1 mg/kg al dia	Sense canvis
<b>nadroparina</b>	Cal reduir 25-33% la dosi	Cal reduir 25-33% la dosi	contraindicat	Cal reduir 25-33% la dosi
<b>tinzaparina</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.= no disponible

oncològics. En aquest cas, l'única HBPM que té la indicació aprovada és la dalteparina.

Les dosis varien segons la indicació, i les dosis i pautes aprovades per a les diferents HBPM en la tromboprofilaxi de l'MTEV es recullen a la taula 2. Atès que totes les HBPM s'eliminen en gran part inalterades per via renal, cal ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal greu (aclarament de creatinina inferior a 30 ml/min). L'enoxaparina té estudis cinètics que permeten fer recomanacions concretes sobre dosificació en poblacions especials (insuficiència renal, obesitat i edat avançada). A la taula 3 es recull la informació disponible de dosificació a les fitxes tècniques en cas d'insuficiència renal.

## Bibliografia

1. 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.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8a edició). *Chest.* 2008;133:381-453.
3. 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.
4. 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>
5. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2008;133(suppl):454-545.
9. 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.
10. 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.
11. 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). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 núm. 2. Oxford: Update Software Ltd.
12. 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.
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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with others prognostic markers. *Eur Heart J.* 1998;19 suppl N:N51-8.
18. Antman EM, 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.
19. 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.
20. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Vergeht FW, Ardissimo 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.
21. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, 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.
22. 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.
23. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissimo 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.
24. 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 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605-13.
25. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger 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.
26. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalán R, Gurfinkel EP, Juárez U, 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.
27. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington RA. Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Chest.* 2008;133:708s-75s.
28. 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.
29. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. *Chest.* 2008;133(suppl):257-98.
30. Anònim. Hemorràgies per heparines de baix pes molecular. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2005;3:14-5.
31. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf.* 2005;28:333-49.

Data de redacció: **Novembre 2009**

En el proper número: **Recomanacions de l'ús de medicaments durant la lactància**

**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<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madríguez, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, 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 reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via 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>