

## TERAPÉUTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

### La enfermedad tromboembólica en Atención Primaria. Utilización de heparinas de bajo peso molecular

J. Polo García<sup>a</sup>, J. C. Martí Canales<sup>b</sup>, L. Gil Correa<sup>c</sup>, F. Suárez González<sup>c</sup> y A. Barquilloa García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Médico de Familia. Cáceres.

<sup>b</sup>Coordinador Nacional Grupo Ictus de SEMERGEN.

<sup>c</sup>Médico de Familia. Badajoz.

**INTRODUCCIÓN.** La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), es una causa importante de morbimortalidad en la población general y una de las principales enfermedades cardiovasculares, después de la cardiopatía isquémica y el ictus. Estudios poblacionales han registrado una incidencia anual elevada. Los pacientes con patología quirúrgica reciben tromboprolifaxis, pero no se realiza habitualmente en los enfermos con patología médica.

**ASPECTOS RELEVANTES.** Diferentes estudios han demostrado que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son tan eficaces como las heparinas no fraccionadas (HNF) en el tratamiento de la TVP. Entre los efectos adversos, el más importante es la hemorragia, por lo que es necesario llevar a cabo una valoración de los factores de riesgo hemorrágico y ajustar la dosis en esos pacientes; pueden ser utilizadas con seguridad y con eficacia como anticoagulante alternativo en pacientes que han experimentado complicaciones de sangrado producidos con otros anticoagulantes. El incumplimiento terapéutico por rechazo al pinchazo puede reducirse. Se han descrito diferentes reacciones cutáneas, la más frecuente es el hematoma en el punto de inyección, que puede considerarse como una reacción dentro de la normalidad y no requiere la suspensión del tratamiento.

**CONCLUSIONES:** a) La ETV es un problema de salud de gran magnitud y elevada prevalencia. b) Las HBPM han demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro de la ETV, incluyendo a los pacientes con antecedentes de episodios hemorrágicos. c) El incumplimiento terapéutico por rechazo al

pinchazo, por poca tolerabilidad en el lugar de la inyección, puede ser minimizado con educación al paciente y seleccionando el tipo y la presentación de la HBPM más adecuado.

*Palabras clave:* enfermedad tromboembólica venosa (ETV), tromboprolifaxis, heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), complicaciones.

**INTRODUCTION.** The venous thromboembolism (VTE) includes deep vein thrombosis (DVT) and acute pulmonary embolism (PE), is important cause of morbidity and mortality rate in the general population and it one of the main cardiovascular diseases, after the isquémica cardiopathy and ictus. Population studies have registered an elevated annual incidence. The patients with surgical pathology receive prevention of venous thromboembolism, but it is not made habitually in them ill with medical pathology.

**EXCELLENT ASPECTS.** Different studies have demonstrated that the low molecular weight heparins (LMWH) are as effective as the unfractionated heparin (UFH) in the treatment of the DTV. Among the adverse effects the most important is the hemorrhagic, being necessary a valuation of the hemorrhagic risks factors, having to fit the dose in those patients; it can be used surely and with effectiveness like alternative anticoagulant in patients who have experienced complications of bled that they have been produced by other anticoagulants. The therapeutic breach by rejection to the prick can be reduced. Different cutaneous reactions have been described, the most frequent is the haematoma in the injection point, it can be considered as a reaction within normality and it does not require the suspension of the treatment.

**CONCLUSIONS.** a) The VTE is a health problem of great magnitude and high prevalence. b) The LMWH have de-

Correspondencia: J. Polo García.

Fernando Bravo n.º 1.

10004 Cáceres.

Correo electrónico: jpolog@semergen.es

Recibido el 05-03-07; aceptado para su publicación el 12-03-07.

monstrated to be effective and safe treatment of the VTE, including the patients with antecedents of hemorrhagic episodes. c) The therapeutic breach by rejection to prick, by few tolerate in the place of the injection, can be minimized by education to the patient and selecting the most suitable type and the presentation of the LMWH.

*Key words:* the venous thromboembolism (VTE), prevention of venous thromboembolism, unfractionated heparin (UFH), low-molecular-weight heparins (LMWH), complications.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), y representa una causa importante de morbimortalidad en la población general. La ETV es considerada una de las principales enfermedades cardiovascular, después de la cardiopatía isquémica y el ictus.

Estudios poblacionales han registrado una incidencia anual de TVP y de TEP de 50 y 70 casos por 100.000 personas, respectivamente. La mayoría de las veces, la enfermedad tromboembólica cursa de forma asintomática y son las TVP proximales (venas por encima de la rodilla) las que evolucionan a TEP. La frecuencia real parece ser mayor, calculándose que en una población de 1,7 por 10<sup>6</sup> habitantes son esperables 10.000 TVP asintomáticas, 800 TVP confirmadas con técnicas diagnósticas y 1.120 TEP por año<sup>1</sup>.

Desde hace años, los pacientes con patología quirúrgica reciben trombopprofilaxis de forma protocolizada, pero en el enfermo con patología médica no se lleva a cabo de forma habitual<sup>2</sup>.

Frecuentemente se diagnostica ETV en pacientes que padecen defectos genéticos; son las llamadas trombofilias hereditarias, que incluyen los defectos congénitos de anti-trombina III, proteína C y proteína S, así como la resis-

tencia a la proteína C activada (APC-r), la presencia de anti-coagulante lúpico y la hipofibrinólisis. La resistencia a la proteína C activada es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria. Se encuentra en un 3-7% de la población general y en un 20-50% de los pacientes con trombosis venosa<sup>3</sup>.

Actualmente disponemos de medidas farmacológicas eficaces para prevenir y tratar la ETV<sup>4</sup>. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) constituyen un grupo de fármacos que, en los últimos años, han demostrado gran efectividad y seguridad en el tratamiento de esta enfermedad, y cuyo uso se ha extendido en el ámbito hospitalario y en la Atención Primaria de Salud (APS) (tabla 1).

Las HBPM se caracterizan por poseer un peso molecular de aproximadamente un tercio del correspondiente a la heparina no fraccionada (HNF), lo que les permite una menor unión inespecífica a proteínas plasmáticas (que implica una relación dosis-respuesta más predecible), una actividad anti-Xa/anti-IIa entre 2 y 8 (mayor del valor 1 de la HNF, que podría condicionar una menor tasa de hemorragias), una semivida más prolongada y una mayor biodisponibilidad<sup>5</sup> (tabla 2).

Disponemos de varias HBPM, con diferentes dosificaciones y bioequivalencias; asimismo, son varias las complicaciones y problemas descritos por su utilización, por lo que debemos ser cautos en la extrapolación y generalización de los resultados obtenidos con una HBPM a las restantes (tabla 3).

## ASPECTOS RELEVANTES

Diferentes estudios publicados han demostrado que las HBPM son tan eficaces como las HNF en el tratamiento inicial de la TVP<sup>6</sup>.

El efecto adverso más importante de la heparina es la hemorragia. En un estudio realizado por Vallano Ferraz et al<sup>7</sup> se revisaron las hemorragias producidas en los pacientes diagnosticados de hemorragias por HBPM, observándose que la mayoría de los pacientes tenían diversos factores de riesgo hemorrágico, por lo que se determinó que es

**Tabla 1. Prevención de la tromboembolia pulmonar**

Trastorno o problema	Estrategia profiláctica
Cirugía general de alto riesgo	Mini HNF+GCS o HBPM+GCS o fondaparinux (un pentasacárido) a la dosis de 2,5 mg por vía subcutánea, una sola vez al día
Cirugía torácica	Mini HNF+IPC (compresión neumática intermitente)
Cirugía por cáncer, incluso ginecológico	HBPM, considerar un mes de profilaxis
Restitución total de la cadera, restitución total de la rodilla, cirugía por fractura de la cadera	Fondaparinux (un pentasacárido) a la dosis de 2,5 mg por vía subcutánea; HBPM, una sola vez al día o (salvo en la restitución total de la rodilla) warfarina (INR buscado de 2,5)
Neurocirugía	GCS+IPC
Neurocirugía por tumor cerebral	Mini HNF o HBPM+IPC+ecografía venosa antes del alta
Cirugía por problemas ginecológicos benignos	Mini HNF+GCS
Pacientes con enfermedades médicas	Mini-HNF o HBPM
Anticoagulación contraindicada	GCS+IPC
Viajes aéreos prolongados	Considerar la HBPM para los pacientes de muy alto riesgo

Mini HNF: heparina no fraccionada en minidosis, 5.000 U por vía subcutánea, dos (menos eficaz) o tres veces al día (más eficaz).

GCS: medias de compresión graduada (*graduated compression stockings*), por lo general de 10 a 18 mmHg.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; IPC: compresión neumática intermitente.

**Tabla 2. Características más importantes de las heparinas de bajo peso molecular**

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
Actividad anti-Xa/anti-IIa	8	2,7	3,8	3,6	1,9
Dosis terapéuticas (UI/kg)	115/día	100/12 horas	100/12 horas	85,5/12 horas	175/día
Dosis terapéuticas					
< 50 kg	5.000	5.000	4.000	4.100	10.000
50-60 kg	7.500	5.000-7.500	5.000	5.100	10.000
60-70 kg	7.500	5.000-7.500	6.000	6.150	10.000
70-80 kg	10.000	7.500	7.000	7.200	14.000
80-90 kg	10.000	7.500	8.000	8.200	14.000
> 90 kg	10.000	7.500	9.000	9.000	14.000
Presentación comercial (UI/0,1 ml)	2.500	2.500	1.000	1.000	2.000
Nombre comercial	Hibor®	Fragmin®	Clexane® Decipar®	Fraxiparina®	Innohep®

**Tabla 3. Dosis de las distintas heparinas de bajo peso molecular**

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
Riesgo moderado	2.500 UI/24 h	2.500 UI/24 h	20 mg/24 h	3.000 UI/24 h	2.500 UI/24 h
Riesgo alto	3.500 UI/24 h	5.000 UI/24 h	40 mg/24 h	4.000 UI/24 h 6.000 UI/24 h	3.500 UI/24 h 4.500 UI/24 h

necesaria una valoración cuidadosa de dichos factores en los pacientes cuando se utilizan HBPM, en especial en los tratamientos ambulatorios. Se debería ajustar la dosis de las HBPM en los pacientes con factores de riesgo hemorrágico. En otro estudio, Harenberg et al<sup>8</sup> administraron terapia con HBPM a pacientes que tenían antecedentes de hemorragias severas y de otros efectos secundarios tratados con anticoagulantes orales convencionales utilizados para la profilaxis del tromboembolismo. La efectividad del tratamiento fue evidente, al no presentarse ninguna embolia fatal en los pacientes incluidos en el estudio. Los autores concluyen diciendo que las HBPM pueden ser utilizadas, con seguridad y con eficacia, como anticoagulante alternativo en los pacientes que habían experimentado complicaciones de sangrado producidos con los anticoagulantes orales o la heparina convencional.

Para minimizar el riesgo hemorrágico a los pacientes que inician tratamiento con HBPM podría realizarse una analítica antes de comenzar el tratamiento y otra a los 15 días del inicio para descartar trombopenia y problemas de coagulación (factor X activado).

Otro aspecto a tener en cuenta es el posible riesgo de aparición de un hematoma a nivel del punto de punción para la aplicación de anestesia regional, como consecuencia de la administración preoperatoria de una dosis profiláctica de HBPM. Este tipo de complicación es muy poco frecuente, independientemente de su causa, y afecta a 0,5 de cada 100.000 anestesiadas subaracnoideas y 0,7 de cada 100.000 epidurales. Parece claro que la utilización de fármacos anticoagulantes a dosis terapéuticas representa un factor de riesgo no despreciable, que contraindicaría su uso en esta situación. No ocurre así con las HBPM a dosis profilácticas<sup>9</sup>.

Un problema importante, cada día más frecuente en los pacientes tratados en APS, es el incumplimiento terapéuti-

co, agravado en los que reciben medicación por vía parenteral por el rechazo al pinchazo. Colwell et al<sup>10</sup> realizaron un estudio observacional para evaluar la eficacia de un programa de educación a pacientes, sobre autoadministración de la HBPM. Los resultados demostraron que esta última puede optimizar los resultados clínicos en los pacientes. Además, muchos de estos casos de incumplimiento son debidos al grosor y tamaño de la aguja, problema conocido desde hace años en los equipos de APS, sobre todo por el gran número de pacientes diabéticos tratados con insulina que se atienden en este ámbito. Por ello, es recomendable escoger una jeringuilla adecuada al volumen de sustancia que hay que inyectar, y que esté dotada con una aguja para inyectar la medicación subcutáneamente, con una longitud de entre 16 y 22 mm, un calibre de 24-27 G y bisel medio. La aguja debe colocarse formando un ángulo de 45 grados con la piel y el bisel debe mirar hacia arriba<sup>11</sup>.

Otro aspecto que puede afectar al cumplimiento terapéutico son los efectos adversos en el momento de la administración, como las reacciones cutáneas. Se han descrito distintos tipos de reacciones cutáneas con las diferentes HBPM. En un metaanálisis realizado por Rodríguez Vázquez et al<sup>12</sup> repasando las distintas lesiones dermatológicas producidas, concluyen que las lesiones más comunes son la necrosis cutánea y las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, y la HBPM más veces implicada en ellas fue enoxaparina. Estos autores también reflejan que la lesión cutánea más frecuente es el hematoma en el punto de inyección, que puede ser considerado como una reacción dentro de la normalidad y no requiere la suspensión del tratamiento. Para evitar en lo máximo posible este problema es importante que no se purgue la jeringa precargada, ya que se puede introducir el fármaco en el canal del pinchazo y favorecer la aparición de hematoma. Hay que aconsejar la

supresión del proceso de aspirado, ya que podría producir desgarros en el tejido subcutáneo, así como la rotura de vasos pequeños. No se debe frotar ni dar masaje después de la inyección. En pacientes obesos es preferible no formar pliegue, mientras que en pacientes no obesos es preferible formarlos y así conseguir la aparición de un menor número de hematomas en la zona de punción tras la administración de una inyección subcutánea de HBPM<sup>13</sup>.

Actualmente, dentro de las distintas HBPM, nadroparina es una de las que posee la jeringuilla más idónea, así como la que provoca menos dolor y menos hematoma en el punto de inyección<sup>14,15</sup>.

## CONCLUSIÓN

1) La ETV es un problema de salud de gran magnitud y elevada prevalencia. En los equipos de Atención Primaria, médicos y enfermeros deben estar formados para realizar un diagnóstico de sospecha.

2) Sin olvidar las medidas higiénico-dietéticas como medidas preventivas, las HBPM deben ser utilizadas como primera medida de prevención y terapéutica en la ETV. Dichas heparinas han demostrado ser un tratamiento eficaz en el tratamiento de la ETV, equivalente en eficacia a las HNF.

3) Las HBPM han demostrado ser seguras en el tratamiento de pacientes aun con antecedentes de episodios hemorrágicos.

4) El incumplimiento terapéutico por rechazo al pinchazo, o por poca tolerabilidad en el lugar de la inyección, puede ser minimizado con educación del paciente, y seleccionando el tipo y la presentación de la HBPM más adecuados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Ortiz del Río C, Medrano Ortega FJ, Romero Alonso A, Villar Conde E, Calderón Sandubete E, Martín León I, et al. Guía PRETEMED 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. SADEMI, Córdoba: SADEMI; 2003.
- Campos Rivas R, Jarne Betrán V, Arteaga Mazuelas M, Fanlo Mateo P, Muniesa Zaragoza M, Ateka Barrutia O, et al. ¿Se realiza suficiente profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios? *Rev Clin Esp*. 2005;205 Supl 2:225-6.
- Tusell Puigbert JM, Aulesa Martínez C, Aguirre Canyadell M, Nicolau Fusté I, Valentín Valentín P, Ortega Aramburu JJ. Trombofilia y enfermedad de Perthes. *An Esp Ped*. 2000;53(1):12-6.
- Monreal Bosch M. Indicaciones actuales del tratamiento con heparinas. *Rev Clin Esp*. 2006;206:98-9.
- Trujillo Santos J. Tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. *Protocolos Enfermedad Tromboembólica Venosa*. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management; 2004.
- Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1995;155:601-7.
- Vallano Ferraz A, Pedrós Cholvi C, Montané Esteva E, Bejarano Romero F, López Andrés A, Cereza García G, et al. Hemorragias en pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular. *Rev Clin Esp*. 2002;202(11):583-7.
- Harenberg J, Leber G, Dempfle CE, Heene DL, Zimmermann R, Kubler W. Long term anticoagulation with low molecular weight heparin in outpatients with side effects on oral anticoagulants. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1989;31(5):363-9.
- Martínez Brotons F. Profilaxis antitrombótica en cirugía ¿Antes? ¿Después? Implicaciones de la anestesia local. *Haematologica* (ed. esp.). 2002;87 Supl. 1.
- Colwell CW Jr, Pulido P, Hardwick ME, Morris BA. Patient compliance with outpatient prophylaxis: an observational study. *Orthopedics*. 2005;28(2):143-7.
- Costa Ribas C. Técnicas en Atención Primaria. Administración parenteral de medicamentos: la vía subcutánea. Guías clínicas. Fistera. Atención primaria en la red. (En línea). (Fecha de acceso 10 de febrero de 2007). Disponible en: <http://www.fisterra.com>
- Rodríguez Vázquez M, García Arpa M, Vera Iglesias E, Romero Aguilera G, Cortina de la Calle P. Reacciones cutáneas a heparinas de bajo peso molecular. *Med Cut Iber Lat Am*. 2004;32(4):177-83.
- Aguilera Manrique G, Granados Gámez G, Belmonte García MT, Muñoz Paris MJ, Aguilera Manrique F, García Cáceres ER. Administración de heparinas de bajo peso molecular y aparición de hematoma. *Enfermería Clínica*. 2002;12:89-93.
- Billon N, Gloaguen F, Funck-Brentano C, Jaillon P. Clinical evaluation of pain during subcutaneous injections of low molecular weight heparins in healthy volunteers. *Br J Surg*. 1994;37:395-7.
- Albanese C, Bellani M, Longatti S, et al. Comparison of the local tolerability of two subcutaneous low molecular weight heparins: CY 216 and enoxaparina. *Curr Ther Res*. 1992;51(3):469-75.