

**Seminarios de diabetes**

# Indicaciones para el uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes con diabetes mellitus

## *Indications for the use of low molecular weight heparins in patients with diabetes*

P. Marco Vera, P. Beneit Villena

Sección de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

### Resumen

La diabetes mellitus es reconocida como una situación clínica que favorece la aparición de enfermedad tromboembólica tanto en el territorio arterial como en el venoso. Las heparinas de bajo peso molecular son un grupo de fármacos bioequivalentes de amplio uso en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad trombótica, especialmente en el tromboembolismo venoso. Sin embargo, en la bibliografía y las guías de práctica clínica no se encuentran referencias que permitan obtener un grado de recomendación alto para protocolizar su uso en pacientes con diabetes. En este artículo de revisión se analizan los datos publicados sobre uso de las heparinas de bajo peso molecular en la diabetes mellitus, considerando los factores de riesgo tromboembólico asociados que suelen presentar estos pacientes y el manejo especial en caso de insuficiencia renal, así como el beneficio que aportan en el manejo de las úlceras distales isquémicas cuando estas heparinas se asocian al tratamiento.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, heparinas de bajo peso molecular, enfermedad tromboembólica, riesgo cardiovascular, pie diabético.

### Abstract

Diabetes mellitus is recognized as a clinical situation that favors the occurrence of thromboembolic disease, in the arterial as well as in the venous territory. Low-molecular-weight heparins are a bioequivalent group of drugs used in the prophylaxis and treatment of thrombotic disease, especially in the venous thromboembolism. However, searching in the literature and in the guides of clinical practice no references can be found to obtain a high grade of recommendation to implement their use in patients with diabetes. In this review article, published date on the use of low-molecular-weight heparins in diabetes are analyzed, considering the associated thromboembolic risk factors that these patients have and especial management in case of renal insufficiency, as well as their benefits in ischemic distal ulcers when these heparins are included in the treatment.

**Keywords:** diabetes, low-molecular-weight heparins, venous thromboembolism, cardiovascular risk factors, diabetic foot.

### Introducción

La diabetes mellitus actualmente está siendo reconocida como una patología asociada a episodios trombóticos. Ya en publicaciones previas que datan de 1979, el estudio Framingham<sup>1</sup> establecía que la diabetes representa una de las causas más frecuentes para padecer enfermedad aterotrombótica. Tanto la diabetes tipo 1 como la tipo 2 se asocian a patología trombótica, especialmente si los niveles de hemoglobina glucosilada son superiores al 7%. De hecho, en la bibliografía y en las guías de práctica clínica, las complicaciones trombóticas arteriales o venosas suponen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes. Sin embargo, aunque la asociación entre diabetes mellitus y enfermedad ateromatosa arterial está bien definida,

*Fecha de recepción: 14 de diciembre de 2009*

*Fecha de aceptación: 31 de diciembre de 2009*

#### Correspondencia:

P. Marco. Servicio de Hematología. Sección de Hemostasia y Trombosis. Hospital General Universitario de Alicante. Edificio del Centro de Diagnóstico, 1.ª planta. Avda. Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. Correo electrónico: marco\_pas@gva.es

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

existe bastante controversia acerca de la asociación entre esta enfermedad y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) representan un grupo farmacológico importante en la profilaxis y tratamiento de la ETV (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), cuya eficacia está probada y recomendada en la guías de práctica clínica. Aunque también tienen indicación en los síndromes coronarios agudos, fundamentalmente su uso está dirigido a la prevención y terapia de la ETV<sup>2</sup>.

El riesgo de padecer ETV ha sido investigado en amplios estudios de cohortes, aunque los datos son controvertidos dependiendo del diseño y del tipo poblacional. Tsai et al., en el año 2002, en un estudio epidemiológico que incluía a 148.054 individuos con un seguimiento de 1 año, indicaban que la incidencia anual de ETV en pacientes diabéticos era del 2,1%, con un aumento del 60% respecto a pacientes no diabéticos<sup>3</sup>. Sin embargo, estos datos no fueron confirmados en un estudio de cohortes que incluyó a 111.280 mujeres, en el que no se encontró asociación entre diabetes y tromboembolismo pulmonar<sup>4</sup>. Otros estudios retrospectivos han aportado datos de incidencia mayor en diabéticos tipo 1 (7%) que en tipo 2 (4,12%), con un riesgo relativo de 2,27 (IC del 95%:1,7-2,95)<sup>5</sup>.

Recientemente, algunos autores han indicado la asociación cada vez más frecuente entre patología trombótica arterial y venosa, y que son muchas las circunstancias clínicas que favorecen la asociación de ambas modalidades de trombosis<sup>6</sup>. En este mismo sentido, las guías clínicas de profilaxis antitrombótica en ETV ponen de manifiesto la necesidad de considerar a los pacientes con síndromes coronarios agudos o con ictus cerebrales trombóticos como de alto riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente cuando están hospitalizados, lo que prevé una clara indicación de profilaxis antitrombótica<sup>2</sup>. Los pacientes diabéticos, debido a su alto riesgo de padecer patología arterial trombótica, deben ser incluidos en este grupo de riesgo, más aún cuando sabemos que el paciente diabético tipo 2 suele presentar más de un factor de riesgo para padecer ETV.

Además de estos factores de riesgo clínicos, se han descrito alteraciones en las proteínas de la hemostasia que pueden aumentar todavía más el riesgo. Se ha indicado que la glucosilación de ciertos inhibidores de la hemostasia, como por ejemplo la antitrombina (que conlleva una disfunción de esta serpina) y el incremento del fibrinógeno y del factor VIII:C, así como del factor de Von Willebrand y del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), que son indicadores de lesión endotelial, van a contribuir a establecer en el diabético una situación de hipercoagulabilidad<sup>5</sup>.

### Uso de las heparinas de bajo peso molecular en pacientes diabéticos

Las HBPM son un grupo de fármacos bioequivalentes que se obtienen a partir de la heparina no fraccionada por métodos de despolimerización química o enzimática. Estas diferencias en cuanto a los métodos de obtención hacen que haya una amplia variación en los pesos moleculares de las diferentes HBPM. Ni siquiera en la actualidad existe homogeneidad en cuanto a todas las indicaciones, la eficacia clínica y el riesgo de sangrado asociado a la terapia.

Su efecto antitrombótico, sin embargo, sí que es común a todas ellas, bloqueando el factor X activado de la coagulación, una enzima fundamental para transformar la protrombina en trombina e inducir la transformación del fibrinógeno en fibrina. Las HBPM han demostrado ser al menos tan eficaces y seguras como su predecesora, la heparina no fraccionada. No obstante, en la actualidad se está generalizando su uso por presentar algunas ventajas como la dosis única diaria, la administración por vía subcutánea, su farmacocinética previsible y el menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

Los estudios iniciales y con mayor número de pacientes se realizaron para intentar demostrar la eficacia y seguridad de las HBPM en la prevención de la ETV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (prótesis total de cadera y rodilla), siendo la indicación con un grado de evidencia 1A. Posteriormente se han establecido otras indicaciones con diferentes grados de evidencia en cirugía digestiva, ginecológica y urológica, cirugía de neoplasias y otras con diferentes escalas de riesgo tromboembólico<sup>7</sup>.

Los pacientes no quirúrgicos hospitalizados también tienen indicación de profilaxis antitrombótica, aunque las publicaciones y las guías de práctica clínica no llegan a tener los grados de evidencia de que se dispone para los pacientes quirúrgicos. Se recomienda en los pacientes con infarto de miocardio o ictus cerebral isquémico, en inmovilizados, en caso de neoplasias activas o tratadas con poliquimioterapia, en la insuficiencia cardiaca, en las trombofilias y en todos aquellos pacientes con factores de riesgo asociados<sup>2</sup>.

A pesar de estas ventajas de uso de las HBPM, debemos considerar dos limitaciones a su empleo, como son la no existencia de un antídoto eficaz (el sulfato de protamina es sólo parcialmente eficaz) y la acumulación en los pacientes con una mala función renal, circunstancia clínica que puede aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes diabéticos, en su mayoría debido a la patología asociada que suelen presentar, tendrán factores adicionales de riesgo para padecer ETV, como la enfermedad coronaria isquémica, el embolismo cerebral y periférico, las dislipemias, el sobrepeso, etc.

Las guías de práctica clínica no establecen intervenciones específicas para la profilaxis en pacientes con diabetes mellitus, y de hecho no recomiendan el uso de profilaxis antitrombótica para la ETV cuando la diabetes mellitus es el único factor de riesgo. A raíz de estudios que aportan una calidad intermedia, la ponderación del riesgo del paciente diabético tiene un peso de 1 punto (factor de bajo riesgo)<sup>2</sup>. Por tanto, se debe considerar la profilaxis antitrombótica con HBPM en los pacientes diabéticos cuando concurren otras patologías o factores de riesgo clínico que aumenten la ponderación del riesgo.

En los casos en que se considere tomar la decisión de iniciar la tromboprofilaxis, la indicación de ésta será de 4.000 UI en inyección subcutánea cada 24 horas, en caso de función renal normal. Si el paciente tuviera otras circunstancias clínicas que le incluyeran en un grupo de alto riesgo trombótico, se podría considerar la posibilidad de aumentar las dosis de HBPM ajustadas al peso del enfermo.

Respecto al tratamiento de la ETV, tanto de la trombosis venosa profunda como del embolismo pulmonar, la terapia con una HBPM tiene la misma indicación que en pacientes no diabéticos, debiendo optarse por la dosis única diaria con el adecuado ajuste al peso, y planteándose, según las características y elección del paciente, el paso a anticoagulantes antivitaminas K o continuar con la HBPM. En esta elección será de gran importancia la consideración de la insuficiencia renal, que sin duda es un factor limitante para su uso<sup>8</sup>.

Por tanto, en los casos en que la HBPM esté indicada como profilaxis o terapia de la ETV, se debe considerar la medición del efecto anti-Xa en plasma a fin de conocer si se está acumulando la HBPM, lo que supondría un aumento del riesgo de sangrado en los pacientes.

Otro aspecto que debe considerarse en esta revisión es el uso de las HBPM en pacientes con arteriopatía periférica avanzada y en el pie diabético. Varias publicaciones valoran el uso de una HBPM en la mejora de los problemas de la microvasculatura en

pacientes diabéticos, y de forma especial en el manejo de las úlceras distales y el pie diabético. Una alteración en la vascularización con deficiente llegada de oxígeno a la microcirculación tendrá consecuencias negativas sobre la oxigenación del tejido afectado, lo que, asociado a una serie de alteraciones hemostáticas (hiperfibrinemia, activación plaquetaria y disfunción endotelial), favorecerá la aparición de úlceras cutáneas con necrosis que, en casos extremos, pueden conducir a las amputaciones<sup>9</sup>. En un estudio que incluyó a 87 pacientes con enfermedad oclusiva arterial periférica y úlceras en los pies, el uso de dalteparina produjo una disminución de la generación de trombina y un aumento de la porosidad de la fibrina; esto disminuye la activación de la hemostasia y aumenta la eficacia de la fibrinólisis fisiológica, con mejora de la microcirculación y, a la larga, posible mejoría de las lesiones distales neurovasculares de los pacientes diabéticos<sup>10</sup>. Los autores demuestran una mejoría de ciertos parámetros hemostáticos y de la fibrinólisis, que deberían mejorar la oxigenación del área ulcerada y, aunque no encuentran cambios significativos en el tamaño del área lesionada, sí observan una disminución del número de amputaciones, con dos casos en el grupo de dalteparina y ocho en el grupo placebo<sup>10</sup>. El beneficio de las HBPM probablemente se consigue por una mejora de los parámetros hemostáticos que activan la hemostasia y la fibrinólisis, como ya se ha comentado, pero además se combina con un efecto antiinflamatorio y proangiogénico y con una proliferación de fibroblastos en el área lesionada. En otro estudio multicéntrico que incluyó a 70 pacientes se utilizó bemiparina comparada con placebo en pacientes diabéticos con pie diabético tratados en atención primaria. Este estudio demostró un 70% de mejoría en las úlceras distales en el grupo tratado con bemiparina frente al 45,5% en el grupo placebo<sup>11</sup>. Ambos trabajos concluyen que las HBPM tienen un papel beneficioso en el tratamiento de las lesiones isquémicas distales en pacientes diabéticos.

## Conclusiones

Las HBPM no tienen una recomendación concluyente a favor de su uso en los pacientes diabéticos, aunque la práctica clínica basada en recomendaciones de expertos aconseja su uso en la profilaxis de la ETV cuando se asocien otros factores de riesgo trombótico (habituales en estos pacientes). Los pacientes diabéticos que desarrollen ETV podrán ser tratados como cualquier paciente con HBPM, para pasar posteriormente a fármacos anti-vitamina K. La limitación más significativa en su uso aparecerá en los casos de insuficiencia renal, ya que existe una cierta probabilidad de acumulación de la HBPM, con incremento biológico de su efecto anticoagulante y, por tanto, del riesgo de sangrado. En este subgrupo de pacientes se debe realizar un control del efecto anticoagulante midiendo los niveles de antifactor Xa, y reajustar la dosis de la HBPM.

Respecto al tratamiento con HBPM en pacientes con patología de pie diabético, los artículos publicados muestran una mejora significativa con su uso en estos casos, aunque las publicaciones

## Consideraciones prácticas

- Las dos principales limitaciones de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son que no existe un antídoto eficaz y la acumulación en caso de insuficiencia renal, con el mayor riesgo de hemorragia que ello implica.
- El uso profiláctico de las HBPM en la diabetes dependerá de la existencia de otros factores de riesgo que indiquen su utilización. Estos factores de riesgo son más frecuentes en los pacientes con diabetes.
- Algunos trabajos indican un probable beneficio de las HBPM en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, pero todavía es prematura su recomendación generalizada.

incluyen un número limitado de sujetos y se precisarían estudios más amplios, correctamente diseñados y con una evaluación objetiva de la respuesta clínica y biológica. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con lo desarrollado en este artículo.

## Bibliografía

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59:8-13.
2. Medrano FJ, Navarro A, Vidal S, Alonso C, Gutiérrez R, Marín I. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007.
3. Tsai A, Cushman M, Rosamond W, Heckbert S, Polak J. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. *Arch Intern Med*. 2002;162:1182-9.
4. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997;277:642-5.
5. Petruskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1017-21.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JE, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest*. 2008;133:381-453S.
7. Franchini M, Mannucci PM. Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin? *Eur J Intern Med*. 2008;19:476-81.
8. Lim W. Using low molecular weight heparin in special populations. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; DOI 10.107/s 112339-009-0418-z (in press).
9. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, et al. Prophylaxis against deep venous thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with low molecular weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008;1688:1805-12.
10. Kalani M, Siveira A, Blombäck M, Apelqvist J, Eliasson B, Eriksson JW, et al. Beneficial effects of dalteparin on haemostatic function and local tissue oxygenation in patients with diabetes, severe vascular disease and foot ulcers. *Thromb Res*. 2007;120:653-61.
11. Rullan M, Cerdà L, Frontera G, Masmiquel L, Llobera J. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemiparin: a randomized, triple-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Diabet Med*. 2008;25:1090-5.