

## Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la trombosis venosa profunda

Artículo de revisión

### Low molecular weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis

Review article

Paloma de Marino Gómez-Sandoval - Fernando Díez Gutiérrez(\*) - Luis Alberto Carpintero Mediavilla -  
Antonio M.<sup>a</sup> Mateo Gutiérrez - Santiago Carrera Díaz - Lourdes del Río Solá - Carlos Vaquero Puerta

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular  
(Jefe de Servicio: Dr. Carlos Vaquero Puerta)  
(\*) Servicio de Medicina Intensiva  
Hospital Universitario. Valladolid (España)

#### SUMMARY

*An intravenous course of unfractionated heparin adjusted on the basis of the activated partial thromboplastin time, for at least 5 days, is the standard treatment for patients with deep vein thrombosis. Admission to the hospital has been deemed necessary for these type of patients. Oral anticoagulant therapy can be started simultaneously and should be continued for at least 3 months; this treatment requires frequent laboratory monitoring of the prothrombin time. The advent of preparations of low-molecular-weight heparin offers great advantages: the possibility of subcutaneous administration only once or twice daily without laboratory monitoring and also, the possibility of out treatments. These advantages are changing the classic treatments of this pathology.*

*The following article tries to analyse how these preparations arise and also how its pharmacokinetics make them an important therapeutic alternative and even an elective treatment of deep-vein-thrombosis in the majority of our hospitals. There is also a revision of the solutions offered to the different remaining questions that are still object of clinical research.*

**Key Words:** low-molecular-weight heparin, unfractionated heparin, deepvein-thrombosis.

#### Introducción

Desde los años 40, se ha utilizado la heparina sistemáticamente para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, en un principio en forma de inyecciones intermitentes y, posteriormente, como infusión continua, con el objeto de evitar la extensión y emboli-

#### RESUMEN

El tratamiento clásico de la trombosis venosa profunda consiste en una pauta intravenosa de heparina no fraccionada, ajustada al tiempo de tromboplastina parcial activada, durante un período mínimo de 5 días, precisando para ello un ingreso hospitalario. Simultáneamente se comienza la pauta de anticoagulación oral, que se prolonga durante un período mínimo de 3 meses, bajo monitorización periódica del tiempo de protrombina. Actualmente, la comercialización de las heparinas de bajo peso molecular ofrece una serie de ventajas: administración subcutánea en una o dos dosis diarias, sin necesidad de monitorización de laboratorio y posibilidad de tratamientos ambulatorios, las cuales están cambiando los estándares terapéuticos de esta patología.

El presente artículo pretende analizar cómo surgen estos preparados y cómo sus propiedades farmacocinéticas los convierten en una importante alternativa terapéutica, cuando no en un tratamiento de elección de las trombosis venosas profundas, en la mayoría de nuestros Centros hospitalarios. Se revisan asimismo las soluciones ofrecidas a los diversos problemas que aún quedan por resolver, y que siguen siendo objeto de investigación clínica.

**Palabras clave:** Heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, trombosis venosa profunda.

zación de los trombos venosos. Esta medicación se ha administrado siempre de forma empírica y basada únicamente en estudios experimentales, puesto que hasta el año 1992 no se ha demostrado, mediante ensayos clínicos controlados, que el tratamiento del tromboembolismo venoso requería una dosis inicial de heparinización total (1).

Los resultados de esta terapéutica fueron espectaculares, permitiendo reducir la recurrencia tromboembólica de un 50% a un 5%. Sin embargo, el riesgo de hemorragias causadas por este tratamiento, alrededor de un 10%, impulsó las investigaciones con vistas a mejorar la relación beneficio/riesgo del fármaco, de tal manera que en la década de los 80 se desarrollan preparados nuevos: las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), obtenidas a partir de fracciones de la heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF).

Estas heparinas fraccionadas se obtienen mediante diferentes procesos de despolimerización, química o enzimática, que dan lugar a compuestos con un tamaño de aproximadamente un tercio de la molécula original y un peso molecular medio de 4.500 a 5.000 Daltons, hallándose el peso molecular de las heparinas estándar entre 15.000 y 18.000 Daltons. Esta característica será responsable de sus propiedades farmacocinéticas, pues conservando la actividad anticoagulante tienen mayor biodisponibilidad y una duración más prolongada del efecto.

El mecanismo de acción de la heparina consiste en su unión a la antitrombina III (AT-III), inhibiendo fundamentalmente la trombina (factor IIa) y el factor X activado (factor Xa). Para inactivar la trombina es necesario un pentasacárido selectivo o

«zona activa» de conjugación que permita la formación de un complejo ternario (heparina/AT-III/trombina). Esta secuencia concreta está incluida en cadenas largas de heparina de, al menos, 18 sacáridos, que existen en las HNF (2). Sin embargo, las HBPM, por tener más cadenas de menor longitud, forman un complejo binario (heparina/AT-III), por lo que tienen una acción inhibitoria dos o tres veces mayor contra el factor Xa que contra la trombina. De esta manera, el ratio antifactor Xa/anti IIa pasa de ser 1:1 en la heparina estándar a 2:1 o 4:1 en las HBPM. El resultado es una buena eficacia antitrombótica, con un efecto anticoagulante global disminuido y, por tanto, menor probabilidad de hemorragia (Fig. 1).

Por otro lado, el bajo peso molecular disminuye su afinidad por las proteínas, tanto plasmáticas como de la matriz vascular, por las células endoteliales, los macrófagos y, sobre todo, por las plaquetas. De esta manera, su biodisponibilidad es del 100%, frente a un

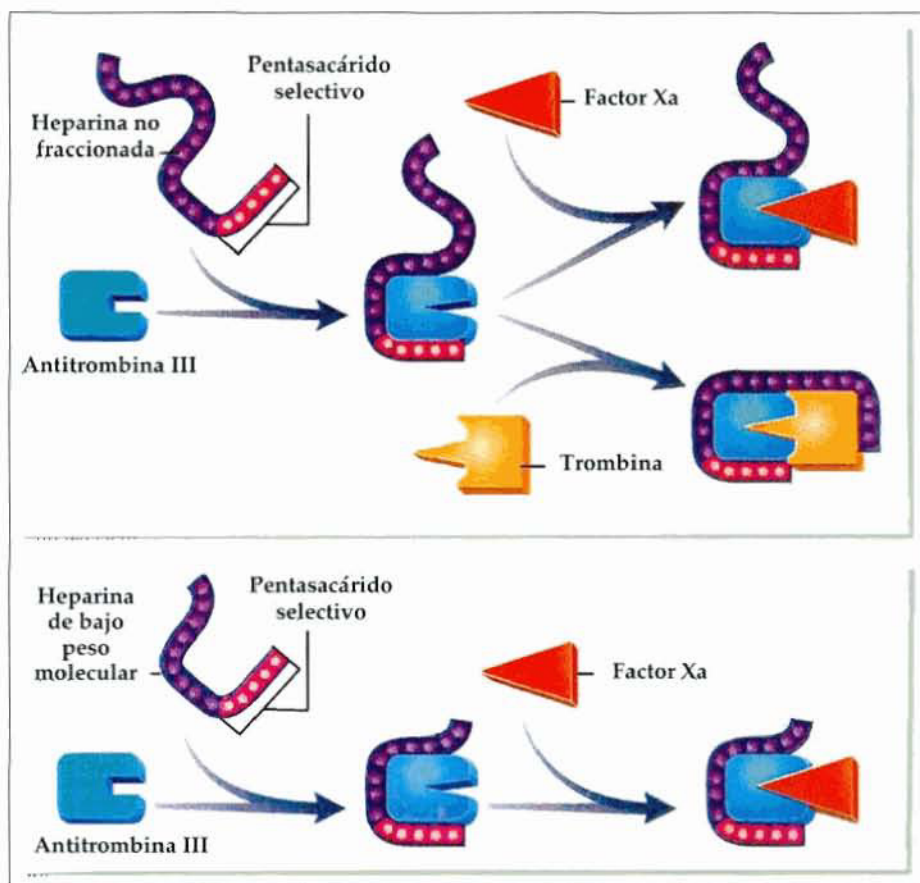


Fig. 1: Mecanismo de acción de las heparinas.

25% en HNF; la vida media plasmática es más prolongada, el doble que las HNF; la respuesta anticoagulante es más predecible a dosis fijas, no necesitando monitorización de laboratorio; presenta menor número de efectos secundarios asociados a las plaquetas, es decir, menos complicaciones hemorrágicas o trombocitopenias inducidas por heparina; su eliminación se realiza fundamentalmente a nivel del riñón, por lo que su aclaramiento es independiente de la dosis; y posiblemente presente una cierta actividad trombolítica indirecta, aún en estudio (3).

Por todas estas propiedades farmacocinéticas (Tabla I), las heparinas fraccionadas podrían ofrecer una serie de teóricas ventajas clínicas sobre las heparinas estándar, como son:

1. La utilización de la vía subcutánea.
2. Dosis fijas según el peso del enfermo, en 1 o 2 inyecciones diarias.
3. No necesita monitorización de laboratorio.
4. Posibilidad de tratamiento ambulatorio.

Estas evidentes ventajas, unidas a una mayor seguridad y menor incidencia de hemorragias, fueron demostradas inicialmente en animales de experimentación. Pero el objetivo de todas las investigaciones es la utilización clínica de las HBPM, a varios niveles: en primer lugar, para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en enfermos de riesgo; en segundo término, en el tratamiento de la fase aguda de la trombosis venosa profunda, tema que nos ocupa, incluyendo la profilaxis secundaria, a largo plazo, de las recurrencias tromboembólicas; y, por último, en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar establecido. De esta manera, los estudios clínicos pretenden demostrar los benefi-

cios de estos modernos preparados sobre el tratamiento clásico con heparinas no fraccionadas vía endovenosa o, en su caso, sobre los anticoagulantes orales para determinados grupos de pacientes.

Aunque las diferentes HBPM son fármacos heterogéneos, que difieren entre sí en el método de despolimerización, en el peso molecular obtenido y en el ratio anti Xa/anti IIa, guardan similitud entre sí en cuanto a sus propiedades farmacológicas, con respecto a las heparinas no fraccionadas, es decir, son fármacos diferentes, aunque terapéuticamente equivalentes. En el mercado español contamos actualmente con 3 preparados: enoxaparina, nadroparina y dalteparina (Tabla II).

### ¿Son las HBPM una alternativa terapéutica o un tratamiento de elección?

Aunque el descubrimiento de las HBPM se remonta a la década de los 70, los primeros ensayos clínicos no se realizaron hasta los años 80. En un principio, la mayor parte de la experiencia clínica con las HBPM se consiguió en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes de alto riesgo. Los resultados de estos estudios aleatorizados dejan patente la eficacia y seguridad de las HBPM para esta aplicación, pendiente únicamente de ciertos ajustes en cuanto a las dosis más apropiadas (4).

Sin embargo, quedaba por demostrar si estas heparinas prevenían o no la extensión y la embolización del trombo venoso ya existente, es decir, faltaba comparar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida con respecto a la heparina estándar. Las propiedades farmacológicas, an-

HNF	HBPM
<ul style="list-style-type: none"><li>* Vida media corta</li><li>* Biodisponibilidad subcutánea 25%</li><li>* Mayor actividad anticoagulante</li><li>* Alta interacción con las plaquetas</li><li>* Respuesta anticoagulante poco predecible</li><li>* Cinética de eliminación compleja</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>* Vida media prolongada</li><li>* Biodisponibilidad subcutánea 100%</li><li>* Mayor actividad antitrombótica</li><li>* Escasa interacción con las plaquetas</li><li>* Respuesta anticoagulante predecible</li><li>* Cinética de eliminación regular</li></ul>

Tabla I: Propiedades farmacocinéticas de las heparinas.

Principios activos	Despolimerización	Peso molecular	Anti Xa/anti IIa (*)
ENOXAPARINA	Betaeliminación	4.200 Daltons	3,8 : 1
NADROPARINA	Nitrosa	4.500 Daltons	3,6 : 1
DALTEPARINA	Nitrosa	6.000 Daltons	2,7 : 1

Tabla II: Preparados de HBPM comercializados en España.

(\*) Ratio anti Xa/anti IIa facilitado por los productores.

tes revisadas, de las HBPM plantean la posibilidad de administrar dosis fijas por vía subcutánea a enfermos con TVP aguda y sin necesidad de monitorización de laboratorio.

Para comprobar su efectividad en este campo se han realizado diversos estudios clínicos comparativos empleando, por un lado, heparina no fraccionada por vía endovenosa, a dosis ajustadas diariamente al TTPA y, por otro lado, HBPM subcutánea a dosis fijas según el peso del enfermo y sin monitorización de laboratorio; en ambos casos tras un bolo inicial de heparina estándar. Hasta 1992, los principales estudios, realizados por autores como Albada (1989), Duroux (1991) o Lopaciuck (1992) (5, 6, 7), valoraban la eficacia del tratamiento utilizando como parámetros fundamentales la «reducción flebográfica del tamaño del trombo» (Puntuación de Marder) o «mejoría pletismográfica» (Criterios de Wheeler) mediante pletismografía de impedancia. De esta forma, los resultados ya sugerían que la HBPM era más eficaz que la HNF, generando tasas

similares de hemorragia clínicamente significativa, incluso con tendencia a reducir el riesgo hemorrágico, aunque menos de lo esperado a la vista de los resultados obtenidos en experimentación animal (Tabla III).

A partir de 1992 aparecen los primeros estudios clínicos comparativos con un seguimiento a largo plazo, 6 meses, y evaluación del «tromboembolismo venoso recurrente objetivado», como signo de eficacia del tratamiento (8, 9, 10, 11). En estos ensayos, publicados por Prandoni, Hull, Simonneau y Lindmarker, así como en todos los estudios aleatorios realizados a partir de entonces, se valoraban varios datos fundamentales:

- Existencia de recurrencias tromboembólicas sintomáticas.
- Hemorragias clínicamente significativas.
- Mortalidad.
- Modificaciones en el tamaño del trombo.

Asimismo, utilizaban diferentes preparados de

Autor	N.º pacientes	NBPM	Flebografía o Pletismografía	Complicaciones hemorrágicas
ALBADA (1989)	194	Dalteparina Intravenosa	Mejoría pletismográfica (no est.sig.)	Menos (no est.sig.)
DUROUX (1991)	166	Nadroparina subcutánea	Mejoría flebográfica (ESTAD. SIGNIF.)	Igual
LOPACIUCK (1992)	146	Nadroparina subcutánea	Mejoría flebográfica (no est. sig.)	Igual

Tabla III: Ensayos clínicos realizados hasta 1992.

HBPM pero con una dosis fija ajustada al peso del paciente, que rondaba en torno a las 100 UI anti Xa/Kg de peso, cada 12 horas, por vía subcutánea. Sólo en 2 de estos estudios (Hull y Lindmarker) se utiliza una dosis única cada 24 horas. Casi todos los estudios incluyen pacientes con TVP proximal, aunque algunos también consideraban las TVP distales. En todos ellos se inicia tratamiento con anticoagulantes orales entre el 1.º y el 10.º día tras el ingreso y se continúa durante un período de 3 meses, pues el tratamiento heparínico sólo se realizaba hasta lograr una correcta anticoagulación oral. En casi todos ellos se objetiva la TVP mediante flebografía o gammagrafía con fibrinógeno marcado y el diagnóstico de TEP mediante gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión o angiografía pulmonar.

Pese a las diferencias expuestas, todos ellos coinciden en sus resultados: las HBPM se mostraban *al menos tan eficaces y seguras* como la heparina no fraccionada, en el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda aguda, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las recurrencias tromboembólicas sintomáticas, complicaciones hemorrágicas o mortalidad, con respecto a la heparina estándar (Tabla IV). Prandoni (1992) demuestra además una frecuencia de extensión asintomática objetivada de la en-

fermedad tromboembólica significativamente menor en el grupo tratado con HBPM, así como una reducción en el tamaño del trombo; y curiosamente, un descenso marcado de la mortalidad en pacientes neoplásicos. Hull (1992) encuentra una reducción significativa de la frecuencia de hemorragias mayores y de la mortalidad en este grupo con respecto al grupo tratado con HNF, es decir, una mayor seguridad con este tratamiento para una eficacia similar.

A la vista de estas conclusiones y con la sospecha de que los pequeños tamaños muestrales podían influenciar los resultados, en los años que siguieron se publicaron tres metaanálisis consecutivos estudiando los resultados acumulados de los principales estudios publicados hasta entonces (Tabla V). El primero de ellos, realizado por Leizorovicz (12) en 1994, poco selectivo, incluye 16 estudios y reúne más de 2.000 pacientes, encontrando tendencias no significativas al descenso de las recurrencias tromboembólicas, hemorragias y mortalidad, para el grupo tratado con HBPM; aunque sí demostró significación estadística en cuanto a la menor extensión del trombo.

Con posterioridad, Lensing (13) realiza, en 1995, un nuevo metaanálisis incluyendo los únicos diez estudios

Autor	N.º pacientes	NBPM	Recurrencias tromboembólicas	Hemorragias	Mortalidad	Tamaño del trombo
PRANDONI (1992)	170	Nadroparina	Sin diferencias Estad. signif.	Sin diferencias Estad. signif.	Sin diferencias Estad. signif.	REDUCCION ESTAD. SIG.
HULL (1992)	432	Tinzaparina	Sin diferencias Estad. signif.	REDUCCION ESTAD. SIG.	REDUCCION ESTAD. SIG.	_____
SIMONNEAU (1993)	134	Enoxaparina	Sin diferencias Estad. signif.	Sin diferencias Estad. signif.	Sin diferencias Estad. signif.	REDUCCION ESTAD. SIG.
LINDMARKER (1994)	204	Dalteparina	Sin diferencias Estad. signif.	Sin diferencias Estad. signif.	Sin diferencias Estad. signif.	Sin diferencias Estad. signif.

Tabla IV: Ensayos clínicos realizados entre 1992 y 1994.

<b>Autor</b>	<b>N.º estudios</b>	<b>N.º pacientes</b>	<b>Recurrencias tromboembólicas</b>	<b>Hemorragias</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>Tamaño del trombo</b>
<b>Leizorovicz (1994)</b>	<b>16</b>	<b>2046</b>	<b>Sin diferencias Estad. signif.</b>	<b>Sin diferencias Estad. signif.</b>	<b>Sin diferencias Estad. signif.</b>	<b>MENOR EXTENSION ESTAD. SIG.</b>
<b>Lensing (1995)</b>	<b>410</b>	<b>1086</b>	<b>REDUCCION ESTAD. SIG.</b>	<b>REDUCCION ESTAD. SIG.</b>	<b>REDUCCION ESTAD. SIG.</b>	<b>REDUCCION TAMAÑO ESTAD. SIG.</b>
<b>Siragua (1996)</b>	<b>13</b>	<b>1200</b>	<b>REDUCCION ESTAD. SIG.</b>	<b>REDUCCION ESTAD. SIG.</b>	<b>REDUCCION ESTAD. SIG.</b>	<b>REDUCCION TAMAÑO ESTAD. SIG.</b>

Tabla V: Metaanálisis.

comparativos considerados metodológicamente correctos de entre todos los publicados hasta entonces en lengua inglesa. Analiza de forma conjunta, los mismos parámetros que todos ellos habían valorado por separado, obteniendo unos resultados acumulados que evidencian reducciones estadísticamente significativas en las complicaciones tromboembólicas, en el riesgo relativo de hemorragia mayor y mortalidad, y en el descenso del tamaño del trombo evaluado flebográficamente, después de 5 a 10 días de tratamiento. Los resultados de este metaanálisis demuestran que las HBPM son incluso *más efectivas y seguras* que la heparina no fraccionada, en el tratamiento de la trombosis venosa.

Otro metaanálisis, realizado por Siragusa (14) y publicado un año más tarde, se basa prácticamente en los mismos estudios comparativos y, pese a seguir unos criterios menos exigentes que el anterior, llega a las mismas conclusiones: las HBPM se muestran más eficaces en prevenir el tromboembolismo venoso recurrente y presentan menores tasas de hemorragia y mortalidad que las HNF. Sin embargo, los diferentes trabajos, por separado, sólo concluyen una equiparación en cuanto a estos parámetros, probablemente por menor tamaño muestral. Curiosamente también se demuestra una menor mortalidad debida a neoplasias malignas, aunque no se explica por el tratamiento con HBPM.

A la vista de estas comprobaciones, las HBPM no sólo se consideraban una alternativa válida al trata-

miento convencional, sino un importante avance que podía reemplazar a la heparina estándar y ser considerada como «tratamiento de elección» de las TVP agudas. Ya entonces comenzaba a perfilarse la posibilidad de realizar regímenes de tratamiento ambulatorio, de manera que los estudios posteriores persiguen fundamentalmente la valoración de la calidad de vida, costes económicos en tratamientos domiciliarios y la valoración de nuevos parámetros a largo plazo, como la aparición de síndrome postflebitico.

En esta línea, a lo largo de 1996 aparecen publicados diversos ensayos clínicos comparativos multicéntricos europeos y americanos (Tabla VI), con amplios tamaños muestrales: Koopman, Levine, Luomanmäki, Lindmarker, Fiessinger (15, 16, 17, 18, 19). Casi todos ellos prescinden ya del bolo inicial de heparina estándar para el grupo de heparinas fraccionadas y comienzan directamente con la dosificación de HBPM. Además, en tres de estos estudios ya se realiza, cuando es posible, el tratamiento domiciliario. Los criterios de inclusión y exclusión, métodos diagnósticos y parámetros utilizados son prácticamente los mismos. Todos los autores demuestran unas tasas de eficacia y seguridad similar para ambos tipos de heparina, pero además obtienen nuevas conclusiones de carácter práctico:

1. La posibilidad de tratamiento ambulatorio en un porcentaje importante de enfermos.
2. Una reducción de las estancias hospitalarias.
3. Una calidad de vida similar, pero con un menor

Autor	N.º	NBPM	Lugar	Eficacia Seguridad	Ahorro	Síndrome Posttrombótico
Koopman	400	Nadroparina	Domicilio	Igual	Sí	—
Levine	500	Enoxaparina	Domicilio	Igual	Sí	—
Luomanmäki	330	Dalteparina	Hospital	Igual	—	Igual
Lindmarker	434	Dalteparina	Domicilio	Igual	Sí	—
Fiessinger	253	Dalteparina	Hospital	Igual	—	Igual

Tabla VI: Ensayos clínicos multicéntricos publicados en 1996.

deterioro de la actividad física o funcionamiento social para el grupo tratado con HBPM (15).

- Una reducción de los costes en pruebas de laboratorio, material para uso endovenoso y estancias hospitalarias.
- Una tendencia similar a desarrollar un síndrome postflebítico, a pesar del corto período de seguimiento.

En EE.UU. existe una gran diferencia de precio entre ambas heparinas: las HBPM son entre 10 y 20 veces más caras que las HNF, pero, a pesar de todo, se justifica su uso por la relación coste/efectividad y por la drástica reducción de los gastos hospitalarios (3). En Europa, las diferencias de precio entre ambos preparados son mucho menores. En España, concretamente, según datos del INSALUD, refiriéndose a precios hospitalarios, la dosis/día para un paciente medio de unos 60 kg. de peso supondría un coste aproximado de 600 ptas. en HNF y 1.200 ptas. en HBPM, es decir, dos veces más caras. Pero se reducen los gastos en pruebas de laboratorio, al no precisar monitorización, en el uso de material desechable endovenoso (sueros, agujas, catéteres, vías, etc...) y en estancias hospitalarias.

Más recientemente, se han realizado estudios comparativos multicéntricos, en los que por primera vez, se han incluido los pacientes con embolismo pulmonar agudo o episodios previos de tromboembolismo venoso, pacientes que hasta la fecha habían sido excluidos de todos los estudios (20, 21). Muchos de nuestros enfermos remitidos por TVP padecen algún tipo

de TEP subclínico demostrado posteriormente por gammagrafías pulmonares, hecho que animó a estos investigadores a probar la eficacia de las HBPM en este tipo de pacientes. Las características generales de los estudios fueron similares a los anteriores, así como los parámetros a estudiar, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recurrencia del tromboembolismo venoso, presencia de hemorragias mayores, ni mortalidad (Tabla VII). A la vista de estos resultados, se puede afirmar que las HBPM son *tan eficaces y seguras* como las HNF en el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso, con o sin antecedentes previos de TVP o TEP. De esta manera, la indicación del uso de HBPM en el tratamiento de la TVP se podría ampliar a aquellos enfermos con TVP asociada a TEP sintomático o subclínico.

### ¿Es útil la HBPM en la prevención secundaria de la TVP?

Hasta el momento, se ha tratado el manejo inicial de las trombosis venosas profundas hasta conseguir la dosificación ajustada del anticoagulante oral. Este tratamiento se mantiene durante un período mínimo de tres meses, con el objeto de prevenir las recidivas tromboembólicas, en lo que llamamos «profilaxis secundaria» (22). La utilización de anticoagulantes orales para este fin presenta la ventaja de su bajo coste económico (unas 19 ptas. día) y la comodidad de la terapia por vía oral. Sin embargo, arrastra una alta frecuencia de complicaciones hemorrágicas, entre un 4 y

Autor	N.º pacientes	NBPM	Patología	Eficacia y seguridad
The Columbus investigator	1021	Reviparina	Tromboembolismo Venoso	Sin diferencias Estadísticamente significativas
Simonneau	612	Tinzaparina	Embolismo pulmonar	Sin diferencias Estadísticamente significativas

Tabla VII: Ensayos clínicos multicéntricos en ETVE publicados en 1997.

un 22%, sobre todo en determinados grupos de enfermos, añadida a la necesidad de monitorización periódica de los tiempos de coagulación.

Estos conocidos inconvenientes estimularon la búsqueda de alternativas terapéuticas, de tal manera que, a principios de los años 80 se llevaron a cabo algunos ensayos clínicos comparando la eficacia de la heparina estándar, administrada por vía subcutánea, y la de los anticoagulantes orales, para el tratamiento a largo plazo de estos enfermos. Hull comenzó en 1979 (23) un ensayo terapéutico empleando dosis fijas bajas de HNF, vía subcutánea, para compararla con warfarina oral; y obtuvo una tasa tan elevada de recurrencias tromboembólicas, fundamentalmente en el subgrupo de pacientes con TVP proximal, que se vio obligado a repetir el estudio, empleando esta vez dosis ajustadas de HNF. Los resultados demostraron una mayor frecuencia de hemorragias en los pacientes tratados con terapia oral, pero las altas dosis necesarias de HNF a largo plazo, para conseguir una eficacia terapéutica, desarrollaban un riesgo inquietante de *Osteoporosis* y *Fracturas óseas* en estos pacientes (24).

De esta forma prosiguió el uso generalizado de anti-coagulantes orales en la prevención secundaria de la TVP. Sin embargo, la elevada cifra, cercana al 40%, de pacientes con TVP que presentan algún tipo de contraindicación para el tratamiento oral (hemorragias recientes, úlcera gastroduodenal activa, incapacidad o negativa a seguir monitorización de laboratorio de forma regular, alcoholismo crónico, demencia, embarazo, neurocirugía reciente, derrame pericárdico, mayores de 80 años de edad), plantea la posibilidad de valorar la utilidad de las HBPM como alternativa terapéutica en estos enfermos.

Ya en 1994, Monreal (25) presentó un estudio clínico comparando las dos modalidades de heparina, la heparina no fraccionada y la HBPM, administradas ambas por vía subcutánea, en dos inyecciones diarias y sin monitorización de laboratorio, para este tipo de pacientes. Los parámetros valorados fueron:

1. Embolismo pulmonar recurrente clínicamente evidente.
2. Recurrencia de TVP.
3. Complicaciones hemorrágicas.
4. Fracturas vertebrales y alteraciones en la densidad mineral ósea.

Ambas modalidades terapéuticas demostraron ser efectivas y seguras para el tratamiento a largo plazo de las TVP, y con un riesgo leve de hemorragias. La gran diferencia entre ambos grupos radica, de nuevo, en una alta incidencia de *Fracturas Vertebrales* producida en el grupo de pacientes tratados con HNF, razón más que suficiente para inclinarse por las HBPM en este tipo de pacientes.

Ese mismo año, el italiano Pini (26) publicó un ensayo clínico comparativo entre la aplicación de HBPM en una inyección diaria y la warfarina oral para la profilaxis secundaria de la TVP. Los resultados obtenidos demuestran que siendo la eficacia similar en ambos grupos, con tasas equiparables de recurrencia tromboembólica, las complicaciones hemorrágicas fueron menos frecuentes en aquellos pacientes tratados con HBPM, incluyendo un seguimiento a largo plazo de 9 y 12 meses. Estos resultados también sugieren la posibilidad de emplear unas dosis mayores de HBPM las primeras semanas, para reducir las tasas de recurrencias tempranas.

Por todo ello y a pesar del mayor coste económico y la incomodidad de la vía subcutánea, podemos considerar a las HBPM, cuando menos, como una *alternativa razonable* a los anticoagulantes orales, para la profilaxis secundaria en este grupo de pacientes con mayor riesgo hemorrágico o dificultades para la monitorización regular de laboratorio.

## Conclusiones

A la vista de todo lo expuesto parecen confirmarse en la práctica clínica esa serie de importantes ventajas, que se preveían, de las HBPM con respecto a las clásicas heparinas no fraccionadas:

- Mayor *eficacia* (según diversos metaanálisis) o, al menos, similar eficacia (según numerosos estudios comparativos) en el tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda, valorada por la menor recurrencia de tromboembolismo venoso sintomático, así como la reducción en el tamaño del trombo objetivada flebográficamente.
- Mayor *seguridad* del tratamiento (o similar) al producir menor número de complicaciones hemorrágicas y reducción de la mortalidad. Asimismo presentan una frecuencia mínima de osteoporosis o trombopenia inducida por heparina.
- Más fácil dosificación, al permitir *dosis fijas* según el peso del paciente.
- Mayor comodidad en la vía de *administración subcutánea*, una o dos veces al día, evitando cateterización venosa.
- No necesidad de *monitorización de laboratorio*, puesto que no alteran los tests de coagulación.
- Posibilidad de tratamiento *ambulatorio* o reducción de la estancia hospitalaria.
- *Reducción de los costes*, considerando globalmente los gastos de medicación, material, personal y estancias hospitalarias.
- Por todo lo anterior: ampliación del *número de pacientes* susceptibles de recibir el tratamiento (pacientes con riesgo aumentado de hemorragias, postoperados, pacientes ancianos, etc...).

Así, pues, basándonos en los estudios realizados hasta la fecha, llegamos a la conclusión de que las HBPM pueden ser consideradas *tratamiento de elección* en el

manejo inicial de las TVP, asociadas o no a TEP (aunque para este último se precisan nuevos estudios); y, por otro lado, como una *razonable alternativa terapéutica* para la profilaxis secundaria en pacientes con contraindicación para el uso de anticoagulantes orales. Incluso se prevén posibilidades de sustituir a éstos, una vez comprobada la menor frecuencia de hemorragias y la no necesidad de monitorización periódica de laboratorio; aunque pendiente de aclarar ciertos puntos dudosos, como el ajuste inicial de la dosis, embarazo, etc....

## Cuestiones pendientes

A pesar de la aparente bondad de esta novedosa modalidad terapéutica, son varias las cuestiones aún sin resolver y que siguen siendo objeto de investigación y ensayos clínicos:

**Síndrome posttrombótico:** Aunque no se han publicado estudios con un seguimiento lo suficientemente prolongado como para valorar las diferencias entre los dos tipos de heparina, no parece que la fisiopatología del desarrollo de este cuadro pueda verse modificada por el uso de una u otra modalidad. Únicamente las modificaciones en el tamaño del trombo, objetivadas flebográficamente, podrían predecir una menor probabilidad de esta secuela y, en este caso, sería a favor de las HBPM, puesto que varios autores demuestran una mejoría en este parámetro para el grupo tratado con HBPM (6, 7, 8, 10). Por otro lado, existen al menos dos estudios clínicos, publicados en 1996, que incluyen entre sus parámetros la valoración de signos y síntomas posttrombóticos en un seguimiento a 6 meses, valorando en ambos casos el dolor posttrombótico, en una escala de 0 a 10, y la pigmentación, hinchazón venosa y el edema en una escala de 0 a 3, llegando a la conclusión de que, a pesar de lo corto de este período, no se esperarían diferencias en el desarrollo de este síndrome a largo plazo (17, 19).

Los únicos tratamientos causales, es decir, que pueden restablecer la permeabilidad de la vena obstruida y, en teoría, evitar la aparición del SPT, son el tratamiento trombolítico o la trombectomía quirúrgica. Pero, aún así, es frecuente no conseguir el efecto deseado, en el primer caso, o producirse retrombosis, en el segundo, de tal manera que potencialmente pueden

sufrir la secuela tardía del SPT (27). Este cuadro puede aparecer en un período variable de tiempo desde el episodio agudo e, incluso, en aquellos que no presentaron síntomas de su TVP. Se ha calculado que, en aquellos pacientes tratados con anticoagulantes más del 85% han desarrollado un SPT a los 5 años, e incluso hay cifras que aseguran que, a los 10 años, casi un 90% de estos pacientes, incluyendo aquellos tratados con fibrinolíticos, presentan esta secuela (28).

**Embarazo:** La heparina no atraviesa la barrera placentaria, por lo que no debe, por ese mecanismo, causar alteraciones en el feto, aunque sí es recomendable un cuidadoso control de sus niveles (2), mientras que los anticoagulantes orales atraviesan la placenta y provocan anomalías y complicaciones fetales (embriopatía cumarínica), por lo que no deben utilizarse en embarazadas (29). La pauta más extendida viene siendo la utilización de HNF en el tratamiento agudo y heparina cálcica subcutánea durante el resto del embarazo, suspendiéndola 24 horas antes del parto o neutralizando su efecto mediante sulfato de protamina (30). Sin embargo, el tratamiento prolongado, más de cinco meses, presenta importante riesgo de osteoporosis (31), asociado a las complicaciones habituales de hemorragias y trombopenia inducida por heparina. Durante el período de lactancia, de la misma forma, las heparinas no se excretan por la leche materna, pero sí lo hacen los anticoagulantes orales, aunque en cantidades mínimas, por lo que en este período también es preferible el uso de heparinas.

Las HBPM no atraviesan la barrera placentaria humana (32), como ya quedó demostrado en el estudio de muestras de sangre materna y fetal, por lo que podrían ser efectivas y seguras para tratar las TVP en estos períodos si se demuestra una reducción del riesgo de hemorragias, osteoporosis y trombopenia para la madre, como ocurre en la población general. En 1992, *Euthemia Melisari*, tras confirmar sus estudios previos, demostró de nuevo que las HBPM no atraviesan la barrera placentaria. Pero, además, estudió su utilización continuada durante el embarazo en 15 pacientes, a dosis profilácticas, comprobando que puede dar lugar a embarazos y partos normales, sin recurrencias tromboembólicas, alergias, trombopenias ni osteoporosis y ofreciendo una protección de la madre, así como de la circulación placentaria (33). Queda por demostrar si es

los resultados se obtendrían también a dosis terapéuticas. A pesar de los buenos augurios, las HBPM se encuentran aún en la categoría B de la FDA para mujeres gestantes, es decir, se desaconseja su utilización por prudencia durante el embarazo, aunque los estudios clínicos sugieran que son efectivas y seguras.

**Neutralización:** El sulfato de protamina es eficaz para neutralizar el efecto anti-IIa de las heparinas, pero sólo revierte parcialmente la unión al factor Xa, actividad predominante en las HBPM. Aún así se ha comprobado que bloquea las hemorragias inducidas por HBPM en animales de laboratorio y, aunque este dato está pendiente de confirmar en humanos, parece que la protamina neutraliza aquellas moléculas responsables de la hemorragia, a una dosis similar a la HNF, es decir, 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 UI anti-Xa de HBPM (3, 34). De todas formas, hasta la fecha no se ha publicado ningún caso de dificultad de reversión de hemorragias en pacientes tratados con HBPM.

**Osteoporosis:** El tratamiento con HNF por períodos superiores a un mes puede causar osteoporosis, con riesgo de fracturas óseas (31). Sin embargo, en estudios recientes se demuestra que esta complicación es muy poco frecuente en tratamientos a largo plazo con HBPM. Además, las HBPM pueden utilizarse en pacientes con osteoporosis inducida por heparina (25).

**Trombocitopenia:** La trombocitopenia inducida por heparina es una grave complicación del tratamiento con HNF, que aparece tras 5 a 10 días desde el comienzo del tratamiento, pudiendo desarrollarse trombosis arteriales o venosas y generar una elevada morbilidad. Se ha demostrado que la trombocitopenia inducida por heparina apenas se produce en los pacientes tratados con HBPM (35). Esta mínima tendencia a desarrollar trombocitopenia se explica por la propia farmacocinética de las HBPM, puesto que este mecanismo se dispara mediante la formación de anticuerpos Ig G contra los complejos heparina-factor IV plaquetario, que se sitúa en la superficie de las plaquetas, y las HBPM tienen muy poca afinidad por las plaquetas.

La cuestión que puede plantearse es si pueden utilizarse las HBPM en pacientes con trombopenia establecida por esta causa; y no parece recomendable, puesto que tienen alto grado de reacciones cruzadas con los

anticuerpos responsables, al menos «in vitro», y pueden originar trombopenia. Para estos casos, los fármacos de elección deben presentar una baja reactividad cruzada con estos anticuerpos (36, 37); entre ellos se encuentran ciertos heparinoides, como el «danaparoi-de sódico» (38, 39), o fármacos inhibidores de la trombina como la «hirudina» (40).

## BIBLIOGRAFIA

1. BRANDJES, D. P. M.; HEIJBOER, H.; BÜLLER, H. R.; et al.: Acenocumarol and heparin compared with acenocumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327:1458-9.
2. HIRSH, J.: Heparin. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324:1565-1574.
3. WEITZ, J. I.: Low-Molecular-Weight Heparins. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337(10):688-698.
4. KAKKAR, W.; COHEN, A. T.; EDMONSON, R. A.; et al.: Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet*, 1993; 341:259-65.
5. ALBADA, J.; NIEUWENHUIS, H.K.; SIXMA, J. J.: Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular weight heparin. *Circulation*, 1989; 80:935-940.
6. DUROUX, P.; BECLERE, A.: A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1991; 65:251-256.
7. LOPACIUK, S.; MEISSNER, A. J.; FILIPECKI, S.; et al.: Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multicenter trial. *Thromb. Haemost.*, 1992; 68:14-18.
8. PRANDONI, P.; LENSING, A. W. A.; BÜLLER, H. R.; et al.: Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet*, 1992; 339:441-445.
9. HULL, R. D.; RASKOB, G. E.; PINEO, G. F.; et al.: Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal, vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326:975-982.
10. SIMONNEAU, G.; CHARBONNIER, B.; DECOUSUS, H.; et al.: Subcutaneous lowmolecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch. Intern. Med.*, 1993; 153:1541-6.
11. LINDMARKER, P.; HOLMSTRÖM, M.; GRANQVIST, S.; et al.: Comparison of once daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1994; 72:186-90.
12. LEIZOROVICZ, A.; SIMONNEAU, G.; DECOUSUS, H.; et al.: Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *B.M.J.*, 1994; 309:299-304.
13. LENSING, A. W. A.; PRINS, M. H.; DAVIDSON, B. L.; et al.: Treatment of deep-vein thrombosis with low molecular weight heparin. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 1995; 155:601-607.
14. SJRAGUSA, S.; COSMI, B.; PIOVELLA, F.; et al.: Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am. J. Med.*, 1996; 100:269-277.
15. KOOPMAN, M. M. W.; PRANDONI, P.; PIOVELLA, F.; et al.: Treatment of venous thrombosis with unfractionated heparin administered in the hospital as compared with low-molecular-weight heparin administered at home. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334:682-687.
16. LEVINE, M.; GENT, M.; HIRSH, 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; 334:677-681.
17. LUOMANMÄKI, K.; GRANQVIST, F.; HALLERT, T.; et al.: A multicenter comparison of once daily subcutaneous dalteparin (low-molecular-weight heparin) with continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J. Intern. Med.*, 1996; 240:85-92.
18. LINDMARKER, P.; HOLMSTRÖM, M.; et al.: Uso de heparina de bajo peso molecular (dalteparina), una

- vez al día, para el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Estudio de viabilidad y economía sanitaria en el marco ambulatorio. *J. Intern. Med.*, 1996; 240:395-401.
19. FIESSINGER, J. N.; LOPEZ FERNANDEZ, M.; GATTERER, E., et al.: Once daily subcutaneous Dalteparin, a low-molecular-weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1996; 76(2):195-199.
  20. The Columbus Investigators.: Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337:657-662.
  21. SIMONNEAU, G.; SORS, H.; CHARBONNIER, B., et al.: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337:663-669.
  22. LOZANO, F.; GOMEZ, A.: Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Lozano F.; Gómez A. Enfermedad tromboembólica venosa. Salamanca, 1991; 95-125.
  23. HULL, R.; DELMORE, T.; GENTON, E., et al.: Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long term treatment of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1979; 301:855-858.
  24. HULL, R.; DELMORE, T.; CARTER, C., et al.: Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.*; 1982; 306:189-194.
  25. MONREAL, M.; LAFOZ, E.; OLIVÉ, A., et al.: Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindication to coumarin. *Thromb. Haemost.*, 1994; 71(1):7-11.
  25. MONREAL, M.; LAFOZ, E.; OLIVÉ, A., et al.: Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindication to coumarin. *Thromb. Haemost.*, 1994; 71(1):7-11.
  26. PINI, M.; AIELLO, S.; MANOTTI, C.; et al.: Low-molecular-weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1994; 72(2):191-197.
  27. GINSBERG, J. S.: Management of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335(24):1816-26.
  28. Dinámica y repercusión socioeconómica de la ETVE. En: Consensus sobre el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Santiago de Compostela, 1996.
  29. GINSBERG, J. S.; HIRS, J.; TURNER, D. C., et al.: Risk to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1989; 61(2):197-203.
  30. MATEO, A. M.: Anticoagulantes y gestación. En: Mateo A. M. Venopatías y embarazo. Bilbao: Laboratorios FAES, 1997; 153-164.
  31. GINSBERG, J. S.; KOWALCHUCK, G.; HIRS, J., et al.: Heparin effect on bone density. *Thromb. Haemost.*, 1990; 64, 286-289.
  32. MELISARI, E.; PARKER, C. J.; KAKKAR, V. V.: Use of low-molecular-weight heparin in pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1989; 62:451.
  33. MELISARI, E.; PARKER, C. J.; WILSON, N. V. et al.: Use of low-molecular-weight heparin in pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1992; 68(6):652-656.
  34. LITIN, S. C.; HEIT, J. A.; MEES, K. A.: Use of low-molecular-weight heparin in the treatment of venous thromboembolic disease: answers to frequently asked questions. *Mayo Clin. Proc.*, 1998; 73:545-551.
  35. WARKENTIN, T. E.; LEVINE, M. N.; HIRS, J., et al.: Heparin-Induced Thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332:1330-5.
  36. SOUTO, J. C.; FONTCUBERTA, J.: Nuevos fármacos anticoagulantes. En: Güell J.; Rosendo A. Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), Síndrome posttrombótico. Barcelona: Edika Med, 1995; 95-98.
  37. CUBRIA, J. M.: Heparinas, heparinoides y anticoagulantes orales. En: Cubría J.M.; Honorato J. Farmacoterapia venolinfática. Barcelona: Edika Med, 1995; 82-85.
  38. MAGNANI, H. N.: Heparin-induced thrombocytopenia: an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb. Haemost.*, 1993; 70:554-561.
  39. VALK, H. W.; BANGA, J. D.; WESTER, J. W. J., et al.: Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1995; 123:1-9.
  40. NAND, S.: Hirudin therapy for heparin-associated thrombocytopenia and deep venous thrombosis. *Am. J. Hematol.*, 1993; 43:310-11.