

Utilización de las heparinas de bajo peso molecular en la enfermedad tromboembólica

I. Zuazu-Jausoro, M. L. Lozano y V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

La enfermedad tromboembólica (ETE), venosa y arterial constituye la principal causa de muerte en el mundo desarrollado¹. Desde hace más de 40 años la heparina convencional o no fraccionada (HNF) ha sido el principal agente farmacológico utilizado en el tratamiento y la profilaxis de la ETE. La aparición de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la década de los ochenta ha representado un importante paso adelante en el manejo de la ETE. La HNF es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos de origen animal con un peso molecular medio de 15.000 daltons. Su efecto anticoagulante viene dado por su capacidad de acelerar la reacción fisiológica entre la antitrombina III y algunos de los factores de coagulación activados, especialmente la trombina y los factores IXa, Xa y XIa. La HNF tiene la característica de adherirse a múltiples proteínas plasmáticas, plaquetarias y subendoteliales, tales como la glucoproteína rica en histidina, el factor 4 plaquetario, vitronectina, fibronectina y factor von Willebrand, entre otras². Esta unión puede explicar su reducida biodisponibilidad, así como una respuesta anticoagulante variable. La obligatoriedad de su administración por vía intravenosa, así como la exigida monitorización analítica, el riesgo no despreciable de inducir trombocitopenia, e incluso la aparición de graves reacciones adversas (trombosis inducidas por heparina), son factores limitantes en la utilización de la HNF. Estos hechos han favorecido la búsqueda de fármacos de actividad terapéutica similar, pero que conllevan menos limitaciones en la práctica clínica.

Las HBPM se obtienen por métodos de despolimerización química o enzimática de la HNF, lo que da lugar a la producción de cadenas de menos de 18 sacáridos, con un peso molecular medio de 5.000 daltons (rango: 2.000-8.000). En función de su corta longitud estas moléculas presentan un cociente anti-factor Xa/antitrombina que oscila entre 2 y 8, a diferencia de la HNF, que tiene un cociente de 1. En definitiva, las HBPM mantienen respecto a la HNF una mayor actividad antifactor Xa y menor acción antitrombótica, lo que ha sido interpretado al menos teóricamente que podría suponer una disminución en el riesgo hemorrágico. La elevada actividad antifactor Xa y su alta biodisponibilidad son ventajas de las HBPM². Además, su menor unión a proteínas plasmáticas explica una dosis/respuesta más predecible

con el fármaco. Ello permite una dosificación en función del peso del paciente en dosis única diaria o cada 12 horas sin necesidad de una monitorización rutinaria. Solamente en determinados casos (obesidad, insuficiencia renal o pacientes de edad avanzada) es aconsejable realizar un control de actividad anti-Xa. Por otra parte, las HBPM producen una mayor liberación endotelial del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) que la HNF, lo que podría contribuir a una mayor acción antitrombótica³.

¿Son las HBPM tan seguras y eficaces como la HNF en la prevención y tratamiento de la ETE?

Existen varios metaanálisis sobre la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica con HBPM. En todos ellos se han objetivado resultados superponibles entre las HBPM y HNF, o bien una ligera ventaja (ya sea en eficacia o seguridad) a favor de las HBPM⁴. Se recomienda la administración profiláctica de HBPM desde el preoperatorio o postoperatorio inmediato y mantenerla tras el alta hospitalaria hasta cuatro a seis semanas después de la intervención.

En relación con la profilaxis de ETE en cirugía general, urológica y ginecológica, los resultados son algo mejores que los de la HNF⁵, y se asocian a un menor número de hematomas en la herida quirúrgica⁶. Se recomienda utilizar las HBPM con precaución en pacientes de cualquier categoría que vayan a ser sometidos a punción espinal o epidural o en los que se vaya a colocar vías centrales, arteriales o venosas. Para evitar la aparición de hematoma espinal se aconseja efectuar la punción lumbar a las diez a doce horas después de la última dosis de HBPM.

En la prevención del tromboembolismo venoso en otras situaciones médicas, como en el caso de pacientes con ictus isquémico y hemiplejia, la HNF y la HBPM demuestran una efectividad similar y una tasa de sangrado también comparable⁷. La profilaxis con HBPM en mujeres embarazadas con trombofilia hereditaria parece ser segura y efectiva⁸. Con relación al tratamiento de la ETE venosa ya establecida, Rocha et al⁹ muestran en un reciente metaanálisis que incluyó 21 estudios randomizados con 2.216 pacientes tratados con HNF y 2.212 con HBPM, que los enfermos tratados con HBPM tuvieron una mortalidad y complicaciones hemorrágicas inferiores, junto con una mayor reducción del tamaño del trombo en controles flebográficos. Este estudio valoró la posología de las HBPM una sola vez o dos veces diarias, no observando diferencias en cuanto a recurrencia trombótica o mortalidad se refiere entre los dos regímenes de administración. Por otra parte, la incidencia he-

Correspondencia: V. Vicente García.
Centro Regional de Hemodonación
Ronda de Garay, s/n.
30003 Murcia.

Aceptado para su publicación el 27 de abril de 2000.

morrágica fue menor cuando se administró la HBPM una sola vez al día, mientras que la mejoría flebográfica fue más ostensible en el grupo que recibió el fármaco dos veces al día.

Las HBPM se han utilizado de forma ambulatoria en el tratamiento de la trombosis venosa profunda con buenos resultados, aportando así comodidad para el paciente y reducción de costes de hospitalización, aunque hay un subgrupo de enfermos con un mayor riesgo hemorrágico que serían candidatos a recibir el tratamiento hospitalizado como mujeres embarazadas, niños o pacientes con patología renal o hepática asociadas¹⁰.

Las HBPM también se han utilizado en el tratamiento de la embolia de pulmón. Entre los estudios realizados destaca el del grupo de Simonneau¹¹. Este grupo utilizó tinzaparina a razón de 175 unidades anti-Xa en monodosis subcutánea, excluyendo únicamente a los pacientes con embolismo de pulmón con inestabilidad hemodinámica. No se observaron diferencias significativas respecto a mortalidad, recurrencia de tromboembolismo y sangrado se refiere respecto al grupo que se trató con HNF. Actualmente no hay información del posible papel de las HBPM en la embolia de pulmón con inestabilidad hemodinámica.

Respecto a la patología vascular coronaria varios estudios sugieren que la efectividad de las HBPM pudiera ser superior a la terapia con HNF en pacientes con angor inestable o con infarto de miocardio sin onda Q, recomendándose como tratamiento inicial la combinación de HBPM y aspirina. Los pacientes estabilizados con riesgo moderado/elevado que continúan dicho tratamiento durante al menos un mes muestran menor incidencia de muerte y de infarto de miocardio y también una reducción posterior de las complicaciones en los procedimientos de revascularización¹². En otras situaciones trombóticas arteriales agudas, como en el infarto cerebral, el uso de un tipo u otro de heparina no parece recomendable por el riesgo de sangrado sin un beneficio ampliamente demostrado de mejoría en supervivencia o en secuelas. La tabla 1 muestra la posología y características de las HBPM más utilizadas en nuestro medio.

Las complicaciones hemorrágicas asociadas a las HBPM respecto a la HNF parecen ser menores⁹. En caso de que se presente una hemorragia grave en el contexto de un tratamiento con HBPM se aconseja administrar sulfato de protamina, ya sea de forma intermitente o continua dado que la vida media de las HBPM es más larga que la del sulfato de protamina. Adicionalmente, los datos publicados hasta la fecha parecen indicar que la administración de HBPM se asocia a una menor incidencia de trombocitopenia y queda por corroborar si la prevalencia de osteoporosis con las HBPM es también inferior a la de la HNF^{13,14}. En conclusión, los datos actuales muestran que las HBPM parecen ser al menos tan eficaces como la HNF en la prevención y tratamiento de la ETE veno-

TABLA 1
Características y dosificación en unidades anti-Xa de las heparinas de bajo peso molecular más utilizadas en nuestro medio en diferentes situaciones clínicas

Producto	Cociente anti-Xa: antitrombina	Profilaxis ETV		Tratamiento	
		Riesgo estándar	Alto riesgo	ETV	Angina inestable
Enoxaparina	3/1	2.000/24 h	4.000/24 h	100/kg/12 h	100/kg/12 h
Dalteparina	2/1	2.500/24 h	5.000/24 h	200/kg/24 h	120/kg/12 h
Tinzaparina	2/1	3.500/24 h	50/kg/24 h	175/kg/24 h	
Bemiparina	7/1	2.500/24 h	3.500/24 h	—	—
Nadroparina	3/1	2.850/24 h	3.850-5.700/24 h	85/kg/12 h	85/kg/12 h

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

sa y en episodios agudos de isquemia coronaria. Además de las claras ventajas en cuanto a su administración subcutánea frente a intravenosa, su utilización parece relacionarse con menor incidencia de efectos secundarios, fundamentalmente complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia. En definitiva, todo apunta a un paulatino y progresivo desplazamiento de la HNF convencional por las HBPM.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJL, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 39:1.269-1.276.
- Weitz JI. Low-molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688-698.
- Antman EM, Handin R. Low-molecular-weight heparins. *Circulation* 1998; 98:287-289.
- Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U, Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, and warfarin for thromboembolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27:75-84.
- Kakkar W, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341:259-265.
- Boneu B. An international multicentre study: clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery: report of the International Clivarin Assessment Group. *Blood Coag Fibrinol* 1993; 4 (suppl 1):S21-S22.
- Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996; 76:529-534.
- Conard J, Horellou MH, Samama MM. Management of pregnancy in women with thrombophilia. *Haemostasis* 1999; 29 (suppl 1):98-104.
- Rocha E, Martínez MA, Panizo C, Montes R, Cuesta B, Rifon J, Aranguren A. Does the low molecular weight heparin improve the efficacy and safety in the treatment of venous thromboembolism? A meta-analysis. XVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Washington, 1999. *Thromb Haemost* 1999 (suppl):63-64 (abstract).
- Lindmarker P. Can all patients with deep vein thrombosis receive low-molecular weight heparin in an outpatient setting? *Haemostasis* 1999; 29 (suppl 1):84-88.
- 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.
- Wallentin L. Low-molecular-weight heparins in coronary thrombosis: today and tomorrow. *Haemostasis* 1999; 29 (suppl 1):32-37.
- Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1.265-1.270.
- Monreal M. ¿Las heparinas de bajo peso molecular son superiores a la heparina no fraccionada? *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1998; 11 (suppl 1):96-98.