

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

F. Uresandi Romero

Servicio de Neumología. Hospital de Cruces.
Vizcaya.

En 1982 se publicaron los primeros estudios clínicos prospectivos para medir la eficacia de una heparina de bajo peso molecular (HBPM)¹. Hasta entonces y desde hace varias décadas la heparina no fraccionada (HNF) ha sido la medicación de elección tanto en la profilaxis como en el tratamiento agudo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV); sus características, pautas de aplicación, eficacia y seguridad han sido objeto de múltiples estudios. Se trata en definitiva de un arma terapéutica consolidada no exenta de riesgos², que se intenta superar con las HBPM.

Las HBPM proceden del fraccionamiento por diversos métodos químicos o enzimáticos de la HNF, dando como resultado compuestos con diferencias en la distribución del peso molecular, que se traducen en distintos efectos potenciadores sobre la acción anti-Xa y anti-IIa. Su peso molecular tiene un rango de 1.000 a 10.000 Da, media 4.000 a 6.000 D. Las características biológicas que las diferencian de la HNF consisten en: acción predominante anti-Xa y menor acción sobre la trombina, biodisponibilidad próxima al 90%, vida media alargada, escasa interacción con las plaquetas y menor alteración de la permeabilidad vascular. En consecuencia se derivaría menor efecto hemorrágico, respuesta anticoagulante más predecible, más duradera y con menos variaciones individuales. Aunque son un grupo de fármacos estrechamente relacionados, son distintos productos con acción biológica y clínica diferenciada lo que los hace difícilmente estandarizables. No se acepta extrapolar resultados de ensayos clínicos de una a otra HBPM³.

Los primeros experimentos en modelos animales resultaron esperanzadores por producir menor efecto hemorrágico que la HNF para una acción antitrombótica equivalente⁴. En seres humanos, inicialmente fueron utilizadas en la profilaxis de la ETV de pacientes quirúrgicos de alto riesgo trombótico. En la última década su empleo en Europa como tratamiento preventivo de la ETV se ha generalizado. Los estudios comparados con placebo y HNF que demuestran la seguridad y eficacia de las HBPM comercializadas son

múltiples. Los resultados en cirugía ortopédica son superiores en eficacia a cualquier otra pauta de HNF o anticoagulantes orales y similares sin mayor índice hemorrágico en cirugía general; en pacientes médicos los resultados son equiparables a la HNF, aunque son pocos los estudios realizados^{5,6}.

Aspectos tales como el riesgo hemorrágico perioperatorio, duración de la profilaxis, momento de inicio, ajuste de la dosis e indicaciones en situaciones especiales como embarazo no están totalmente resueltos. En la mayoría de los estudios controlados con placebo recopilados por Bergqvist, tanto en cirugía general como ortopédica, no se observan diferencias de complicaciones hemorrágicas perioperatorias⁷. Tampoco en el último estudio de Kakkar sobre 3.809 pacientes sometidos a cirugía abdominal se encontraron diferencias en el riesgo hemorrágico respecto a la HNF⁸. La controversia sobre la duración de la profilaxis parece aclarada tras el estudio de Kakkar, practicado en pacientes sometidos a cirugía abdominal, en favor de no prolongar el tratamiento tras la movilización⁸. En cirugía ortopédica y en pacientes seleccionados de alto riesgo trombótico no hay estudios suficientes por lo que es preciso individualizar la duración⁹. En cirugía abdominopélvica es tan efectiva iniciar la profilaxis la tarde previa a la intervención como 2 horas antes de la misma¹⁰; no es aconsejable comenzarla en el postoperatorio mientras no se contraste su eficacia. Su utilización en el embarazo ha sido muy escasa para extraer conclusiones; no atraviesa la barrera placentaria y parece producir menos osteoporosis que la HNF en tratamientos de larga duración¹¹. El empleo de dosis fijas ajustadas de acuerdo a diferentes situaciones de riesgo trombótico es la pauta más aceptada¹².

La ventaja más evidente sobre la HNF es la comodidad de su administración en dosis única diaria, lo que beneficia al paciente y probablemente facilita la extensión de la cultura de la profilaxis entre especialidades medicoquirúrgicas muy diversas. En cirugía ortopédica la sustitución definitiva de la HNF por las HBPM es ya indiscutible; en el resto parece conveniente, aunque se precisan estudios de coste-beneficio.

En 1985 se publicó el primer estudio aleatorizado HBPM frente a HNF en el tratamiento de la ETV establecida¹³. Desde entonces se han realizado varios ensayos clínicos comparados con HNF en pacientes

Correspondencia: Dr. F. Uresandi.
Servicio de Neumología. Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces. Baracaldo. 48903 Vizcaya.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 47-48

con trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar submasivo¹⁴⁻²¹. No se pueden extraer conclusiones definitivas porque el número de pacientes aún es escaso y los diseños diferentes.

Los resultados muestran una regresión del trombo venoso, valorado por flebografía, ligeramente superior con HBPM subcutánea que HNF en perfusión continua por vía intravenosa^{16,18,20}. El estudio más extenso, sobre 426 pacientes, doble ciego, fue realizado con Logiparin, no comercializado en España, en dosis única por vía subcutánea, demostrando una tasa de recurrencias significativamente inferior a la HNF²¹; en el resto de estudios la tasa de recidivas fue similar¹⁴⁻²⁰. Respecto a las complicaciones hemorrágicas mayores, sólo en el estudio de Hull se demuestra una diferencia significativa en favor de la HBPM²¹; en los demás trabajos no existen diferencias¹⁴⁻²⁰, aunque la tendencia siempre es favorable a las HBPM.

En un principio las dosis fueron ajustadas al peso y a los niveles de actividad anti-Xa^{14,15}; posteriormente, sólo al peso sin disminuir eficacia ni perder seguridad¹⁶⁻²¹, siendo la dosis total diaria en torno a 200 U anti-Xa/kg. La vía más empleada es la subcutánea en dos dosis, pero también ha sido igualmente eficaz en una dosis diaria²¹.

Actualmente están en marcha protocolos multicéntricos que tratan de confirmar las primeras tendencias e incluyen análisis de coste/beneficio. En todo caso, a igualdad de eficacia y seguridad con la HNF, las HBPM aportan la ventaja de su administración en una o dos dosis por vía subcutánea, eliminando la vía intravenosa, sin necesidad de monitorización por el laboratorio. Por sí mismas serían razones válidas para sustituir a la HNF e incluso a los anticoagulantes orales en pacientes seleccionados con contraindicaciones o dificultades para el control ambulatorio de los dicumarínicos²². La posibilidad de reducir la estancia hospitalaria en pacientes con trombosis venosa a través del tratamiento ambulatorio con una dosis diaria por vía subcutánea deberá ser evaluada con cautela; la edad media de los pacientes ingresados, progresivamente más alta y por tanto con más patología subyacente, donde el riesgo de embolismo pulmonar y necesidad de actuación inmediata no son despreciables, disminuye claramente el número de pacientes susceptibles de beneficiarse.

En el estado actual de nuestros conocimientos y aunque los primeros resultados son alentadores, su utilización terapéutica sólo se justifica en ensayos controlados. Mientras a corto y medio plazo ampliamos nuestros estudios sobre las actuales HBPM, nuevas HBPM de segunda y tercera generación y compuestos químicos de síntesis análogos a la heparina se encuentran ya en estudios preliminares de experimentación²³. Sin duda se atisba un futuro más esperanzador en el manejo terapéutico de la ETV.

BIBLIOGRAFÍA

- Kakkar VV, Djazaeri B, Fok J, Fletcher M, Scully MF, Westwick J. Low molecular weight heparin in the prophylaxis of venous thrombosis. *Br Med J* 1982; 284: 375-379.
- Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1.565-1.574.
- Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 1990; 40: 498-530.
- Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Cerskus A, Santos AV, Gent M. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular heparin in rabbits. *Blood* 1982; 59: 1.239-1.245.
- Hirsh J, Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
- Haas S, Haas P. Efficacy of low molecular weight heparins: an overview. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 (S1): 101-106.
- Bergqvist D. Perioperative hemorrhagic complications in patients on low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 (S1): 128-130.
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-265.
- Huber O, Bounameaux H, Bosrt F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127: 310-313.
- Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 (S1): 164-173.
- Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, Monte G, Kanthou C, Pemberton KD et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 652-656.
- European consensus statement. Prevention of venous thromboembolism. *Internat Angiol* 1992; 151-159.
- Bratt G, Tornebohm E, Ganqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (Kabivitro) and standard heparin in the intravenous treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1985; 54: 813-817.
- Albada J, Nieuwenhuis NK, Sixma JJ. Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin). Results of a double-blind randomized study. *Circulation* 1989; 80: 935-940.
- Bratt G, Aberg W, Johansson M, Tornebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of Fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1990; 64: 506-510.
- A collaborative European multicentre study. A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65: 251-256.
- Théry C, Simonneau G, Meyer G, Hélon O, Bridey F, Armagnac C et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1.380-1.389.
- Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, Carta MR, Cogo A, Vigo M et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-445.
- Lopaciuk S, Meissner AJ, Filipceki S, Zawilska K, Sowier J, Ciesielski L 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.
- Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1.541-1.546.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG 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.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del Río L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to Coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
- Fareed J, Hoppensteadt DA, Walenga JM. Current perspectives on low molecular weight heparins. *Semin Thromb Haemost* 1993; 19 (S1): 1-11.