

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN ATENCIÓN PRIMARIA

Sumario

- **Introducción**
- **Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa**
- **Indicaciones controvertidas**
 - **Traumatismos de miembros inferiores (escayolas, esguinces)**
 - **Viajes de larga duración**
- **Uso en situaciones especiales**
 - **Ancianos**
 - **Obesos**
 - **Insuficiencia renal**
 - **Embarazadas**
- **Efectos adversos**

INTRODUCCIÓN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen por despolimerización química o enzimática de la heparina estándar o no fraccionada (HNF). A diferencia de ésta, presentan una elevada biodisponibilidad, incluso administradas por vía subcutánea (del 85-95%), un nivel en sangre predecible con escasa variabilidad individual y una vida media mayor. Ello permite su administración por vía subcutánea cada 12 ó 24 h, a dosis fijas, sin necesidad de controles analíticos para monitorizar la respuesta anticoagulante o de ajustes de dosis, a menos que la obesidad mórbida o la insuficiencia renal avanzada estén presentes^{1,2}.

Actualmente se dispone de 5 HBPM comercializadas en España: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina. Se diferencian básicamente en el método de fraccionamiento y en su peso molecular, siendo menos relevantes sus diferencias en actividad, por lo que en la práctica se las puede considerar terapéuticamente equivalentes, aunque no intercambiables. Por tanto, se debe respetar su indicación, dosificación y modo de empleo (ver tabla 1).

En las últimas décadas han aparecido múltiples estudios que avalan a las HBPM como un tratamiento, cuando menos tan seguro y eficaz y más coste-efectivo que las heparinas no fraccionadas, en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) que incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP), considerándose los fármacos de elección en la prevención del tromboembolismo venoso. A ello hay que añadir algunas ventajas de tipo farmacológico, como su fácil manejo y sus escasos efectos secundarios (ver tabla 2)^{1,2}. De hecho, han permitido que se pueda tratar la TVP a nivel extrahospitalario, cuando anteriormente se trataba exclusivamente en el hospital.

Esto ha llevado a que surja una preocupación entre los médicos de familia, ya que la frecuencia de prescripción de estas heparinas es cada vez mayor en atención primaria, pero existe una carencia de información y guías de apoyo^{3,4}.

Aunque las HBPM tienen las indicaciones autorizadas de profilaxis y tratamiento de la ETV, en este boletín nos centraremos en abordar la tromboprofilaxis, el uso en situaciones especiales y sus principales efectos adversos.

Las HBPM se consideran terapéuticamente equivalentes, pero se deben respetar las dosis y pautas recomendadas en cada indicación, porque no son intercambiables

Tabla 2. **Ventajas de las HBPM sobre la heparina no fraccionada**^{1,4}

- Mayor biodisponibilidad que la heparina no fraccionada subcutánea.
- Mayor duración del efecto anticoagulante, permitiendo su administración 1-2 veces al día.
- Su respuesta anticoagulante (actividad anti-Xa) se correlaciona con el peso corporal, lo que permite la administración a dosis fijas. Solamente en personas extremadamente obesas o con insuficiencia renal grave puede requerirse un ajuste de dosis.
- No precisan monitorización de la coagulación.
- Menor probabilidad de trombocitopenia.
- Menor riesgo de originar pérdida de masa ósea.
- Administración segura en el ámbito ambulatorio.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

En el ámbito quirúrgico, numerosos estudios han estratificado el riesgo de ETV, según la edad y el tipo de intervención a la que se someten los pacientes; sin embargo, en los pacientes hospitalizados por procesos médicos y en los pacientes ambulatorios, la información disponible es cuantitativa y cualitativamente menor. No hay modelos de valoración del riesgo para pacientes médicos que hayan sido validados prospectivamente y que puedan ser fácilmente utilizados por los clínicos para determinar la necesidad de anticoagulación en un paciente específico¹.

Un grupo de trabajo multidisciplinar de la Sociedad Andaluza y la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria ha elaborado la Guía de Práctica Clínica PRETEMED⁵ con el objetivo de realizar recomendaciones sobre la profilaxis de la ETV en pacientes con enfermedades médicas agudas o crónicas en el ámbito hospitalario y ambulatorio. Esta guía incorpora una tabla para calcular el riesgo de ETV en procesos médicos y recomienda medidas físicas o tromboprofilaxis con heparinas en función del riesgo ajustado obtenido, según la presencia de distintos procesos precipitantes y de otras circunstancias clínicas. Dicha tabla puede servir de ayuda en la toma de decisiones, pero no está validada, por lo que tendrá que ser finalmente el médico de familia quien deba tomar una decisión compartida sobre la conveniencia o no de la tromboprofilaxis¹ (ver tabla 3).

Las HBPM se suelen emplear a dosis fijas para la tromboprofilaxis y ajustadas según el peso, para el tratamiento. En general, la duración recomendada para la profilaxis de ETV en cirugía general y en pacientes médicos no quirúrgicos suele ser hasta que persista el riesgo de ETV, que acostumbra a ser hasta la deambulación completa del paciente (7-10 días). En el caso de cirugía ortopédica de cadera (artroplastia y fractura) se recomienda prolongar la profilaxis hasta 28-35 días^{2,3} (ver tabla 1).

Tabla 3. **Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en procesos médicos e indicaciones de tromboprofilaxis⁵**

	PESOS AJUSTADOS		
	1	2	3
Procesos precipitantes	Embarazo/puerperio ^a Viajes en avión > 6 h	Enfermedad inflamatoria intestinal activa Infección aguda grave Insuficiencia cardiaca clase III Neoplasia	Accidente vascular agudo con parálisis de miembros inferiores EPOC con descompensación grave Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardiaca clase IV Mieloma con quimioterapia ^d Traumatismos de miembros inferiores sin cirugía
Procesos asociados	Diabetes mellitus Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de miembros inferiores Trombosis venosa superficial previa	Síndrome nefrótico Trombofilia ^b TVP previa ^c Vasculitis (Behçet/Wegener)	
Fármacos	Anticonceptivos hormonales Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores de la aromatasa Tamoxifeno-raloxifeno Terapia hormonal sustitutiva	Quimioterapia	
Otros	Catéter venoso central Edad > 60 años IMC > 28 Kg/m ² Tabaquismo > 35 cigarrillos/día	Encamamiento > 4 días	

- (a) Peso 3 si: embarazo y trombofilia; Peso 4 si: embarazo y TVP previa.
 (b) Peso 2 si: factor V de Leyden en > 60 años, déficit de proteína S o C, déficit combinado, déficit de antitrombina, anticuerpos antifosfolípidos.
 Peso 1 si: factor VIII > 150% o factor V de Leyden en < 60 años.
 (c) Peso 3 si: TVP previa espontánea.
 Peso 5 si: TVP previa y trombofilia.
 (d) Peso 4 si: mieloma en tratamiento con quimioterapia y talidomida.

Cálculo del riesgo ajustado (RA)

RA= suma de pesos de los distintos procesos precipitantes (color azul) + suma de pesos de otras circunstancias de riesgo.
 Esta fórmula sólo puede aplicarse si el paciente presenta al menos un proceso precipitante o un proceso asociado con peso ajustado ≥ 2 .

Recomendaciones de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa

Riesgo ajustado	Recomendación
1-3	Considerar el uso de medidas físicas
4	Se sugiere profilaxis con HBPM
> 4	Se recomienda profilaxis con HBPM

Tabla 1. **Posologías recomendadas de HBPM^{6-10*}**

Indicaciones	Grado de riesgo	Bemiparina (Hibor [®])	Dalteparina (Fragmin [®])	Enoxaparina (Clexane [®])	Nadroparina (Fraxiparina [®])	Tinzaparina (Innohep [®])
Profilaxis ETV en cirugía	Cirugía general con riesgo moderado de ETV	2500 UI/día	2500 UI/día	2000 UI/día	2850 UI/día	3500 UI/día
	Cirugía ortopédica con alto riesgo de ETV	3500 UI/día	2500 UI/12 h o 5000 UI/día	4000 UI/día	2850-3800 UI/día hasta el 3er. día y luego 3800-5700 UI/día	4500 UI/día
Profilaxis ETV en pacientes médicos no quirúrgicos	Riesgo moderado de ETV	2500 UI/día	2500 UI/día	2000 UI/día	2850 UI/día	3500 UI/día
	Riesgo elevado de ETV	3500 UI/día	5000 UI/día	4000 UI/día	3800-5700 UI/día	4500 UI/día
Tratamiento de la TVP con o sin embolia pulmonar		115 UI/Kg/día durante 7±2 días	100 UI/Kg/12 h o 200 UI/Kg/día durante al menos 5 días	100 UI/Kg/12 horas o 150 UI/Kg/día durante 10 días	85,5 UI/Kg/12 h o 171 UI/kg/día durante 10 días	175 UI/Kg/día durante al menos 6 días

* No se incluyen otras indicaciones como el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y la prevención en hemodiálisis.

INDICACIONES CONTROVERTIDAS

Traumatismos de miembros inferiores (escayolas, esguinces)

El uso de trombopprofilaxis en pacientes con inmovilización de miembros inferiores con vendajes, escayolas u ortesis es probablemente uno de los puntos más controvertidos en la discusión sobre la prevención de la ETV, debido a que no existe suficiente evidencia.

Se ha publicado una revisión sistemática de la colaboración Cochrane¹¹ que recoge 6 ensayos clínicos (1.490 pacientes) que compara la profilaxis con HBPM frente a no profilaxis o placebo en pacientes adultos con inmovilización de miembros inferiores con vendajes, escayola u ortesis durante al menos una semana. La población incluida en los ensayos es heterogénea e incluye pacientes con fracturas, lesiones en tejidos blandos y rupturas de tendones. Los autores concluyen que las HBPM deben ser consideradas en pacientes con inmovilización de los miembros inferiores para prevenir el tromboembolismo venoso; no sólo en pacientes con escayolas por encima de la rodilla, sino también en pacientes con escayola por debajo de la misma.

Se recomienda profilaxis con HBPM en pacientes con traumatismo de los miembros inferiores con fractura durante el periodo de inmovilización con férula o vendaje del miembro afectado, sobre todo tras fracturas abiertas o complejas que requieren mecanismos de fijación. En caso de traumatismo de miembro inferior sin fractura (esguince de tobillo), la indicación de profilaxis con HBPM se hará en función de la presencia de otros factores de riesgo y de la necesidad o no de inmovilización y reposo, administrándose la HBPM durante el periodo de inmovilización de la extremidad inferior^{1,5}.

No se han encontrado estudios sobre el uso de HBPM en niños en estas situaciones. Además, en las fichas técnicas, su uso no está recomendado⁶⁻¹⁰.

Viajes de larga duración

Los viajes de larga duración pueden provocar un pequeño aumento del riesgo de ETV. La Guía ACCP 2012¹² y la Guía PRETEMED⁵ recomiendan a los viajeros con riesgo de padecer ETV que deambulen frecuentemente, ejerciten los músculos de la pantorrilla, si es posible, que se sienten en un asiento de pasillo, o que usen medias de compresión. No se recomienda el uso de aspirina o anticoagulantes de forma sistemática.

En caso de que el paciente tenga un riesgo de ETV elevado y requiera trombopprofilaxis, se administrará una dosis única de HBPM⁵.

En caso de traumatismo sin fractura, deben valorarse otros factores de riesgo para usar HBPM

USO EN SITUACIONES ESPECIALES

Ancianos

En general los ancianos deberían ser tratados con las mismas dosis (calculadas en función del peso) que el resto de los pacientes adultos, aunque en ancianos con peso inferior a 45 kg, esto podría suponer un aumento del riesgo de sangrado^{1,4}.

Obesos

No hay mucha información relativa a si las personas extremadamente obesas deben recibir HBPM a dosis fijas o calculadas en función del peso. Los estudios disponibles sugieren no cambiar las dosis calculadas en función del peso con enoxaparina, dalteparina y tinzaparina en sujetos con pesos iguales o inferiores a 144, 190 y 165 kg, respectivamente⁴. La Guía ACCP 2012 sugiere que, en pacientes obesos, la dosis basada en el peso es preferible a la dosis fija¹².

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de acumulación de HBPM y requieren una evaluación cuidadosa y una vigilancia de los signos o síntomas de sangrado³. Es importante que los pacientes que padecen insuficiencia renal estén adecuadamente anticoagulados, a pesar del aumento potencial del riesgo de sangrado⁴. Dado que las HBPM se eliminan en gran parte inalteradas por vía renal, es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)^{2,12}. Únicamente las fichas técnicas de enoxaparina y nadroparina indican cómo reducir la dosis en la profilaxis^{8,9}.

La presencia de insuficiencia renal combinada con otros riesgos, especialmente en ancianos frágiles o de avanzada edad, puede desaconsejar su uso³.

Embarazadas

Las HBPM son el tratamiento de elección durante el embarazo ya que no atraviesan la barrera placentaria y son más seguras para el feto que los anticoagulantes orales¹. El riesgo de ETV aumenta en el embarazo y es la principal causa de mortalidad materna durante el mismo³. Su mayor incidencia se ha visto en el periodo posparto, sobre todo en aquellas mujeres a las que se les ha practicado una cesárea. Los datos disponibles no apoyan la anticoagulación de todas las embarazadas que tienen que hacer reposo y tampoco se recomienda una profilaxis antenatal de rutina si no hay otros factores de riesgo de ETV¹³.

También pueden utilizarse en la lactancia puesto que aparecen en la leche materna sólo en pequeñas cantidades¹.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más graves de las HBPM son las hemorragias y la trombocitopenia.

- Las hemorragias son más frecuentes en pacientes ancianos y/o con insuficiencia renal. El riesgo de hemorragia está relacionado con la dosis, la condición clínica del paciente y el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos¹. La tasa de hemorragias graves descrita oscila entre 0,5 y 6,5% y no se han descrito diferencias entre las distintas heparinas².
- La trombocitopenia provocada por heparinas es una complicación inmunológica bien conocida y que puede ser fatal. Aparece a los 5-21 días tras el inicio del tratamiento en menos de un 1% de los tratados^{2,3}. Por ello, antes de comenzar la administración de HBPM, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas y posteriormente, de forma regular hasta el final del tratamiento⁶⁻¹⁰.

Otro de los efectos adversos descritos es la hiperkaliemia. La hiperkaliemia sintomática es poco probable a no ser que haya otra causa concurrente. Este riesgo parece aumentar con la duración del tratamiento. Se deberían monitorizar los electrolitos séricos en pacientes con riesgo como: diabéticos, aquellos con insuficiencia renal, con acidosis metabólica preexistente, con potasio plasmático elevado o aquellos pacientes en tratamiento con suplementos de potasio o medicamentos que incrementen el potasio³.

En tratamientos prolongados, superiores a los tres meses, y a dosis altas, pueden presentarse osteoporosis y fragilidad ósea. Esto ocurre sobre todo con el empleo de HNF¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buitrago F, Alejandro J, Morales JA. Profilaxis del tromboembolismo e indicaciones de las heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. FMC. 2011;18(5):281-91. Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/45/45v18n05a90020529pdf001.pdf>
2. Agustí A, Alemany C, Lalueza P, Bosch M. Heparinas de bajo peso molecular. Butlletí d'Informació Terapèutica. 2009;21(8):43-8. Disponible en: <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/BIT%20CAST/200908.pdf>
3. Using low molecular weight heparin: incorporating advice from the All Wales Medicines Strategy Group. WeMeRec Bulletin. 2011(Feb):1-4. Disponible en: <http://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/Heparin2011BulletinOnline.pdf>
4. Valentine KA, Hull RD. Therapeutic use of heparin and low molecular weight heparin. Uptodate. 2012. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-heparin-and-low-molecular-weight-heparin?source=search_result&search=low+molecular+weight+heparin&selectedTitle=1%7E150
5. Medrano FJ, Navarro A, Vidal S, Alonso C, Gutiérrez R, Marín I, et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_499_PRETEMED_2007.pdf
6. Ficha técnica bemiparina (Hibor®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
7. Ficha técnica dalteparina (Fragmin®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
8. Ficha técnica enoxaparina (Clexane®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
9. Ficha técnica nadroparina (Fraxiparina®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
10. Ficha técnica tinzaparina (Innohep®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
11. Testroote M, Stigter WAH, de Visser DC, Janzing HMJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006681. DOI: 10.1002/14651858.CD006681.pub2. Disponible en: <http://ovidsp.uk.ovid.com/sp-3.8.0b/ovidweb.cgi?&S=ILADPDIMOFHFKAJOFNPKBAAGOBLCIAA00&Complete+Reference=S.sh.18%7c1%7c1>
12. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, for the American Collage of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis Panel. Executive Summary. Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis, 9th ed: American Collage of Chest Physicians Evidenced based clinical practice Guidelines. Chest. 2012;141(2)(Suppl): 7S-47S. Disponible en: http://ovidsp.uk.ovid.com/sp-3.8.0b/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=APDBPDGMFKHFKAHEFNPKCHEGEMNDAA00&returnUrl=ovidweb.cgi%3f%26TOC%3dS.sh.18.19.23.27%257c3%257c50%26FORMAT%3dTOC%26FIELDS%3dTOC%26S%3dAPDBPDGMFKHFKAHEFNPKCHEGEMNDAA00&directlink=http%3a%2f%2fgraphics.uk.ovid.com%2fovftpdfs%2fPDHFFNEGCHHEFK00%2ffs047%2fovft%2flive%2fgv024%2f00002953%2f00002953-201202002-00003.pdf&filename=Executive+Summary%3a+Antithrombotic+Therapy+and+Prevention+of+Thrombosis%2c+9th+ed%3a+American+College+of+Chest+Physicians+Evidence-Based+Clinical+Practice+Guidelines.&link_from=S.sh.18.19.23.27%7c3&pdf_key=B&pdf_index=S.sh.18.19.23.27
13. Pai M, Douketis JD. Prevention of venous thromboembolic disease in medical patients. Uptodate 2012. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-venous-thromboembolic-disease-in-medical-patients?source=search_result&search=prevention+of+venous+thromboembolic+disease&selectedTitle=1%7E150

Fecha de la revisión bibliográfica: noviembre de 2012

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartzetarako lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X