

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).

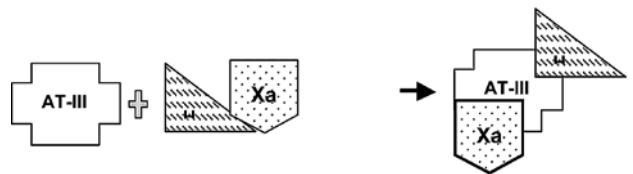


Fig. 1. Efecto de HBPM sobre el factor Xa.

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

pacientes con insuficiencia renal marcada tenían mayores niveles valle y pico de antiXa y más riesgo de hemorragia comparados con los pacientes sin insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal requerido para la bioacumulación de HBPM es desconocido⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Tabla I. Cuadro comparativo entre la HNF y las HBPM.

	HBPM	Heparina no fraccionada
Peso molecular medio	4.000-6.500	12.000 - 15.000
Unidades monosacáridas	13 a 22	40 a 50
Proporción de actividad antiXa/anti-IIa	De 2:1 a 4:1	1:1
Biodisponibilidad a dosis bajas	Alta	Baja
Depuración dependiente de la dosis	No	Sí
Inhibición por factor plaquetario IV	No	++
Inhibición del factor Xa unido a plaquetas	Sí	No
Inhibición de la función plaquetaria	+	++++
Incremento de la permeabilidad vascular	No	+
Vida media	++++	+
Efecto antitrombótico	++++	+
Efecto anticoagulante	++	++
Inactivación por sulfato de protamina	+	+++

Neutralización de HBPM

La protamina es una proteína que interactúa con la heparina para antagonizar su actividad anticoagulante. El sulfato de protamina es una proteína básica derivada del esperma de pescado que se utiliza en la clínica para antagonizar la actividad anticoagulante. 1mg de sulfato de protamina neutralizan 100UI de heparina⁽⁴⁾. La afinidad por la protamina disminuye con la disminución del peso molecular, es por esto que las HBPM requieren concentraciones mayores de protamina para antagonizar sus efectos, aun así, todas las HBPM tienen una porción de su actividad antiXa que no es neutralizable. Es por esto que el sulfato de protamina revierte sólo parcialmente el efecto anticoagulante de la HBPM en comparación con la HNF. Un reciente reporte de casos describió el éxito del uso de factor VII activado recombinante para el control de hemorragia postoperatoria en un pacien-

te con insuficiencia renal que estaba recibiendo HBPM⁽¹¹⁾. Si se necesita antagonizar la HBPM puede utilizarse sulfato de protamina según las siguientes consideraciones: si la HBPM se administró dentro de las 8hs previas debe inyectarse sulfato de protamina en dosis de 1 mg cada 100 unidades de antiXa (1 mg de enoxaparina equivale aproximadamente a 100 unidades antiXa). Una segunda dosis de 0,5 mg de sulfato de protamina por cada 100 unidades de antiXa debe administrarse si el sangrado persiste. Dosis menores de sulfato de protamina pueden darse si el tiempo transcurrido desde la administración de la HBPM es mayor de 8hs⁽⁴⁾.

Ventajas del uso de HBPM

Las HBPM dadas las propiedades farmacocinéticas señaladas ofrecen ventajas en su uso clínico. Entre otros se mencionan la dosis respuesta predecible; la vida media relativamente larga; la eficacia en el tratamiento de pacientes con trombosis venosa o cardiopatía isquémica. Su uso se relaciona con menor riesgo de trombocitopenia asociada a heparina y con menor riesgo de osteoporosis. Así como su cómoda presentación y fácil aplicación que permiten su uso ambulatorio^(1,2).

La familia de las HBPM

Existe un debate continuo en cuanto si considerar a las HBPM como drogas genéricas o si debe ser cada droga una entidad separada. In vitro las diferencias entre ellas son claramente reconocibles. A nivel clínico pueden considerarse como una familia de drogas relacionadas que comparten el mismo mecanismo de acción pero que individualmente pueden diferir en la farmacocinética. Como cada HBPM tiene diferentes pesos moleculares, densidad de cargas, características farmacocinéticas, clearance renal y actividad antiXa, ellas no son intercambiables y deben ser consideradas como drogas diferentes (Tabla II)⁽¹⁾.

HBPM de uso en Uruguay

En nuestro país las HBPM disponibles son enoxaparina (original: Clexane; Dilutol; Enoxaparina sódica; Noxprin) en presentaciones de jeringas prellenadas de 20, 40, 60, 80, 100 mg/amp y nadroparina (original: Fraxiparine) en presentaciones jeringas prellenadas de 20, 40, 60, 80 mg/amp.

Técnica de inyección subcutánea

La técnica para su correcta administración es la siguiente (Figura 2): 1. Antes de quitar la funda protectora comprobar si la dosis contenida es correcta. 2. No es preciso purgar la jeringa para extraer la burbuja que se ve en ella. Si se hace esto puede perderse una importante cantidad del contenido. 3. La zona de inyección recomendada es el área abdominal, a uno u otro lado del ombligo. 4. En posición recostada desinfectar la zona y tomar con los dedos un pliegue cutáneo. 5.

Tabla II. Algunas Heparinas de bajo peso molecular y sus propiedades farmacocinéticas.

Nombre comercial	Nombre genérico internacional	Método de producción	Peso molecular (Da)	Proporción antiXa/anti-IIa	Vida media (minutos)
Clexane	enoxaparina	HA	3200	2,7/1	129
Fraxiparine	nadroparina	DAN	3600	3,2/1	129
Logiparin	tinzaparina	DH	4800	1,9/1	----
Fragmin	dalteparina	DAN	5000	2,1/1	119

DH= digestión con heparinasa, DAN= despolimerización con ácido nítrico, HA= hidrólisis alcalina

Sin soltar el pliegue introducir la aguja perpendicularmente a la piel y empujar el contenido lentamente. 6. No frotar la zona después de la inyección.⁽²⁾

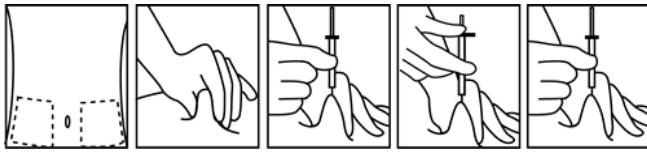


Fig. 2. Técnica de inyección subcutánea de HBPM.

USO DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN PACIENTES CON ERC EN ETAPAS 3 Y 4

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud frecuente estimada en Uruguay en 6,5% de la población general. Los pacientes con ERC tienen alta morbilidad (hospitalización) y alto riesgo de injuria renal aguda. La definición operacional de ERC (K/DOQI) es la existencia de **daño renal y/o tasa de filtrado glomerular (FG) < 60ml/min/1,73 m² superficie corporal por ≥ 3 meses**. El daño renal se define por anomalías estructurales o marcadores de daño, incluyendo anomalías en los exámenes sanguíneos o de orina o en estudios por imágenes: micro o macrohematuria, hematuria persistente excluyendo la causa urológica, anomalías en la anatomía patológica por biopsia renal, o anomalías imagenológicas en tamaño renal, poliquistosis etc. Se reconocen diferentes estadios en la ERC que miden la severidad de la misma (Tabla III)⁽¹²⁾.

Tabla III. Estadios de ERC (K/DOQI).

Estadio 0	Individuos con factores de riesgo de ERC
Estadio 1	Daño renal con FG normal o aumentado > 90 ml/min/1,73 m ²
Estadio 2	Daño renal con FG levemente disminuido 60-89,9 ml/min/1,73 m ²
Estadio 3	FG moderadamente disminuido 30- 59,9 ml/min/1,73 m ²
Estadio 4	Severa disminución del FG 15-29,9 ml/min/1,73 m ²
Estadio 5	Falla renal con FG < 15 ml/min/1,76 m ²

La mayoría de los ensayos clínicos randomizados recientes sobre el uso de HBPM por lo general han excluido a los pacientes con falla renal severa. Esto hace que las recomendaciones sobre su uso y seguridad en estos pacientes se basen en los pocos estudios existentes y exige mayores ensayos clínicos en esta área. Se expondrán las recomendaciones existentes a la fecha sobre su uso en la ERC.

Riesgo de sangrado vs efecto terapéutico

El uso de HBPM no está estrictamente contraindicado en pacientes con ERC, aunque no hay datos que indiquen una efectividad y seguridad superior a la HNF, de modo que las ventajas que tienen las HBPM en sujetos con función renal normal no pueden extrapolarse a los sujetos con ERC.⁽¹⁾ El grado de insuficiencia renal requerido para la bioacumulación de HBPM es desconocido. El corte de 30 ml/min se usa con

frecuencia para identificar los pacientes que pueden tener más riesgo de bioacumulación y sangrado aunque no hay evidencias sólidas que apoyen este umbral⁽⁶⁾.

El riesgo de sangrado es la principal complicación tanto de la HNF como de la HBPM. El riesgo de hemorragia es mayor en pacientes con insuficiencia renal independientemente del anticoagulante utilizado. Las causas de sangrado en pacientes con insuficiencia renal severa son multifactoriales y no están completamente entendidas^(1,6).

El uso de enoxaparina en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30ml/min) aumenta el riesgo de sangrados mayores (5,4% vs. 2,0%) y al ajustar las dosis de enoxaparina de acuerdo al clearance de creatinina o a los niveles de actividad antiXa, este riesgo se reduce. Con el uso de enoxaparina se han reportado complicaciones hemorrágicas hasta en 22% de los sujetos con función renal normal y en 51% de pacientes con creatininemia mayor a 2 mg/dl⁽¹⁾.

Basándose en estos datos en los pacientes con insuficiencia renal con clearance de creatinina < 30ml/min que no están en hemodiálisis y deben ser tratados con dosis de anticoagulación con enoxaparina dado el mayor riesgo de hemorragia debería reducirse de forma empírica la dosis. No es posible elaborar conclusiones para otras HBPM dada la escasez de ensayos clínicos⁽⁴⁾.

Evaluación previo al uso de HBPM

Antes de la utilización de HBPM se debe contar con una evaluación de la función renal del paciente. Recordar que además de la insuficiencia renal, la edad, el género femenino, el uso de anticoagulantes orales, trombolíticos y antiplaquetarios favorecen el sangrado asociado a HBPM⁽¹⁾.

Debe contarse con un hemograma que evidencie el nivel de plaquetas para monitorizar complicaciones como la trombocitopenia inducida por heparina que puede desarrollarse entre los días 5 y 21 del tratamiento.

Los niveles de electrolitos séricos deberían de monitorizarse dado que el uso de heparina reduce el efecto de la aldosterona y puede desarrollarse hiperpotasemia. Este riesgo es mayor aparentemente con el incremento en la duración del uso⁽¹³⁾.

Monitorización del efecto antitrombótico

Los estudios farmacocinéticos confirman que la actividad antiXa de la HBPM se correlaciona de forma negativa con el clearance de creatinina. Para la enoxaparina la relación entre la actividad antiXa y el clearance de creatinina es lineal, tanto administrada en dosis única o múltiple, con un aumento significativo de los niveles de antiXa con clearance menores a 30 ml/min dado que su eliminación disminuye.

En pacientes con tratamiento anticoagulante por tromboembolismo venoso un rango terapéutico utilizado es la medición del pico de anti-Xa a las 4hs de la administración subcutánea siendo el rango terapéutico objetivo para la enoxaparina: 0,6-1,0 IU/ml para dosis de 2 veces al día y 1,0-2,0 IU/ml en dosis diaria, y para la nadroparina: 0,6 a 1,0 U/ml para la administración 2 veces al día y de 1,3 U/mL para la dosis única diaria⁽⁴⁾.

En nuestro país existen laboratorios en los que se puede realizar la determinación de factor antiXa.

Consideraciones sobre el uso de algunos tipos de HBPM

Las HBPM más utilizadas a nivel mundial son la enoxaparina (Clexane), nadroparina (Fraxiparina) y la dalteparina sódica (Fragmin).

Existe una correlación inversa entre el clearance de creatinina y la actividad antiXa con el uso de enoxaparina y nadroparina. Con el uso de tinzaparina no se ha demostrado esta correlación. Esto puede deberse a que esta droga es más parecida estructuralmente a la HNF y menos proclive a acumularse en pacientes con ERC que otras HBPM más pequeñas y menos negativamente cargadas como la enoxaparina⁽¹⁾.

En los pacientes con clearance < 40ml/min el uso de enoxaparina se relaciona con una mayor actividad pico y vale antiXa que en sujetos con función renal normal, indicando acumulación de la droga⁽⁵⁾.

Ajustes de dosis en la insuficiencia renal

La dosis óptima de las HBPM no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal, obesidad mórbida o embarazo. Como se señaló, dado que la HBPM es depurada a nivel renal, en pacientes con falla renal la eliminación se prolonga, incrementando el riesgo de sangrado con las dosis estándar de HBPM. La HNF tiene un clearance doble (hepático y renal), por lo que se acumula menos que la HBPM en los pacientes con ERC. En la insuficiencia renal la vida media de todas las HBPM está prolongada, pero no existe un valor de corte uniforme que sea predictor del riesgo de sangrado ya que cada molécula es distinta⁽⁷⁾. En el contexto de la insuficiencia renal severa el uso de HNF evitaría los problemas asociados con la alteración en la depuración de los preparados de HBPM. Aunque, como se mencionó, no hay un CI Cr umbral establecido a partir del cual el riesgo de acumulación se vuelve clínicamente significativo⁽⁴⁾. Basado en la literatura disponible un clearance de creatinina menor de 30 ml/min podría ser un punto de corte razonable.

Las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) para el uso de las HBPM en especial para la enoxaparina (Tabla IV) se basan en estudios sobre la farmacocinética, pero cabe destacar que éstas no han sido validadas por ensayos clínicos randomizados. Además, es posible que el efecto farmacocinético de la insuficiencia renal no sea el mismo para las demás HBPM. En la guía 2008 para el uso de anticoagulantes del American College of Chest Physicians se sugiere para pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina CrCl < 30 ml/min) que requieren anticoagulación terapéutica el uso de HNF en lugar de HBPM. Si se utilizan las HBPM la vigilancia con antiXa y/o la reducción de la dosis es recomendada para evitar la acumulación. En pacientes con CrCl < 30 ml/min que requieran anticoagulación se recomienda una dosis de enoxaparina de 50% de la dosis habitual recomendada, es decir, 1 mg/kg/día. Cuando se administra en dosis profilácticas no se ha demostrado aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas independientemente del grado de deterioro de la función renal. Aunque sí se evidenció mayores niveles de antiXa en aquellos pacientes que recibieron dosis profilácticas de enoxaparina diarias repetidas, siendo los picos antiXa medios de 0,6 U/ml. La recomendación actual de dosis de enoxaparina profiláctica en pacientes con CrCl < 30 ml/min es de 50% de la dosis habitual, es decir, 30 mg una vez al día (Tabla V)⁽⁴⁾.

Otros anticoagulantes: inhibidores del factor Xa parenterales (Fondaparinux)

El fondaparinux es un pentasacárido análogo sintético de la unión a la antitrombina III con una gran afinidad por esta molécula. Su actividad específica antiXa es superior a la de la HBPM (alrededor de 700 U/mg y 100 U/mg, respectivamente), y su vida media tras la administración subcutánea inyección es más largo que el de las HBPM (17 h y 4, res-

Tabla IV. Dosificación de enoxaparina en pacientes con CrCl < 30 ml/min según las guías de la FDA.

Indicación	Dosis
Tromboprofilaxis	Enoxaparina 30 mg/día
Paciente internado con diagnóstico de TVP con o sin TEP	Enoxaparina 1 mg/kg día
Paciente ambulatorio con diagnóstico de TVP sin TEP	Enoxaparina 1 mg/kg día

Tabla V. Régimen sugerido para el uso de anticoagulantes en pacientes con insuficiencia renal.

Clearance de creatinina (Cockcroft)	Tromboprofilaxis	Anticoagulación
> 50 ml/min	§ Fondaparinux § HBPM	§ Fondaparinux § HBPM
30-50 ml/min	§ HBPM a dosis habitual § Fondaparinux a dosis habitual	§ HBPM a dosis habitual, monitorizar con niveles antiXa luego de la 3 ^{era} o 4 ^{ta} dosis, y luego dos veces por semana § HNF § Fondaparinux para tratamientos cortos
< 30 ml/min	§ HNF § HBPM con reducción de dosis a la mitad, monitorización con antiXa si el tratamiento es prolongado § Fondaparinux está contraindicado	§ HNF § HBPM con reducción de dosis a la mitad, monitorización con antiXa luego de la 2 ^{da} dosis y 2 veces por semana. § Fondaparinux está contraindicado

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada

pectivamente)⁽⁴⁾. El fondaparinux está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con CrCl < 30 ml/min, debido a que su vida media es mucho más larga y por la falta de datos sobre seguridad en los pacientes con falla renal. El punto de corte para el ajuste de la dosis es de 30 ml/min, si bien es discutible, ya que pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min pueden reaccionar de manera diferente a aquellos con menor deterioro renal.

HBPM EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Hay estudios que demuestran que no existe diferencia de sangrado o trombosis del circuito extracorpóreo con el uso de HBPM comparado con HNF en pacientes en hemodiálisis crónica⁽¹⁴⁾.

El uso de HBPM como tratamiento anticoagulante en hemodiálisis está bien apoyado en la literatura. En este contexto puede ser administrado como dosis única y en general no requiere ser monitorizada. La consideración del uso de HBPM como anticoagulante intradiálisis se evaluó dadas las

posibles ventajas de su uso: facilidad de administración con una única dosis bolo prediálisis, vida media más larga, menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis, y la ausencia de la necesidad de un control estricto. Los complejos HBPM-trombina no se depuran de la sangre durante la diálisis ⁽¹⁵⁾.

Fondaparinux puede ser administrada intravenosa o subcutánea y supervisado por el uso de pruebas antiXa. Con una vida media prolongada puede administrarse en días alternos. Como Fondaparinux es eliminado por vía renal se acumula en la insuficiencia renal. Se elimina en cierta medida por hemodiálisis de alto flujo o hemodiafiltración ⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

A la luz de las evidencias actuales debería de preferirse HNF vía intravenosa en vez de HBPM subcutánea en pacientes inestables, que esperan cirugías de emergencia o que presentan un alto riesgo de sangrado, sabiendo que esta heparina puede antagonizarse con éxito, puede interrumpirse su administración y su vida media es más corta.

Debería monitorizarse el uso de HBPM en los pacientes con insuficiencia renal severa con pico de antifactor Xa ajustando la dosis al rango objetivo y disminuir la dosis recomendada para anticoagulación y/o profilaxis en 50%. Se ha aconsejado, dado que las diferentes HBPM tienen un perfil farmacocinético propio que cada hospital debería utilizar un solo tipo de HBPM en pacientes con ERC.

BIBLIOGRAFÍA

- Vega S Jerge, Martínez R Gonzalo, Goecke S Helmuth. *Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso?* Rev Méd Chile 2010; 138(4): 487-495.
- Bermúdez A, F, Bermúdez P, V, Cano P, C et al. *Heparinas de Bajo Peso Molecular en la Cardiopatía Isquémica Metabólica. Bases Moleculares: Experiencia Clínica y Resultados*. AVFT, 2000;19(2):82-97.
- Michota F, Merli G. *Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required?* Cleve Clin J Med. 2005; 72(suppl 1):S37-S42.
- Hirsh Jack; Bauer Kenneth A, Donati Maria B et al. *Parenteral Anticoagulants* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 2008.
- Becker RC, Spencer FA, Gibson M, Rush JE, Sanderink G, Murphy SA, et al. *Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST segment elevation in acute coronary syndromes*. Am Heart J 2002; 143: 753-759.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. *Metaanalysis: low molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency*. Ann Intern Med 2006; 144:673-684.
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J. *Is impaired renal function a contraindication to the use of low molecular weight heparin?* Arch Intern Med 2002; 162:2605-2609.
- Barras Michael, Duffull Stephen B., Atherton John J, Green Bruce. *Modelling the occurrence and severity of enoxaparin induced bleeding and bruising events*. Journal compilation 2009 The British Pharmacological Society -68:5 / 700-711.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. *Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency*. Ann Intern Med 2006; 144: 673-684
- Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. *Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency*. Swiss Med Wkly 2009;139: 438-452.
- Ng H, Koh L, Lee L. *Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin*. Ann Hematol 2003; 82:257-258.
- Schwedt, Emma; Solá, Laura; Ríos, Pablo; Mazzuchi, Nelson. *Guía clínica para identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención*. Programa de Salud Renal. Publicación Técnica N° 2. Montevideo: Fondo Nacional de Recursos, 2006.
- Using low molecular weight heparin: incorporating advice from All Wales Medicines Strategy Group*. Welsh medicines resource centre, University Hospital Llandough. February 2011.
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA. *Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis patients with end-stage renal failure: Meta-analysis of randomized trials*. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3192-206.
- Sonawane S, Kasbekar N, Berns JS: *The safety of heparins in end-stage renal disease*. Semin Dial 2006;19: 305-310.
- Suranyi, M. and Chow, J.S. *Review: anticoagulation for haemodialysis*. Nephrology (Carlton) 2010;15: 386-392.

Nuevas drogas antitrombóticas en tromboprofilaxis

Dr. Franco Peverelli

Asistente de Clínica Médica "3".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Gustavo Bruno

Residente de Clínica Médica "3".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Karina Guaragna

Residente de Clínica Médica "3".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Nadia Reyes

Residente de Clínica Médica "1".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Cecilia Carrizo

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Hematóloga
Clínica Médica "3" Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

¿POR QUÉ NECESITAMOS NUEVAS DROGAS ANTITROMBÓTICAS?

Durante décadas, los fármacos anticoagulantes clásicos (warfarina, heparinas) han sido la base de los tratamientos antitrombóticos, pero la utilización de estos medicamentos resulta problemática. Ya conocemos los problemas en el manejo de la warfarina, debido fundamentalmente a las variaciones en su efecto, las heparinas de bajo peso molecular o incluso el fondaparinux que tienen una farmacocinética predecible, pero por su uso por vía parenteral o por su larga vida media distan de ser los anticoagulantes ideales. Un paso adelante supuso el ximelagatrán, fármaco prometedor, inhibidor directo de la trombina, pero la aparición de efectos adversos ocasionó su retirada.

Estos problemas, en combinación con la subestimación del grado de riesgo de padecer algún evento tromboembólico en determinados pacientes, han dado lugar a una considerable infrautilización de la profilaxis antitrombótica con la consiguiente morbilidad por esta patología potencialmente prevenible. Estudios observacionales revelan que menos de la mitad de los pacientes con riesgo alto de enfermedad tromboembólica reciben tromboprofilaxis ^(1,2).

Estas consideraciones ponen en evidencia que son ne-