

Anticoagulantes inyectables

Heparinas

■ NÚRIA CASAMITJANA i CUCURELLA • Doctora en Farmacia.

Directora del Centro de Información del Medicamento del COF de Barcelona.

La autora revisa el subgrupo terapéutico B01A2A, compuesto por las heparinas y otros anticoagulantes inyectables, describiendo sus usos y posología, sus mecanismos de acción, posibles efectos secundarios, interacciones, complicaciones derivadas de su sobredosificación, así como las diferencias entre distintos preparados comerciales.

Las heparinas son sustancias anticoagulantes inyectables. Cabe distinguir entre la heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

La HNF está formada por una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos de longitud variable con un peso molecular que oscila entre 6.000 y 40.000 daltons. Estas cadenas de polisacáridos están constituidas por secuencias que contienen glucosamina y ácido glucurónico o idurónico sulfatado. Su peso molecular medio es de 15.000 daltons.

Las HBPM son resultado de la fragmentación de la HNF por diferentes métodos para lograr productos con pesos moleculares más bajos y más homogéneos. Están constituidas también por mezcla de cadenas de polisacáridos y su peso molecular medio es mucho menor: entre 4.000 y 5.000 daltons.

MECANISMO DE ACCIÓN

La actividad antitrombótica y anticoagulante de la HNF está relacionada con la capacidad de inhibir el factor Xa y el factor IIa respectivamente. Las HBPM tienen menor actividad inhibitoria de la trombina o factor IIa pero mantienen igual potencia respecto al



factor Xa por lo que es de esperar que presenten menor riesgo de hemorragia pero igual actividad antitrombótica.

Las heparinas se absorben muy mal por vía oral y son inactivadas por las enzimas digestivas, por lo que únicamente se administran por vía parenteral. La vía subcutánea es la vía clásica de administración tanto de la HNF como de las HBPM. La intravenosa se utiliza para la HNF en tratamientos de urgencia.

En cuanto a su farmacocinética, la HNF tiene una biodisponibilidad baja con gran variación interindividual. La vida media de eliminación es aproximadamente de 1 hora 30 minutos. La actividad persiste durante unas 8-12 horas, lo que implica la necesidad de repetir las inyecciones unas 2-3 veces cada 24 horas. En cambio las HBPM

presentan una menor unión a proteínas plasmáticas y a la pared endotelial y una vida media más larga (3 horas 30 minutos) con una actividad antitrombótica que dura unas 24 horas. Estas características les confieren la ventaja de poder ser administradas una vez al día, así como de no precisar la realización de una monitorización estricta para ajustar la dosis terapéutica. Todo ello comporta que de manera progresiva las HNF vayan siendo sustituidas por las HBPM en la práctica clínica.

A dosis profilácticas la HNF se elimina por un mecanismo celular, pero a dosis terapéuticas este mecanismo se satura y se elimina por el riñón. Las HBPM se eliminan por vía renal porque presentan poca afinidad por las células endoteliales.

Las heparinas son macromoléculas que difícilmente cruzan las barreras naturales del organismo.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes son las hemorragias y la trombocitopenia y ya con menor frecuencia necrosis cutánea, reacciones de hipersensibilidad y hipoaldosteronismo. Las hemorragias no son tan frecuentes en tratamientos profilácticos porque las dosis son menores, pero en enfermos renales es recomendable ajustarlas.

La trombocitopenia no está relacionada con la dosis, la edad o la vía de administración; parece más una respuesta individual de cada paciente. Esta trombocitopenia puede ser de dos tipos: moderada sin síntomas de trombosis, que aparece los primeros cuatro días de tratamiento; o más grave con caída brusca del número de plaquetas, que es causa de trombosis arteriales y venosas o tromboembolismo pulmonar. Su aparición es más tardía, a los 8-15 días de haber iniciado el tratamiento. Es mucho más rara, con una frecuencia de aparición menor del 1%.

Tanto la HNF como las HBPM pueden inducir osteoporosis. Sin embargo, en tratamientos a largo plazo (3 a 6 meses) las HBPM parecen ocasionarla en menor medida. También se han descrito otros efectos como elevación de transaminasas hepáticas.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosificación debe administrarse protamina intravenosa. La protamina, proteína policatiónica, se une a la heparina interaccionando con las cargas negativas de los grupos sulfato y carboxilo y actuando como antídoto en caso de hemorragia por sobredosificación. La prolongación del tiempo de coagulación se neutraliza completamente, si bien la actividad anti Xa sólo se neutraliza en un 25-50%.

DIFERENTES PREPARADOS

Están comercializadas dos sales diferentes de HNF (la heparina sódica y la heparina cálcica) y ambas son igualmente efectivas en la prevención de trombosis venosa. La mayor parte de especialidades con heparina cálcica son para administración subcutánea. La razón principal es que es menos dolorosa que la sódica por esta vía. Pero no habría ningún inconveniente en la administración de heparina cálcica por vía intravenosa en preparados adecuados para ello.

Tabla I. Heparina y otros anticoagulantes inyectables (B01A2A)

Especialidad farmacéutica (laboratorio)	Composición-presentación	Código nacional
Heparina		
Calciparina Choay	5.000 UI-4 jer. 0,2 ml	944082
(Sanofi Synthelabo)	75.000 UI-4 jer. 0,3 ml	768093
Heparina Cálcica Rovi	17.500 UI-2 jer. prec. 0,7	768101
(Rovi)	5.000 UI-4 jer. prec. 0,2	950600
	75.00 UI-4 jer. prec. 0,3	768127
	25.000 UI-2 jer. prec. 1 ml	768119
Heparina Sódica Leo	5.000 UI-I vial 5ml	768168
(Byk Leo)	25.000 UI-I vial 5 ml	768176
Heparina Sódica Pan Química	5.000 UI-I vial 5 ml	994806
(Pan Química Farmacéutica)	25.000 UI-I vial 5 ml	994822
Heparina Sódica Rovi	5.000 UI-I vial 5 ml	768200
(Rovi)	25.000 UI-I vial 5 ml	768218
	5.000 UI-4 jer. 0,2 ml	994756
	7.500 UI-4 jer. 0,3 ml	994764
	25.000 UI-2 jer. 1ml	994772
Heparina Sódica Vedim	5.000 UI-I vial 5 ml	941641
(UCB Pharma)	25.000 UI-I vial 5 ml	941633
Heparina Sódica Wasserman	5.000 UI-I vial 5 ml	962357
(Chiesi Wasserman)	25.000 UI-I vial 5 ml	956235
Heparina Vascular Rovi	2,5%-3 amp. 1 ml	768226
(Rovi)		
Bemiparina		
Hibor	2.500 UI-10 jer. 0,2 ml	882126
(Rovi)	2.500 UI-2 jer. 0,2 ml	882118
	3.500 UI-10 jer. 0,2 ml	882100
	3.500 UI-2 jer. 0,2 ml	882068
Dalteparina		
Boxol	5.000 UI-10 jer. 0,2 ml	882670
(Rovi)	5.000 UI-2 jer. 0,2 ml	882191
	2.500 UI-10 jer. 0,2 ml	882183
	2.500 UI 2 jer. 0,2 ml	882167
Fragmin	2.500 UI-2 jer. 0,2 ml	877902
(Pharmacia Upjohn)	2.500 UI-10 jer. 0,2 ml	878272
	5.000 UI-2 jer. 0,2 ml	878603
	5.000 UI-10 jer. 0,2 ml	878629
	7.500 UI-10 jer. 0,3 ml	879056
	10.000 UI-5 jer. 0,4 ml	879072
	10.000 UI-10 amp. 1ml	879205
	12.500 UI-5 jer. 0,5 ml	879080
	15.000 UI-5 jer. 0,6 ml	879098
	18.000 UI 5 jer. 0,72 ml	879114
Enoxaparina		
Clexane	20 mg/2.000 UI-2 jer. 0,2 ml	874594
(Rhône Poulenc Rorer)	20 mg/2.000 UI-10 jer. 0,2 ml	874644
	20 mg/2.000 UI-2 amp. 0,2 ml	874933
	20 mg/2.000 UI-10 amp. 0,2 ml	874941
	40 mg/4.000 UI-2 amp. 0,4 ml	875070
	40 mg/4.000 UI-10 amp. 0,4 ml	875088
	40 mg/4.000 UI-2 jer. 0,4 ml	875138
	40 mg/4.000 UI-10 jer. 0,4 ml	875153
	60 mg/6.000 UI-10 jer. 0,6ml	753830
	60 mg/6.000 UI-2 jer. 0,6 ml	753624
	80 mg/8.000 UI-10 jer. 0,8 ml	875195
	80 mg/8.000 UI-2 jer. 0,8 ml	875161
	100 mg/10.000 UI-2 jer. 1 ml	875211
	100 mg/10.000 UI-10 jer. 1 ml	875286

Tabla I. Heparina y otros anticoagulantes inyectables (B01A2A) (cont.)

Especialidad farmacéutica (laboratorio)	Composición-presentación	Código nacional
Decipar (Italfarmaco)	20 mg/2.000 UI 10 amp. 0,2 ml	883074
	20 mg/2.000 UI-2 amp. 0,2 ml	883066
	20 mg/2.000 UI-10 jer. 0,2 ml	882993
	20 mg/2.000 UI-2 jer. 0,2 ml	882985
	40 mg/4.000 UI-2 amp. 0,4 ml	883124
	40 mg/4.000 UI-10 amp. 0,4 ml	883140
	40 mg/4.000 UI-10 jer. 0,4 ml	883090
	40 mg/4.000 UI-2 jer. 0,4ml	883082
	60 mg/6.000 UI-2 jer. 0,6 ml	839274
	60 mg/6.000 UI-10 jer. 0,6 ml	839407
	80 mg/8.000 UI-10 jer. 0,8 ml	840322
	80 mg/8.000 UI-2 jer. 0,8 ml	839944
	100 mg/10.000 UI-2 jer. 1 ml	840561
	100 mg/10.00 UI-10 jer. 1 ml	840637
Nadroparina		
Fraxiparina (Sanofi Synthelabo)	2.850 UI-10 jer. 0,3 ml	657726
	2.850 UI-2 jer. 0,3 ml	657718
	3.800 UI-10 jer. 0,4 ml	665638
	3.800 UI-2 jer. 0,4 ml	999409
	3.800 UI-10 jer. 0,4 ml	657742
	3.800 UI-2 jer. 0,4 ml	657734
	5.700 UI-10 jer. 0,6 ml	665620
	5.700 UI-10 jer. 0,6 ml	657791
	5.700 UI-2 jer. 0,6 ml	999391
	5.700 UI-2 jer. 0,6 ml	657759
	7.600 UI-10 jer. 0,8 ml	665752
	7.600 UI-10 jer. 0,8 ml	657940
	7.600 UI-2 jer. 0,8 ml	665760
	7.600 UI-2 jer. 0,8 ml	657809
Tinzaparina		
Innohep (Farmacusi)	10.000 UI/ml-2 jer. 0,45 ml	814905
	10.000 UI/ml-10 jer. 0,45 ml	814970
	10.000 UI/ml 2-jer. 0,35 ml	814863
	10.000 UI/ml-10 jer. 0,35 ml	814897
	10.000 UI/ml-2 jer. 0,25 ml	712067
	10.000 UI/ml-10 jer. 0,25 ml	812115
	20.000 UI/ml 2-jer. 0,5 ml	745190
	20.000 UI/ml 2-jer. 0,7 ml	745422
	20.000 UI/ml 2-jer. 0,9 ml	746107
	20.000 UI/ml 10-jer. 0,5 ml	745216
	20.000 UI/ml 10-jer. 0,7 ml	745869
	20.000 UI/ml 10-jer. 0,9 ml	746461

Fuente: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: CGCOF, 2001.

En cuanto a las HBPM, se diferencian en el origen de la materia prima y en el método de fraccionamiento. Si bien presentan algunas diferencias en cuanto a peso molecular, vida media plasmática y relación de actividad Xa respecto a la IIa, a efectos terapéuticos deben considerarse equivalentes, aunque no intercambiables. En consecuencia debe respetarse la dosificación

y modo de empleo de cada una de las especialidades.

Las HBPM comercializadas en España son bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina. Bemiparina está sólo aprobada para uso profiláctico y no para tratamiento de las trombosis venosas profundas.

En la tabla I se recogen las heparinas y otros anticoagulantes orales

comercializados en España, tal como figuran en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (edición 2001).

INTERACCIONES

La administración conjunta con otros fármacos que actúan sobre la hemostasia como otros anticoagulantes, trombolíticos, AINE, glucocorticoides sistémicos, ticlopidina, clopidogrel, antagonistas de la vitamina K, etc. puede potenciar el efecto anticoagulante de las heparinas.

USOS Y POSOLOGÍA

Las heparinas se usan cuando se requiere una acción anticoagulante rápida y de corta duración, principalmente en dos situaciones:

- Prevención de las trombosis venosas profundas. Generalmente en cirugía de bajo riesgo (digestiva, cirugía menor, etc.) o de alto riesgo (oncológica, cerebral, o en las de larga estancia hospitalaria).
- Tratamiento de las trombosis venosas profundas (TVP) con o sin

embolia pulmonar. Se inicia con heparina y cuando se estabiliza el tiempo de protrombina al valor deseado, se deja la heparina y se continua con los anticoagulantes orales.

Se pueden emplear tanto las HNF como las HBPM, si bien las HBPM presentan ventajas como la posibilidad de administración en una única dosis diaria que puede pautarse según el peso del paciente sin necesidad de controlar el efecto antitrombótico porque no interaccionan con las proteínas plasmáticas. También tienen menor frecuencia algunos efectos adversos.

La HNF puede administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa mediante inyecciones intermitentes o mediante infusión continuada. En términos generales, para la profilaxis de situaciones de bajo riesgo se administra HNF por vía subcutánea 2 horas antes de la operación y cada 12 horas durante 7 a 10 días.

En el tratamiento de accidentes tromboembólicos en general se administran 2.500 UI/10 kg de peso, administrando la siguiente dosis 12 horas después. Las dosis posteriores se fijarán en función de los resultados de los test de coagulación.

Si se utilizan las HBPM como profilaxis, se recomienda iniciar el trata-

miento 2 horas antes de la cirugía y mantenerlo 7 días o hasta la movilización del paciente, cuando el riesgo es moderado. Si el riesgo es elevado, la duración se sitúa en torno al mes. Las dosis recomendadas dependen de cada una de ellas. Con enoxaparina y nadroparina se empieza el tratamiento 12 horas antes de la cirugía.

Si la indicación es el tratamiento de la trombosis venosa profunda deben administrarse en general unos 7-10 días hasta que los anticoagulantes orales hayan alcanzado un nivel de anticoagulación suficiente. Las HBPM se dosifican en este caso como si fuese cirugía de alto riesgo. □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Anónimo. Heparinas. The Pharmaceutical Letter 1999; 1 (1): 1-5.
- Avery's. Drug Treatment. 4.^a ed. Langhorne: Adis International, 1997.
- CGCOF. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
- Drugdex. Micromedex 2000.
- Erviti J, Paloma MJ. Heparinas de bajo peso molecular. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 1998; 6 (5): 1-10.
- VVAA. Guía de Actuación en Atención Primaria. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 1999.