

Actualización

Rol de las heparinas de bajo peso molecular y pentasacáridos en la tromboprolifaxis

Dra. Elena De Lisa

Hematóloga. Servicio de Hematología. Hospital Maciel.

Dra. Cristina Otero

Residente de Hematología. Servicio de Hematología. Hospital Maciel.

Dra. Jimena Janssen

Residente de Hematología. Servicio de Hematología. Hospital Maciel.

RESUMEN

Existen diferentes agentes anticoagulantes con mecanismos de acción particulares y un perfil farmacocinético y farmacodinámico propio, utilizados para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. La siguiente es una actualización del rol de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y de los pentasacáridos sintéticos, como agentes anticoagulantes, en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Se destaca su mecanismo de acción, propiedades farmacológicas, indicaciones, ventajas, efectos adversos, precauciones y contraindicaciones.

Palabras clave: heparina de bajo peso molecular; pentasacáridos sintéticos; enfermedad tromboembólica.

ABSTRACT.

There are different anticoagulant agents with specific mechanisms of action and a particular pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, used for prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. The following is an update of the role of low-molecular weight heparin (LMWH) and synthetic pentasaccharides, as anticoagulant agents, in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. It highlights their mechanism of action, pharmacologic properties, indications, advantages, adverse events, cautions and contraindications.

Keywords: low-molecular weight heparin; synthetic pentasaccharides; thromboembolic disease.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

¿Qué son las heparinas de bajo peso molecular?

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son sustancias heterogéneas obtenidas a partir de la heparina no fraccionada (HNF), mediante despolimerización de sus cadenas por métodos químicos o enzimáticos. Se obtienen productos que son diferentes estructuralmente y que poseen distinta capacidad anticoagulante/antitrombótica. ^(1,2)

Los fragmentos obtenidos presentan diferentes pesos moleculares con un rango entre 3.000 y 9.000 daltons. ⁽³⁾

MECANISMO DE ACCIÓN

La acción antitrombótica de las HBPM se debe a su ca-

pacidad de potenciar la actividad de la antitrombina. La antitrombina es un inhibidor de serin-proteasas, que inhibe especialmente a la trombina (IIa) y al factor X activado (Xa). La heparina se une a la antitrombina mediante un pentasacárido específico que se encuentra sólo en un tercio de las cadenas de la HNF. Éste pentasacárido constituye la fracción de alta afinidad para la antitrombina.

Para cumplir con la acción antitrombótica sólo requiere la unión de la cadena de heparina a la molécula de antitrombina, cualquiera sea su longitud, siempre que contenga el pentasacárido específico.

Para potenciar el efecto antitrombina se requieren cadenas con por lo menos 18 sacáridos, que pueden unirse a la vez a las moléculas de antitrombina y de trombina, formando un complejo ternario. ⁽⁴⁾

Las HBPM que poseen gran proporción de cadenas con menos de 18 sacáridos, poseen una mayor capacidad de inhibición de la función anti-Xa que de la función anti-trombina, con un cociente de actividad anti-Xa/anti-IIa mayor de 1. ⁽³⁾

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LAS HNF Y LAS HBPM (Tabla I)

No sólo se diferencian estructuralmente, sino que, al acortar sus cadenas, la carga aniónica de las HBPM es menos potente lo que tiene como consecuencia una menor interacción con las células endoteliales, proteínas plasmáticas y con los macrófagos, adquiriendo de esta manera características que contribuyen a la obtención de una elevada biodisponibilidad y una vida media de 2 a 4 veces mayor que la de las HNF. ^(5,6,7)

LABORATORIO

Las HBPM presentan una respuesta antitrombótica predecible cuando son utilizadas por vía subcutánea, según el peso del paciente, en una o dos dosis diarias.

No necesitan control de laboratorio, sin embargo existen situaciones en las que se recomienda control analítico:

- Insuficiencia renal con creatinemia ≥ 3 mg/100 ml.
- Obesidad mórbida.
- Embarazo.

Las HBPM se controlan mediante la actividad anti-Xa

Tabla I. Características diferenciales entre las HNF y las HBPM.

HNF	HBPM
Masa molecular de 15KDa.	Masa molecular de 5KDa.
Escasa biodisponibilidad.	Elevada biodisponibilidad.
Marcada interacción con el endotelio, macrófagos y proteínas plasmáticas.	Escasa interacción.
Cinética de eliminación compleja, 2 mecanismos: 1° rápido y saturable y 2° lento renal.	Cinética de eliminación regular, renal.
Vida media dependiente de la dosis.	Vida media prolongada.
Acción anti-Xa y anti-trombina iguales.	Acción anti-Xa superior a la antitrombina.
Interacción con plaquetas.	Escasa interacción con plaquetas.

que debe mantenerse entre 0,5-1,0 UI anti-Xa/ml. ⁽³⁾

REACCIONES ADVERSAS

Hemorragia

Es el principal efecto adverso de las heparinas. ⁽⁴⁾

Las complicaciones hemorrágicas de la heparina están ligadas a su acción antitrombina y son dosis dependientes, por lo que la presencia de hemorragias con el uso de HBPM es mucho menos frecuente. ⁽³⁾

Trombocitopenia inducida por heparina

Existen dos tipos: tipo 1 que cursa con moderada trombocitopenia generalmente mayor de 100.000/mm³, sin manifestaciones clínicas, no está mediada por un mecanismo inmunológico. Suele presentarse en los primeros días (2-4) del tratamiento. Se observa en 30% de los casos; tipo 2 es el efecto adverso más grave en el tratamiento con heparinas. ⁽⁴⁾ Se presenta tardíamente, entre 5-10 días después de haber iniciado el tratamiento con heparina, es de carácter inmunitario secundario a la producción de anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (PAF 4). ⁽⁴⁾ Los complejos inmunes son capaces de activar a las plaquetas provocando un estado de hipercoagulabilidad con consumo de plaquetas y coagulación intravascular con la consiguiente trombosis y necrosis cutánea por isquemia. ⁽⁸⁾

Como ya se expuso anteriormente, la carga aniónica de las HBPM es menos potente que la de la HNF, por lo que presentan menor interacción con las plaquetas, y como consecuencia existe una menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina. ⁽³⁾

Osteoporosis

Tanto la HNF como las HBPM pueden inducir reabsorción ósea acelerada. Se observa generalmente durante la administración a largo plazo (>3 meses). ⁽⁶⁾ Las HBPM producen este efecto adverso en menor medida que la HNF. ⁽³⁾

Reacciones anafilácticas y manifestaciones alérgicas

Náuseas, vómitos, fiebre, cefaleas, urticaria, prurito, disnea, broncoespasmo, hipotensión, caída transitoria del cabello.

En el lugar de la inyección puede causar reacción eczematosa no necrótica, en la cual se halla implicado un mecanismo de hipersensibilidad retardada. ⁽²⁾

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la HBPM. Úlcera gastroduodenal aguda. Hemorragia cerebral. Alteraciones graves de la coagulación. Endocarditis séptica. Traumatismos y cirugía grave del SNC, ojos y oídos. Trombocitopenia grave. Anestesia regional durante el tratamiento de la TVP. Retinopatía diabética. ^(9,10)

Interacciones

La administración concomitante de fármacos que actúan sobre la hemostasia como la aspirina, AINE, otros anticoagulantes, trombolíticos, glucocorticoides sistémicos, ticlopidina, dipiridamol, antagonistas de la vitamina K y dextrano puede potenciar el efecto anticoagulante de las HBPM.

Dosis y forma de administración

Se usan por vía subcutánea, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Las dosis dependen del tipo específico de HBPM escogida, en nuestro medio contamos drogas originales: dalteparina y

enoxaparina. Si bien las dosis son HBPM no son iguales ni y no son intercambiables entre sí. ⁽⁸⁾

Tromboprofilaxis: Nadroparina (Fraxiparine) 0,4 ml s/c día.

Enoxaparina (Clexan) 40 mg s/c día.

Tratamiento de eventos tromboembólicos: 1mg/kg/12hs s/c.

FONDAPARINUX

Luego del desarrollo de las heparinas no fraccionadas (HNF) y de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), una serie de nuevos anticoagulantes fueron desarrollados en búsqueda del anticoagulante ideal, surgiendo así los inhibidores del factor X activado (Xa).

Los inhibidores del factor Xa pueden actuar directa o indirectamente. Fondaparinux e Idraparinux son inhibidores indirectos, sintéticos, análogos de la secuencia pentasacárida que media la interacción de la heparina con la antitrombina. Los inhibidores directos del factor Xa en cambio, bloquean la interacción del factor Xa con su sustrato en una proporción de 1:1. ⁽¹¹⁾

Fondaparinux sódico, el primero de esta clase de anticoagulantes análogos sintéticos de la secuencia de pentasacáridos presente en la heparina no fraccionada (HNF) y en las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), inhibidor indirecto y selectivo del factor X activado, se une selectivamente a la antitrombina III (AT III) catalizando la inhibición del factor Xa. Es decir, la actividad antitrombótica de estos agentes es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediado por la AT III. Una vez que el complejo pentasacárido/antitrombina se une al factor Xa, el pentasacárido se disocia del complejo antitrombina/Xa y puede ser reutilizado. ^(11,12)

Por su unión selectiva a la AT III, Fondaparinux potencia unas 300 veces la neutralización del factor Xa por la antitrombina. Este efecto sobre el factor Xa interrumpe la cascada de la coagulación inhibiendo la formación de trombina. ⁽¹³⁾

La molécula de heparina es un glucosaminoglucano que tiene una zona compuesta por cinco monosacáridos con una alta afinidad por la AT. Este pentasacárido es el responsable de la mayor parte de la actividad anticoagulante de la heparina y unido a la AT, inhibe al factor X activado. Cuando la molécula de heparina es mayor, como ocurre con la HNF y parte de las HBPM, el complejo heparina-AT se une a la trombina (factor II activado) para lo que es necesario que la molécula de heparina tenga 18 o más monosacáridos (Figura 1). ⁽¹²⁾

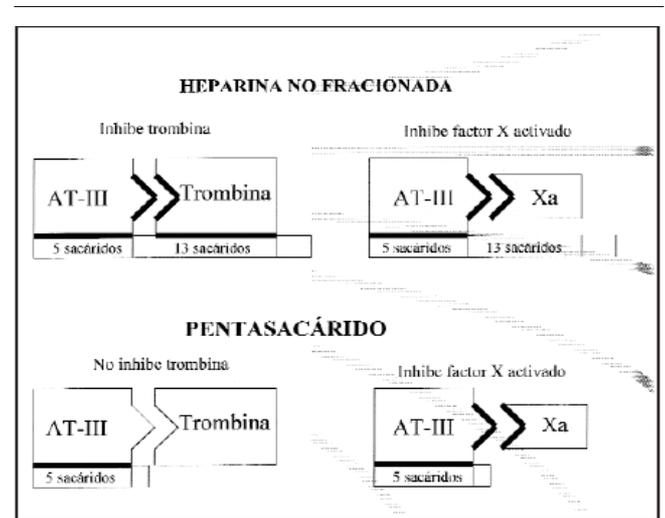


Figura 1. Mecanismo de acción de Fondaparinux

Los pentasacáridos sintéticos ejercen su acción anticoagulante actuando exclusivamente por inhibición del factor Xa sin ningún efecto sobre la trombina.

Fondaparinux además, no posee efecto sobre las plaquetas.⁽¹²⁾

A las dosis de 2.5mg no afecta los tests plasmáticos de coagulación como el tiempo de tromboplastina parcial activado (o aptt), el tiempo de protrombina (TP) ni el INR (Razón Internacional Normalizada por su sigla en inglés), así como tampoco el tiempo de sangrado ni la actividad fibrinolítica. A dosis elevadas pueden producirse cambios en el aptt.⁽¹³⁾

Tanto Fondaparinux como Idraparinux producen, a dosis fijas subcutáneas, una respuesta anticoagulante predecible, sin necesidad de monitorización.⁽⁴⁾

Si el tratamiento va a continuar con heparina o HBPM, la primera dosis debe administrarse un día después de la última dosis de Fondaparinux. En caso de continuar con un antagonista de la vitamina K, este debe continuar hasta alcanzar el valor de INR deseado.

Propiedades farmacocinéticas

Actividad anti Xa: La farmacocinética de Fondaparinux sódico deriva de las concentraciones plasmáticas del producto cuantificadas vía actividad anti factor Xa, por lo que su concentración se expresa en miligramos (mg).

Absorción: Fondaparinux no interactúa con proteínas del plasma diferentes a la AT III, por la cual tiene gran afinidad, por lo que se absorbe de forma rápida y completa tras su administración subcutánea, logrando una biodisponibilidad absoluta del 100%.

En sujetos jóvenes sanos, luego de una inyección subcutánea única de 2.5mg, la concentración plasmática máxima se obtiene 2 horas tras su administración. En ancianos sanos, la farmacocinética es lineal en el rango de 2 a 8 mg.

En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), las dosis ajustadas al peso corporal proporcionan una exposición similar en todos los rangos de peso corporal. Dosis de 5mg si el peso corporal es <50 Kg; 7.5 mg entre 50-100 Kg; o 10mg si el peso corporal es > 100 Kg.

Distribución

El volumen de distribución de Fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). In vitro su unión específica y elevada a la AT III es dependiente de la concentración plasmática, sin embargo no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas incluyendo el factor plaquetario 4 (FP4); razón por la cual no es esperable que interactúe con otros medicamentos debido al desplazamiento de la unión a proteínas.

Metabolismo

No existe evidencia de la formación de metabolitos activos, e in vitro no inhibe los citocromos P450 (CYP450).

Excreción-eliminación

La vida media de eliminación es de unas 17 horas en jóvenes sanos y de unas 21 horas en ancianos, permitiendo su administración una vez al día.

Su eliminación es exclusivamente renal y ello hace que sea necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. En individuos sanos una dosis única intravenosa o subcutánea de Fondaparinux se excreta del 64% al 77% por vía renal en forma inalterada.

Se puede utilizar, sin modificar la dosis, en caso de insuficiencia hepática, aunque con precaución por el aumento del

riesgo hemorrágico que tienen los enfermos con hepatopatía crónica.

Idraparinux es un derivado hipermetilado del Fondaparinux con una unión de mayor afinidad a la AT por su mayor carga negativa, lo que se traduce en una vida media plasmática prolongada de entre 80 y 130 horas, permitiendo su administración una vez a la semana.

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina es menor con HBPM que con HNF y no hay casos registrados con Fondaparinux e Idraparinux ya que no se unen a las plaquetas ni al factor plaquetario 4. El riesgo de osteoporosis es menor debido al menor tamaño de las cadenas de los pentasacáridos sintéticos.

Una de las principales desventajas del uso de estos pentasacáridos es que carecen de antídoto. Su efecto no puede revertirse con protamina. Algunos procoagulantes como el factor recombinante VIIa, podría ser efectivo para revertir el efecto anticoagulante de Fondaparinux.^(4,11,12,13)

Tabla II. Comparación entre fondaparinux, idraparinux y heparinas de bajo peso molecular(HBPM)

	Fondaparinux	Idraparinux	HBPM
Lugar de acción	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa y menos sobre trombina
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Vida media (hs)	17	80	4
Unión a células endoteliales	No	No	Algo
Unión a proteínas	No	No	Algo
Trombocitopenia inducida por heparina	No	No	Rara
Eliminación	Renal	Renal	Renal
Antídoto	No hay	No hay	Sulfato de protamina neutraliza parcialmente

Situaciones especiales

No ha sido estudiado en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso.

La función renal puede disminuir con la edad, por lo que la capacidad de eliminación de Fondaparinux puede estar reducida en pacientes ancianos.

En caso de insuficiencia renal grave (Cl Crea < 30ml/min) el clearance plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en casos de función renal normal.

En cuanto al sexo, luego de ajustar la dosis al peso corporal no hay diferencias entre ambos sexos y tampoco se han visto diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Para el peso corporal, el clearance plasmático de Fondaparinux se incrementa un 9% por cada 10Kg de peso corporal.^(4,12,13)

Contraindicaciones^(11,12)

- Hipersensibilidad conocida a Fondaparinux o a alguno

de sus excipientes.

- Hemorragia significativa, clínicamente activa.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Insuficiencia renal grave (CI Crea < 30ml/min).

Precauciones

Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo hemorrágico incrementado, como ser en caso de trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, recuento de plaquetas < 50.000/mm³, patología ulcerosa activa, hemorragia intracranial reciente o luego de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, así como en caso de cirugía reciente (< 3 días) y únicamente cuando se haya reestablecido la hemostasia. Asimismo, no debe administrarse concomitantemente con agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia como ser los agentes fibrinolíticos, los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa, heparina, heparinoides o HBPM. En caso de utilizar antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), debe hacerse con precaución. ^(12,13)

En sujetos con peso corporal < 50Kg, el riesgo de sangrado está incrementado pues la eliminación de Fondaparinux disminuye con el peso corporal, así como en insuficiencia renal como ya fuera mencionado, por lo cual se requiere precaución en estos pacientes. ^(4,11,12)

Recientemente se ha reportado que anticuerpos anti factor plaquetario 4 (FP4) y heparina son producidos en algunos pocos pacientes durante el tratamiento con Fondaparinux, aunque sin desarrollar trombocitopenia y dado que estos anticuerpos no se unen eficazmente a los complejos FP4/Fondaparinux no son capaces de activar a las plaquetas. ^(14,15)

Dada la baja probabilidad de desarrollar HIT con complicaciones tromboembólicas durante el tratamiento con Fondaparinux, es una opción atractiva de tratamiento para los pacientes con HIT y la mayoría de reportes sugieren que es más apropiado el tratamiento basado en dosis ajustadas al peso. Sin embargo, todavía se requiere de ensayos clínicos randomizados que evalúen la real eficacia, dosis apropiada, duración del tratamiento y verdadera incidencia de HIT asociada al uso de Fondaparinux. ^(16,17)

Fondaparinux es administrado a dosis que permiten alcanzar un máximo efecto a dosis muy cercanas a los límites de tolerancia, mientras que para las HBPM el amplio espectro de dosis indica su potencial de ajuste y aumento de dosis según el caso. ^(11,12)

Respecto al embarazo y lactancia no hay estudios suficientes que evalúen los efectos sobre el desarrollo embrionario-fetal, el desarrollo postnatal y el parto. En pacientes embarazadas con intolerancia al tratamiento con heparina y alto riesgo de trombosis diversos reportes han demostrado que es una alternativa valiosa por su eficacia y tolerabilidad, si bien aún no hay recomendación formal. Se desconoce si se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. ^(13,18)

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con el uso de Fondaparinux son en su mayoría poco frecuentes y deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y/o médico. De todas formas la hemorragia es el evento adverso más frecuente.

Son menos frecuentes las reacciones alérgicas, el exantema y prurito, los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos), alteraciones de la función hepática (aumento de enzimas hepáticas), y la trombocitopenia.

Las complicaciones infecciosas del sitio de punción son raras. ^(11,12)

Uso clínico

Fondaparinux ha sido extensamente estudiado para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y para el tratamiento de la trombosis arterial.

Fondaparinux tiene todas las indicaciones de tratamiento que tienen las HBPM con la ventaja de que hay estudios que demostraron que son, al menos, tan eficaces como la

HNF en la embolia pulmonar con o sin trombosis venosa, mientras que con algunas HBPM no se han realizado estudios de este tipo, incluyendo solo enfermos con trombosis venosa con o sin embolia pulmonar. ⁽¹²⁾

Al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con Fondaparinux hay que iniciar la administración de agentes antagonistas de la vitamina K para conseguir lo antes posible un INR en rango (entre 2 y 3) y entonces suspender Fondaparinux, que no suele mantenerse más de siete días en el tratamiento de la ETEV.

Para la prevención de la ETEV en pacientes con factores de riesgo puede utilizarse Fondaparinux que es al menos tan eficaz como la HBPM. ^(2,19,20)

Fondaparinux ha demostrado ser más efectivo que Enoxaparina en 4 grandes estudios fase 3 para tromboprofilaxis en pacientes que experimentan cirugía por fractura de cadera o artroplastia electiva de cadera o rodilla, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) administrado 6 a 8 horas luego de la cirugía. ^(11,12)

Un estudio fase 3, The PENTasaccharide in Hip-FRacture Surgery-Plus, demostró que la profilaxis de ETEV debe prolongarse en pacientes de alto riesgo que sufren cirugía de cadera por lo menos 3 semanas. ^(11,12)

El estudio PEGASUS (Pentasaccharide in General Surgery Study) en cirugía general y el estudio ARTEMIS (Arixtra for ThromboEmbolism prevention in Medical Indication Study trial) en pacientes médicos demostraron que Fondaparinux es mejor que placebo y al menos tan efectivo como HBPM, con una tasa de complicaciones hemorrágicas similar. ^(21,22)

En cuanto al tratamiento inicial de la ETEV, 2 ensayos doble ciego, randomizados, fase 3 de no inferioridad, el MATISSE que compara Fondaparinux vs HBPM en TVP (trombosis venosa profunda) sintomática, y el MATISSE-EP que compara Fondaparinux con HNF en la EP sintomática, demostraron que es tan efectivo como Enoxaparina en la profilaxis de la recurrencia de eventos tromboticos venosos y embolia pulmonar (EP), y que HNF en la prevención de la recurrencia de EP. La tasa de complicaciones hemorrágicas y de mortalidad fueron similares. Así, la FDA y la EMEA (European Medicine Equivalence Agency) aprobaron su uso en el tratamiento inicial de la TVP y la EP. ^(23,24,25)

Estudios más recientes avalan el uso de Fondaparinux en Síndromes Coronarios Agudos (SCA) como una alternativa eficaz y segura al tratamiento anticoagulante habitual. Está aprobado para el tratamiento de la angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (SCASEST) en pacientes sin indicación de intervención invasiva urgente (< 120 min), y en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperusión. ^(26,27)

Dosis y forma de administración

Fondaparinux es para administración exclusivamente por vía subcutánea.

Tabla III. Estudios de evaluación de fondaparinux en fase III en enfermedad tromboembólica venosa(ETEV)

Indicación	Grupo de estudio	Ref	Grupo de población	Resultados
Profilaxis de ETEV	Pentamks	18	Prótesis de rodilla	Fondaparinux más efectivo que enoxaparina Fondaparinux reduce el riesgo de ETEV Fondaparinux no es inferior a dalteparina para prevenir ETEV
	Ephesus Pentathlon Penthifra Artemis	19	Prótesis de cadera	
		20	Prótesis de cadera	
		21	Fractura de cadera	
	29	Pacientes médicos		
Pegasus	30	Cirugía abdominal mayor		
Prolongación de profilaxis de ETEV	Penthifra-Plus	25	Fractura de cadera	Es más efectiva que placebo
Tratamiento de TVP	Matisse-Dtv	31	TVP	Fondaparinux no es inferior a enoxaparina
Tratamiento de TEP	Matisse-Pe	32	TEP	Fondaparinux no es inferior a heparina i/v

La dosis habitual para tratamiento de la ETEV es de 7,5 mg una vez al día para personas que pesan entre 50 y 100 kg. Con peso inferior a 50 kg la dosis debe ser 5 mg y si es superior a 100 kg se administrarán 10 mg al día.

Para la profilaxis de ETEV, la dosis es de 2,5 mg en una administración única diaria.

No administrar por vía intramuscular. ⁽²⁾

CONCLUSIONES

Fondaparinux es el primero de una nueva clase de antitrombóticos, los pentasacáridos sintéticos. Ha demostrado ser superior a las HBPM en la prevención de ETEV tras cirugía ortopédica mayor, cirugía abdominal oncológica y enfermos médicos. Es tan eficaz y seguro como la HBPM en el tratamiento inicial de TVP y que la HNF en el tratamiento agudo de la EP.

BIBLIOGRAFÍA

- Barrowcliffe TW. Low molecular weight heparins. *Br J Haematol* 1995;90:1-7.
- Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Low molecular weight heparins: Pharmacology profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998;82:3L-10L.
- A. Fernández Pavón. Características de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Servicio De Hematología. Hospital "La Paz". Madrid. 2002;14:s38-s41.
- J.Sans-Sabrafen; C.Nesse Raebel; J.L. Vives Corrons. *Hematología Clínica*. Quinta Edición. 2006 Elsevier.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119(1 suppl): 64S-94S.
- Bara L, Samama M. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand* 1990;536:57-61.
- Fareed J, Hoppensteadt DA. Pharmacology of the low molecular weight heparins. *Sem Thromb Haemostas* 1996;22: 13-8.
- Carlos Trejo I. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos *Cuad. Cir.* 2004; 18: 83-90
- Carnovali M, Marchiori A. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism *Arch Inst Cardiol Med* 2004; 164:1077-1083.
- González PH. Heparina no fraccionada versus heparina de bajo peso molecular en síndromes coronarios agudos. *Arch Inst Cardiol Med* 2001; 71 (Supl 1):63-68.
- Hirsh J, O'Donnell M and Weitz J. New anticoagulants. *Blood* 2005 Jan;105:453-463.
- Mainez Saiz C, Moya Mir M.S. Nuevas posibilidades de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. *Emergencias* 2006;18:297-302.
- Arixtra. Información del producto. GlaxoSmithKline. Francia. 2007.
- Kelton J.G and Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112:2607-2616.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):311S-337S.
- Efird L.E, Kockler D.R. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2006 Jul-Aug;40(7-8):1383-1387.
- Badger N. Fondaparinux (Arixtra(R)), a safe alternative for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia? *J Pharm Pract* 2010 Jun;23(3):235-8.
- Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, Hayoz D, Schapira M, and Duchosal M.A. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood* 2006 Sep;108:1569-1570.
- Welzel D, Hull R, Fareed J. Prophylaxis of venous thromboembolism: low molecular weight heparin compared to the selective anticoagulants rivaroxaban, dabigatran and fondaparinux. *Int Angiol* 2011 Jun;30(3):199-211.
- Bauer KA. New pentasaccharides for prophylaxis of deep vein thrombosis: pharmacology. *Chest* 2003;124:364S-370S.
- Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux vs perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2003;92:1212-20.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, ARTEMIS investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006;332:325-9.
- MATISSE Investigators. Fondaparinux (Arixtra) in comparison to low-molecular weight heparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis or PE -the MATISSE clinical outcome studies [abstract]. *Blood*. 2002;100:302.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Fondaparinux or Enoxaparina for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
- MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pul-

monary embolism. *N Eng J Med* 2003;349:695-1702.

- 26 Yusuf S et al Eficacia y seguridad de fondaparinux frente a enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). *N Engl J Med* 2006; 354:1464-76.
- 27 The OASIS-6 Trial Group. Eficacia y seguridad de fondaparinux frente a tratamiento habitual (heparina no fraccionada o placebo) en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *JAMA* 2006; 295: 1519-30.

Heparinas de bajo peso molecular y riñón

Dra. María Victoria Rabaza

Residente de Nefrología del Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Beatriz Gelabert

Nefróloga. Jefa Servicio de Nefrología Agudos del Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

La presente actualización pretende brindar lineamientos generales sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal crónica.

INTRODUCCIÓN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se han demostrado más eficaces y seguras que la heparina no fraccionada (HNF) para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y para la terapia de enfermedades cardiovasculares agudas. Las HBPM, en comparación con la HNF, tienen una excelente biodisponibilidad > 85% después de su inyección subcutánea y tienen una farmacocinética lineal de la eliminación, que hace que sus efectos farmacodinámicos sean de un alto grado de previsibilidad. Dadas estas características, su utilización se encuentra muy distribuida, siendo uno de los fármacos más usados en los hospitales. A pesar de estos beneficios hay situaciones como la insuficiencia renal en las que la farmacocinética de las HBPM es menos conocida y requiere de un uso controlado y racional⁽¹⁾.

En la insuficiencia renal la eliminación de la heparina se reduce por lo que el efecto anticoagulante es mayor. En consecuencia, hay un número creciente de informes acerca de episodios de sangrado importante y fatal en este grupo de pacientes con el uso de HBPM⁽¹⁻³⁾.

La evidencia disponible del uso de las HBPM en la injuria renal aguda o en los pacientes trasplantados renales no ha sido incluida en la presente revisión.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Generalidades

Los anticoagulantes de uso parenteral pueden ser clasificados en anticoagulantes indirectos, cuya actividad está mediada por cofactores de plasma y los anticoagulantes directos que no requieren cofactores plasmáticos para expresar su actividad. Los anticoagulantes indirectos actuales incluyen la heparina de bajo peso molecular, fondaparinux y danaparoid⁽⁴⁾.

Las propiedades biológicas de cualquier HBPM se determinan principalmente por la distribución de su peso molecu-

lar. Los productos actualmente disponibles para uso clínico tienen un peso molecular promedio entre 3.000 y 5.000 Da. Todas las propiedades anticoagulantes de la HNF y HBPM dependen de la presencia de una secuencia pentasacárido específica, que se une con gran afinidad a la antitrombina y potencia su actividad. Esta secuencia está presente en cerca de una tercera parte de las cadenas de la HNF, pero en menor proporción en HBPM, ya que algunas de estas secuencias son destruidas por el proceso despolimerización^(1,3). Todas las HBPM son en forma sódica, excepto la Fraxiparina (nadroparina), que es una sal de calcio.

Mecanismo de acción

Las heparinas de bajo peso molecular activan a la antitrombina III y se inhiben los factores Xa y IIa. Las HBPM, a diferencia de la heparina no fraccionada, ejercen efectos anticoagulantes más potentes sobre el factor Xa; la acción anticoagulante en el plasma se correlaciona directamente con la capacidad de inhibir este factor (Figura 1). De esta forma, en contraste con la HNF, que tiene una relación antiXa/antiIIa de 1:1, las HBPM poseen relaciones de 2:1 hasta 4:1. La HBPM tiene menor efecto sobre el APTT dado su reducción en el tamaño molecular. Esta acción está mantenida por su actividad inhibitoria del factor IIa^(1,3).

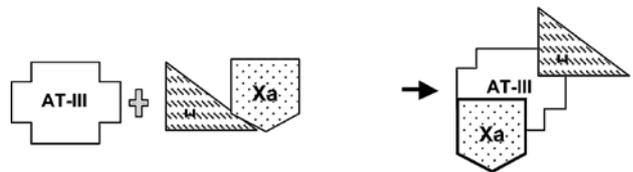


Fig. 1. Efecto de HBPM sobre el factor Xa.

Farmacocinética

Las principales diferencias entre la HNF y la HBPM son las propiedades farmacocinéticas. La HBPM se administra por vía parenteral, ya sea por inyección intravenosa o subcutánea. El metabolismo de la heparina es por un mecanismo saturable, con la participación unión a las células endoteliales y su eliminación por el sistema retículo endotelial, y no saturable por un mecanismo que consiste en la eliminación principalmente renal. La HNF es depurada por mecanismos hepáticos y renales. En cambio la HBPM principalmente es depurada por el mecanismo no saturable renal. Esto facilita su acumulación en la insuficiencia renal con prolongación del efecto anticoagulante y el aumento del riesgo de sangrado^(1,3,4,6).

Las HBPM tienen vidas medias más prolongadas que HNF después de su inyección por vía intravenosa y/o subcutánea. La vida media luego de inyección por vía intravenosa es de unas 2 h, medida como actividad antiXa, aunque algo más corto (80 min) cuando se mide mediante el ensayo antiIIa. Las HBPM no se unen al endotelio ni a proteínas plasmáticas, por lo que tiene una muy buena biodisponibilidad cuando se inyecta por vía subcutánea. La vida media por vía subcutánea es de alrededor 4 horas y la biodisponibilidad por esta vía de 90 a 100%. Estas diferencias en la farmacocinética y la biodisponibilidad son responsables de su uso clínico exitoso con inyección subcutánea una vez al día (Tabla I). Ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia renal que evalúan enoxaparina en los síndromes coronarios agudos han demostrado una correlación entre el clearance de creatinina y el aclaramiento de la actividad anti factor Xa. Los