

Heparinas de bajo peso molecular en atención primaria: enfermedad tromboembólica venosa

Año 2014; 29(4)

<http://dx.doi.org/10.11119/BTA2014-29-04>

PUNTOS CLAVE

- Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) disponibles en España (bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina) podrían considerarse terapéuticamente similares, pero no son intercambiables.
- Salvo que estén contraindicadas o exista riesgo elevado de hemorragia, las HBPM son anticoagulantes de primera elección en la profilaxis y el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).
- En la mayoría de pacientes se recomienda mantener la profilaxis con HBPM mientras persista el riesgo de ETV (5-10 días hasta recuperar la movilidad); y prolongarla en cirugía de riesgo elevado.
- Para instaurar trombopprofilaxis con HBPM en pacientes médicos (no quirúrgicos) en el ámbito de la atención primaria, puede estratificarse el riesgo de ETV mediante la guía PRETEMED. En general, se recomienda trombopprofilaxis en pacientes con inmovilización temporal superior a 4 días y al menos otro factor de riesgo.
- Tras el diagnóstico de ETV se recomienda administrar HBPM hasta estabilizar el INR (5-7 días) y continuar el tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (ACO-K).
- En el tratamiento de ETV a largo plazo para prevenir recurrencias, las HBPM pueden ser una alternativa a los ACO-K o de primera elección en pacientes con cáncer.
- Excepto en situaciones especiales, las HBPM no requieren control rutinario de la coagulación, pero sí recuento plaquetario. Se recomienda un seguimiento para controlar el cumplimiento y detectar posibles reacciones adversas, principalmente hemorragia y trombocitopenia.
- Para mejorar el cumplimiento, resulta esencial proporcionar una información adecuada y suficiente sobre la ETV y las HBPM al paciente, sus familiares y/o cuidadores.



INTRODUCCIÓN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son mezclas de polisacáridos que se obtienen por despolimerización química o enzimática de la heparina estándar o no fraccionada (HNF) (1-4). Su efecto anticoagulante se fundamenta en la activación de la antitrombina III, pero a diferencia de la HNF, las HBPM inhiben el factor Xa en mayor proporción que el IIa (trombina) (1,3,4,5). Frente a la HNF, las HBPM presentan mayor biodisponibilidad (incluida la vía subcutánea) con escasa variabilidad individual y vida media más prolongada. Todo ello les confiere algunas ventajas frente a la HNF, permitiendo su administración subcutánea a dosis fijas o ajustadas según peso (cada 12 o 24 h), sin necesidad de controles de coagulación, ni ajustes individualizados de la dosis; excepto en casos de gran obesidad o insuficiencia renal (1-7).

Respecto a la HNF, las HBPM se consideran más seguras, asociándose a menor riesgo de episodios hemorrágicos, trombocitopenia y pérdida de masa ósea y su administración es más fácil (1,7). Probablemente por ello su uso ha experimentado un importante incremento en el ámbito extrahospitalario, en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (2,6,8). En Andalucía, los datos del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Andaluz de Salud muestran que el consumo de HBPM ha aumentado progresivamente en los últimos años: desde 4,07 DHD en 2009 hasta 5,02 DHD en 2013; lo que supone un impacto económico de 30.661.285 € en 2009 frente a 41.840.729 € en 2013.

SUMARIO:

- Introducción
- Características diferenciales
- Enfermedad tromboembólica venosa: profilaxis y tratamiento
- Situaciones especiales
- Reacciones adversas
- Información y seguimiento
- Bibliografía

Existe una amplia variabilidad en los criterios de uso (prescripción y dosificación) de las HBPM e insuficiente información al respecto, lo que dificulta la toma de decisiones. El objetivo de este artículo es contribuir al conocimiento de los profesionales sanitarios de atención primaria sobre la utilización de HBPM en la práctica clínica (2,5,6,8).

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES

En nuestro país se dispone de cinco HBPM: **bemiparina**, **dalteparina**, **enoxaparina**, **nadroparina** y **tinzaparina**, que son químicamente diferentes (distinto método de fraccionamiento, peso molecular y efecto Xa/IIa), pero no presentan diferencias relevantes en su actividad (2-6). También tienen costes diferentes (Gráfico 1).

Coste comparativo de las heparinas de bajo peso molecular disponibles en España: coste tratamiento/día en euros

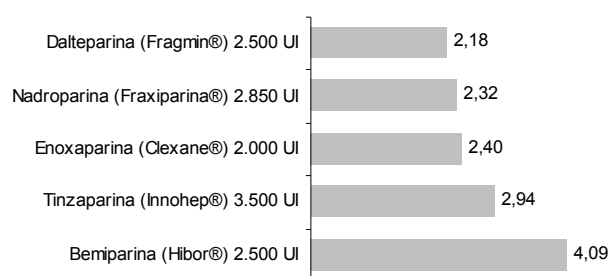


Gráfico 1 (Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud, diciembre 2014)

Las HBPM se utilizan como terapia anticoagulante en la profilaxis y el tratamiento de trombosis asociadas a diversas situaciones como: cirugía, trauma, angina inestable, infarto de miocardio, hemodiálisis y otras. Todas las HBPM se encuentran autorizadas en España para la **profilaxis y el tratamiento de la ETV**, aunque con ciertas diferencias en sus **indicaciones** (Tabla 1). Se dispone de escasos estudios comparativos entre ellas, ya que la mayoría se han comparado frente a placebo y/o HNF; siendo las evidencias insuficientes para establecer ventajas clínicas concluyentes de unas HBPM frente a otras en términos de **eficacia, seguridad y coste-efectividad**. En la práctica clínica podrían considerarse terapéuticamente similares (en las indicaciones comunes), aunque debido a sus diferencias químicas no son intercambiables y se desaconseja la sustitución de una por otra una vez iniciado un tratamiento. La **selección** de una HBPM puede basarse en criterios como: coste, disponibilidad, preferencias del paciente, cumplimiento, facilidad de administración, etc. Para evitar posibles errores de prescripción y/o administración, deben respetarse las indicaciones, posología y modo de empleo recomendados específicamente para cada HBPM (2-6,9-12).

HBPM en ETV: indicaciones autorizadas en España y posología

INDICACIONES	GRADO DE RIESGO	Duración recomendada	Bemiparina (Hibor®)	Dalteparina (Fragmin®)	Enoxaparina (Clexane®)	Nadroparina (Fraxiparina®)	Tinzaparina (Innohep®)
Profilaxis ETV en cirugía	Cirugía general, ortopédica y traumatológica con riesgo moderado de ETV	5-10 días	2.500 UI/día	2.500 UI/día	2.000 UI/día	2.850 UI/día	3.500 UI/día
	Cirugía ortopédica y traumatológica y con riesgo elevado de ETV (cadera y rodilla)	Mínimo: 10-14 días, rodilla; preferible: 28-35 días, cadera	3.500 UI/día	2.500 UI/12 h o 5.000 UI/día	4.000 UI/día	2.850-3.800 UI/día (1-3 días), después 3.800-5.700 UI/día	4.500 UI/día
	Cirugía oncológica (abdominal y pélvica)	28 días	NA	2.500 UI/12 h o 5.000 UI/día	NA	NA	NA
Profilaxis ETV en patologías médicas (*)	Riesgo moderado de ETV	5-10 días	2.500 UI/día	2.500 UI/día (a)	2.000 UI/día (a)	2.850 UI/día (a)	3.500 UI/día
	Riesgo elevado de ETV	5-10 días	3.500 UI/día	5.000 UI/día (a)	4.000 UI/día (a)	3.800-5.700 UI/día (a)	4.500 UI/día
Tratamiento inicial TVP con o sin TEP		Hasta estabilizar INR	115 UI/Kg/día (7±2 días)	100 UI/Kg/12h o 200 UI/Kg/día (≥5 días)	100 UI/Kg/12h o 150 UI/Kg/día (10 días)	85,5 UI/Kg/12h o 171 UI/Kg/día (10 días) (b)	175 UI/Kg/día (≥6 días) (c)
Prevención secundaria ETV (TVP y/o TEP)		≥3 meses	3.500 UI/día (máximo 3 meses) (d)	200 UI/Kg/día (1er mes), después 150 UI/Kg/día (2-6 meses) (e)	NA	NA	NA

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; NA: indicación no autorizada

(*) Riesgo ETV (Peso ponderado Guía PRETEMED): Bajo (1-2); Moderado (3); Elevado (4-5)

(a) Pacientes inmovilizados; (b) TVP extremidades inferiores; (c) no indicada en TEP grave; (d) Pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios; (e) Pacientes oncológicos

Tabla 1. (Adaptada de: 2,5,13,26)

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La ETV incluye la **trombosis venosa profunda (TVP)** y el **tromboembolismo pulmonar (TEP)**, constituyendo un importante problema de salud pública por su elevada incidencia, que aumenta exponencialmente con la edad (1-2 casos/1.000 habitantes/año entre 60-69 años y 1 caso/100 habitantes/año en >80 años), morbilidad y coste sociosanitario (9,11).

En España la ETV presenta una prevalencia del 3-5%, es la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular y la primera causa de muerte hospitalaria evitable (8,11).

El riesgo absoluto de ETV se estima en un 10-20% en pacientes médicos y un 15-60 % en pacientes quirúrgicos (40-80% en cirugía ortopédica de cadera y rodilla y en politraumatizados) (12). Sin embargo, la ETV en pacientes con procesos médicos suele ser más grave que en los quirúrgicos, se asocia a mayor mortalidad y mayor tasa de hemorragias graves y mortales (11).

La ETV es una enfermedad potencialmente discapacitante que puede cursar de forma asintomática, aunque la mayoría de los casos presentan una elevada morbilidad, con riesgo importante de complicaciones y de recurrencias e incluso con desenlace mortal (9,11). Se asocia a numerosos factores de riesgo constitucionales y/o relacionados con hábitos y estilos de vida, situaciones de movilidad reducida o inmovilización prolongada, con medicamentos, intervenciones terapéuticas o quirúrgicas y enfermedades crónicas o agudas (9,11).

Numerosas evidencias avalan el uso de las HBPM en la profilaxis y el tratamiento de la ETV, habiéndose mostrado al menos tan eficaces como la HNF (2,4-6,9,13). La posología es diferente para cada HBPM y en el caso de la trombopprofilaxis, varía en función del nivel de riesgo; pero la duración recomendada es la misma para todas (2,5,9) (Tabla 1).

Profilaxis

El uso de trombopprofilaxis en pacientes con riesgo de ETV (quirúrgicos y no quirúrgicos) ha mostrado reducir la morbilidad asociada. En los casos en que la ETV cursa de forma asintomática, el diagnóstico puede ser complicado, resultando más conveniente la utilización de trombopprofilaxis empírica en pacientes con riesgo, sin realizar un diagnóstico clínico previo (9,11,12).

Las HBPM constituyen una opción de **primera elección** cuando se considera indicada la trombopprofilaxis farmacológica en pacientes con patologías médicas no quirúrgicas y en la mayoría de los pacientes quirúrgicos; salvo que exista contraindicación para su uso (1,9,11-15) (Tabla 2).

Pacientes quirúrgicos

La utilización de trombopprofilaxis farmacológica en intervenciones quirúrgicas requiere una valoración previa del riesgo de ETV frente al riesgo de hemorragia en cada paciente. Existen diferentes modelos validados, que permiten estratificar el nivel de riesgo de ETV (muy bajo, bajo, moderado, alto, muy alto) en estos pacientes, en función del tipo y la duración de la intervención y la presencia de otros factores de riesgo asociados. En términos generales, **se recomienda** trombopprofilaxis farmacológica (asociada o no a profilaxis mecánica) en pacientes con riesgo moderado-muy alto, siempre que no exista contraindicación ni riesgo elevado de hemorragia (2,9,12,14). Si el nivel de riesgo es bajo o muy bajo (cirugía menor o ambulatoria sin factores de riesgo adicionales), **no se recomienda** trombopprofilaxis farmacológica, sino movilización precoz y activa (12).

En la mayoría de intervenciones quirúrgicas se recomienda **mantener** la trombopprofilaxis farmacológica mientras persista el riesgo de ETV o hasta que el paciente recupere la movilidad (5-10 días según los casos), incluso si es después de finalizada la estancia hospitalaria (9,12,14). En intervenciones de riesgo elevado como la cirugía de cadera y rodilla (artroplastia y fractura) se recomienda prolongar la trombopprofilaxis un mínimo de 10-14 días (rodilla) y preferiblemente, hasta 28-35 días (cadera); y en cirugía oncológica (abdominal y pélvica), hasta 28 días (12,14) (Tabla 1).

Contraindicaciones y precauciones de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Contraindicaciones	Precauciones
<ul style="list-style-type: none"> . Alergia a heparina . Trombopenia en pacientes con agregación <i>in vitro</i> a HBPM . Procesos hemorrágicos activos 	<ul style="list-style-type: none"> . Discrasias sanguíneas, hemofilia . Úlcera gastroduodenal activa . Hemorragia intracraneal reciente . Traumatismo o cirugía reciente, especialmente neurológica u oftálmica . Endocarditis bacteriana aguda . Hipertensión arterial no controlada . Tratamiento concomitante con fármacos ulcerogénicos o antiagregantes plaquetarios . Últimas semanas de embarazo o parto inmediato . Retinopatía hipertensiva o diabética . Insuficiencia renal grave . Insuficiencia hepática grave . Alteraciones de la coagulación . Aneurisma cerebral . Anemia de origen desconocido

Tabla 2. (Adaptada de: 1,25)

Pacientes no quirúrgicos

La información sobre trombopprofilaxis en pacientes con patologías médicas no quirúrgicas (hospitalizados y ambulatorios) es cualitativa y cuantitativamente inferior a la de pacientes quirúrgicos (2,11,5); si bien, su utilización puede ser especialmente relevante en estos casos, dada la elevada morbilidad asociada a la ETV (11). Muchos de estos pacientes presentan circunstancias clínicas complejas y factores de riesgo múltiples, que dificultan la decisión de utilizar trombopprofilaxis (15). En atención primaria pueden encontrarse pacientes procedentes del hospital que mantienen el riesgo de ETV o bien, pacientes ambulatorios en determinadas circunstancias que aumentan el riesgo (habitualmente inmovilización o encamamiento) (11). Entre estos últimos, existe controversia sobre la trombopprofilaxis en pacientes encamados o inmovilizados de forma crónica en su domicilio o en instituciones geriátricas; y en aquéllos con reducción temporal de la movilidad por la realización de viajes prolongados (>6 horas) o por traumatismos, fracturas u otras lesiones que requieren inmovilización de los miembros inferiores (escayolas, férulas, vendajes compresivos, etc.) (2,11).

No existe un modelo consensuado y validado para la estratificación del riesgo de ETV en pacientes con patologías médicas, como ocurre en los quirúrgicos; pero se dispone de diferentes propuestas para valorar el nivel de riesgo en cada paciente, teniendo en cuenta el grado de reducción de la movilidad y otros factores de riesgo asociados (1,12,14,15). Tampoco existe un modelo específico estandarizado para valorar el riesgo de hemorragia en estos casos, aunque de forma aproximada, puede utilizarse el índice de riesgo de hemorragia en pacientes ambulatorios validado por Wells (8) (Tabla 3).

**Índice de riesgo de hemorragia en pacientes ambulatorios
(validado por Wells)**

Proceso	Puntuación
Edad ≥ 65 años	1
Antecedentes de hemorragia intestinal	1
Antecedentes de ictus	1
Comorbilidad asociada (una o más): infarto de miocardio reciente, insuficiencia renal (Cr $>1,5$ mg/dl), diabetes mellitus, anemia grave	1
Riesgo	
Bajo	0
Moderado	1-2
Alto	≥ 3

Tabla 3. (Tomada de: 8)

La Sociedad Andaluza de Medicina Interna en colaboración con otras sociedades científicas (SEMI, SEMFyC) ha elaborado una guía de práctica clínica para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con patologías médicas (Guía PRETEMED), que incluye recomendaciones de tromboprofilaxis farmacológica y/o mecánica en procesos médicos (agudos o crónicos), en el ámbito ambulatorio y hospitalario, en función del nivel de riesgo de ETV (1). En la guía se plantea el cálculo del riesgo ajustado en cada paciente, ponderando diferentes factores de riesgo de ETV, a partir de procesos precipitantes y otras circunstancias clínicas (Algoritmo 1). Aunque este modelo no ha sido validado, ha tenido una importante aceptación entre los profesionales por su utilidad en la práctica clínica, para la instauración de tromboprofilaxis en pacientes no quirúrgicos.

Algoritmo para la tromboprofilaxis en patologías médicas (cálculo del riesgo de ETV)

RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE ETV			
Riesgo ajustado de ETV (RA)	Recomendación		
1-3	Considerar el uso de medidas físicas		
4	Se sugiere profilaxis con HBPM (*)		
>4	Se recomienda profilaxis con HBPM (*)		
Cálculo del riesgo ajustado de ETV (RA) (#)			
RA= suma de pesos de los distintos procesos precipitantes + suma de pesos de otras circunstancias de riesgo. <i>(Esta fórmula sólo puede aplicarse si el paciente presenta al menos un proceso precipitante o un proceso asociado con peso ajustado ≥ 2)</i>			
	1	2	3
PROCESOS PRECIPITANTES	Embarazo/puerperio (a) Viajes en avión >6 h	Enfermedad inflamatoria intestinal activa Infección aguda grave Insuficiencia cardíaca clase III Neoplasia	ACVA con parálisis de miembros inferiores EPOC con descompensación grave Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca clase IV Mieloma con quimioterapia (d) Traumatismos de miembros inferiores sin cirugía
PROCESOS ASOCIADOS	Diabetes mellitus Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de miembros inferiores TVS 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.			
ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial; AVCA: accidente vascular cerebral agudo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HBPM: heparinas de bajo peso molecular. (*) Siempre que no exista contraindicación o riesgo elevado de hemorragia (#) Factores de riesgo críticos en AP: edad, patologías crónicas insuficiencia cardíaca, EPOC, neoplasia, trombofilia, antecedentes de ETV, niveles elevados de estrógenos			

Algoritmo 1. (Tomado de: 1)

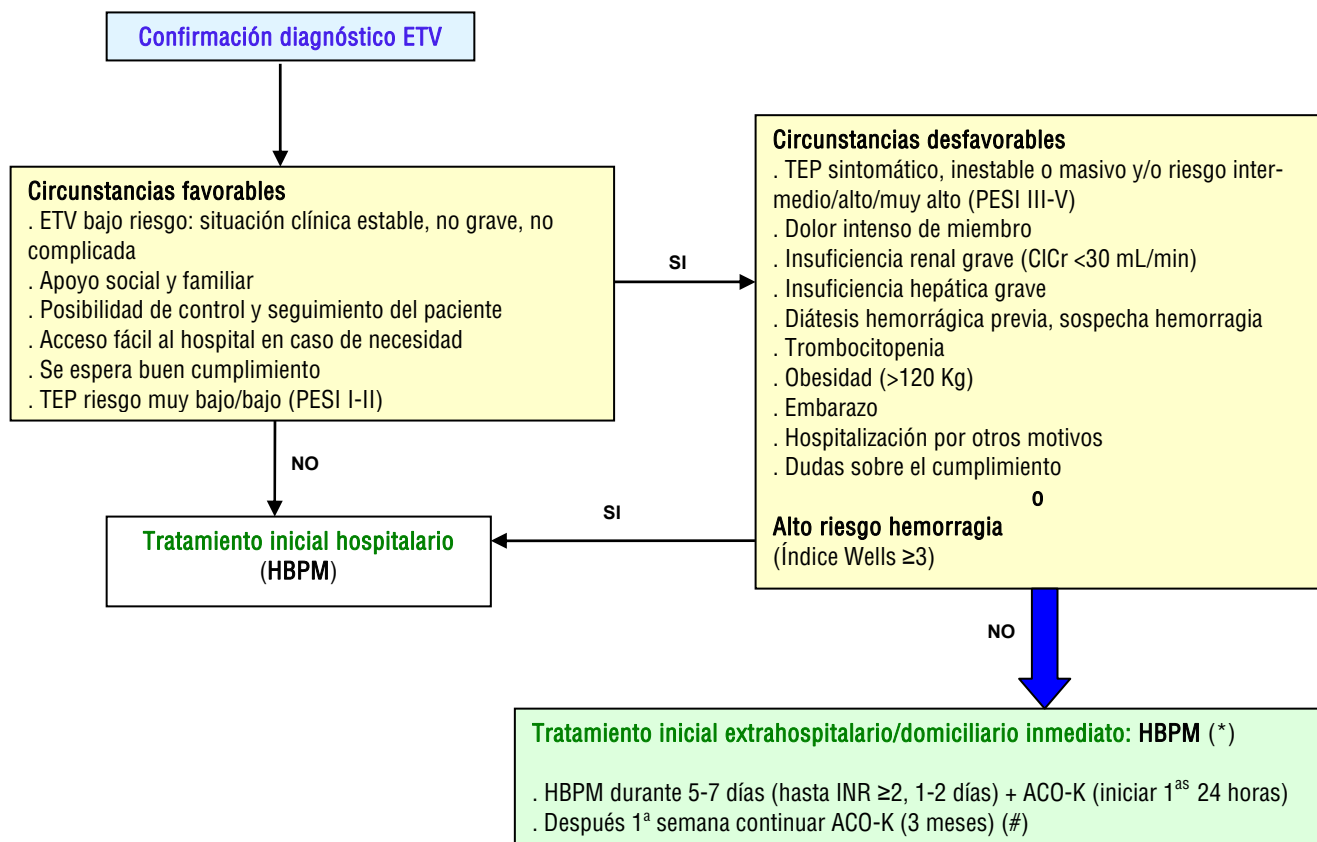
En general y salvo que exista contraindicación o riesgo elevado de hemorragia (Índice Wells ≥ 3), la trombotoprofilaxis farmacológica para la prevención de ETV en procesos no quirúrgicos (incluyendo pacientes oncológicos) podría **recomendarse** (asociada o no a profilaxis mecánica) en pacientes con inmovilización o encamamiento temporal (no crónico) superior a 4 días, que presenten al menos otro factor de riesgo de ETV (10,12,14,15). En el ámbito de la atención primaria, podrían destacarse como factores de riesgo críticos o decisivos para valorar la utilización de trombotoprofilaxis por su importancia y/o frecuencia: la edad, patologías crónicas (insuficiencia cardíaca, EPOC, neoplasia, trombofilia), antecedentes de ETV y situaciones o tratamientos asociados a niveles elevados de estrógenos (11).

No se recomienda utilizar trombotoprofilaxis farmacológica **rutinaria** en pacientes extrahospitalarios con inmovilización crónica, dada la insuficiente evidencia disponible (12); ni en aquéllos con vida sedentaria, cuando estas circunstancias no se asocian otros factores de riesgo de ETV (1). Tampoco se recomienda utilizar trombotoprofilaxis farmacológica de forma rutinaria en viajes prolongados; aconsejándose profilaxis mecánica (deambulacion frecuente, ejercicios de piernas, asientos de pasillo y en algunos casos, medias de compresión) en pacientes con factores de riesgo de ETV adicionales (9,12). Excepcionalmente, podría valorarse

utilizar trombotoprofilaxis farmacológica en viajes de larga duracion (>6 horas) con alto grado de inmovilización (p.ej avión), en pacientes con riesgo especialmente elevado de ETV: antecedentes de ETV, período postoperatorio, inmovilización de miembros inferiores por traumatismo y/o factores de riesgo múltiples (1,9,15). El *American College of Chest Physicians* (ACCP) desaconseja el uso rutinario de trombotoprofilaxis farmacológica en pacientes con inmovilización de miembros inferiores por traumatismos, fracturas u otras lesiones (12). En otras fuentes se plantea su utilización en estos pacientes, en función de la presencia o no de fracturas y/o de otros factores de riesgo de ETV (1,8,13,14) (ver Algoritmo 1).

Aunque no se ha establecido de forma definitiva la **duración** óptima de la trombotoprofilaxis farmacológica en patologías médicas, en general se recomienda mantenerla mientras persista la situación de riesgo o hasta que se resuelva el factor desencadenante; habitualmente, durante el período de inmovilización o hasta recuperar la movilidad o la deambulacion completa del paciente (mínimo 5-10 días) (1,2,8,9,11-14,16) (ver Tabla 1). La prolongación de la trombotoprofilaxis durante más tiempo no ha mostrado beneficios en estos casos y en cambio, podría aumentar el riesgo de efectos adversos, en particular de hemorragia (12,15).

Algoritmo para el tratamiento inicial de ETV



ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TEP: tromboembolismo pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ACO-K: anticoagulantes orales (antagonistas de vitamina K); PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index* (edad/comorbilidad/hallazgos clínicos); CICr: aclaramiento de creatinina; (*) Siempre que no exista contraindicación; (#) HBPM si contraindicación o intolerancia a ACO-K o riesgo de anticoagulación errática

Algoritmo 2. (Adaptado de: 8)

Tratamiento

La instauración de tratamiento antitrombótico en pacientes con ETV y su duración deben establecerse a partir de la confirmación del diagnóstico y previa valoración individualizada de cada paciente, teniendo en cuenta los posibles efectos beneficiosos del tratamiento para reducir la morbimortalidad de la enfermedad y las recurrencias, frente al riesgo de efectos adversos (5,9).

Tratamiento inicial

Las HBPM constituyen la opción de **primera elección** en el tratamiento inicial de los episodios agudos de ETV (TVP y TEP sin complicaciones hemodinámicas), salvo que exista contraindicación para su uso, riesgo elevado de hemorragia o TEP inestable o masiva. Tras la confirmación del diagnóstico se recomienda la administración inmediata de HBPM durante 5-7 días, habitualmente hasta la estabilización del INR (≥ 2 al menos 1-2 días); iniciando de forma conjunta, durante las primeras 24 horas de su administración, tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (ACO-K) (5,8,9,12,16-18).

Existe controversia sobre la utilización de tratamiento anticoagulante empírico (HBPM) ante la sospecha clínica de ETV, antes de disponer de los resultados de las pruebas diagnósticas; disponiéndose de escasas evidencias al respecto (5,12). Algunas fuentes recomiendan la administración inmediata de HBPM cuando la probabilidad o la sospecha clínica de ETV sea media o alta y el diagnóstico pueda demorarse unas horas (8,9). De forma más específica, el ACCP recomienda utilizar HBPM de forma inmediata siempre que la sospecha clínica sea alta; y también cuando la sospecha sea intermedia, pero se estime que los resultados no se obtendrán antes de 4 horas. En cambio, sugiere no administrar HBPM cuando la sospecha clínica sea baja y se estime que los resultados se obtendrán en un plazo de 24 horas (12).

En pacientes con ETV de bajo riesgo (situación clínica estable, no grave, ni complicada), puede plantearse el tratamiento inicial extrahospitalario o domiciliario con HBPM tras el diagnóstico, en lugar de hospitalario; siempre que no exista riesgo elevado de hemorragia ni otras circunstancias que lo desaconsejen y que las condiciones y circunstancias familiares y del entorno sean adecuadas (8,9,12,17,19) (Algoritmo 2). La administración extrahospitalaria o domiciliaria de HBPM en el tratamiento inicial de la ETV se ha mostrado eficaz y segura, no resulta complicada, suele ser mejor aceptada por los pacientes y facilita su recuperación (9,12,17,19).

Tratamiento a largo plazo

La información sobre la utilización de HBPM en el tratamiento de la ETV a largo plazo para la prevención secundaria de recurrencias es escasa. Presentan ciertas diferencias frente a los ACO-K, relacionadas principalmente con su forma de administración y su seguridad (Tabla 4), pero no se han observado diferencias significativas en el riesgo de hemorragia (20,21). En pacientes con cáncer, las HBPM a largo plazo han mostrado reducir las recurrencias de ETV en mayor medida que los ACO-K (diferencias significativas) y su administración (subcutánea) podría ser más adecuada en estos pacientes, que pueden presentar mayor riesgo de fluctuaciones en la coagulación (INR).

En el resto de pacientes, no hay evidencias que muestren diferencias significativas en la eficacia, pero la administración subcutánea de las HBPM puede resultar más molesta que la oral (12,20,21).

Características diferenciales de las HBPM frente a los ACO-K en el tratamiento de la ETV a largo plazo

HBPM	ACO-K
Administración subcutánea	Administración oral
No requiere control de coagulación	Control periódico de la coagulación (INR)
Control de la función renal	--
Vigilancia de posible trombocitopenia	--
--	Riesgo elevado de interacciones
Coste superior	Coste inferior
Mayor reducción de recurrencias en pacientes con cáncer	Menor reducción de recurrencias en pacientes con cáncer

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ACO-K: anticoagulantes orales (antagonistas de vitamina K)

Tabla 4. (Adaptada de: 20,21)

A partir de la primera semana de administración de HBPM, se recomienda continuar el tratamiento con ACO-K durante al menos 3 meses en la mayoría de los casos, independientemente del origen o la causa; con el objetivo de completar el tratamiento del episodio agudo y prevenir las recurrencias. Aunque no se ha establecido definitivamente la duración más adecuada, el tratamiento puede prolongarse más de 3 meses en función del riesgo individual o los antecedentes de cada paciente, sus preferencias, riesgo de hemorragia, origen (conocido o idiopático, transitorio o irreversible) y tipo de TVP (proximal o distal) o TEP (sintomático o asintomático, no complicado, masivo o inestable). Incluso plantearse de forma indefinida en determinados casos (complicados,

recurrentes, idiopáticos, con factores de riesgo persistentes, no modificables, irreversibles y/o en pacientes con cáncer), con bajo riesgo de hemorragia (8,9,12,16,18,20). En cualquier caso, si las circunstancias se modifican puede valorarse la suspensión del tratamiento, especialmente si aumenta el riesgo de hemorragia y/o por decisión del propio paciente (19).

Las HBPM **se recomiendan** en el tratamiento prolongado de la ETV (TVP y TEP), como opción de primera elección en pacientes con cáncer y como alternativa a los ACO-K en

caso de contraindicación o intolerancia o cuando su administración puede resultar problemática o implicar una anticoagulación errática; debido al mal cumplimiento, dificultad para realizar controles periódicos de la coagulación, riesgo de interacciones, malnutrición, disfunción hepática, etc. (8,9,12,18,20). En la selección del tratamiento anticoagulante a largo plazo, habría que tener también en cuenta el riesgo de hemorragia, las preferencias del paciente y el coste (20).

En caso de prolongar el tratamiento anticoagulante, se recomienda mantener el mismo administrado durante los tres primeros meses (12).

Las HBPM son de primera elección en la profilaxis y el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica venosa

SITUACIONES ESPECIALES

Embarazo y puerperio

El riesgo de ETV aumenta sustancialmente (aproximadamente 10 veces) durante el embarazo y el puerperio, asociándose a una importante morbimortalidad en embarazadas y siendo la principal causa directa de muerte materna (5,9). Entre los factores específicos que pueden aumentar el riesgo de ETV en el embarazo y/o el puerperio figuran: edad >35 años, hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple, hiperémesis gravídica, preeclampsia, pérdida excesiva de sangre, transfusión y cesárea (5,9).

La necesidad de **tromboprofilaxis** durante el embarazo y el puerperio debería ser evaluada de forma rutinaria en todas las mujeres y en su caso, seleccionar la estrategia más adecuada de forma individualizada y consensuada con las mismas (5,8,9,14). No se recomienda el uso sistemático de tromboprofilaxis en todas las embarazadas que requieren reposo o inmovilización, debiendo valorar conjuntamente otros posibles factores de riesgo de ETV, principalmente los antecedentes de ETV y la presencia (y el tipo) de trombofilia (1,8,9,12,14,15) (ver Algoritmo 1). En embarazadas (con o sin trombofilia), estaría indicada la tromboprofilaxis farmacológica cuando existen uno o más factores de riesgo adicionales y/o antecedentes de ETV (excepto si éstos son transitorios y/o evitables y no están relacionados con niveles elevados de estrógenos) (1,9,12,22). En ausencia de antecedentes de ETV, sólo se recomienda tromboprofilaxis farmacológica en embarazadas con trombofilias de riesgo elevado, especialmente si existen antecedentes familiares o personales relacionados con el embarazo (9,12,22).

El **tratamiento** de eventos tromboembólicos durante el embarazo o el puerperio se decidirá de forma individualizada, tras la confirmación del diagnóstico o bien de forma empírica en función del grado de sospecha de ETV y el riesgo de cada paciente (5,23).

Salvo que la madre presente contraindicación para su uso, las HBPM se consideran **de elección** para la profilaxis y el tratamiento de ETV durante el embarazo y el puerperio; ya que no atraviesan la placenta y son más seguras para el feto que los ACO-K y la HNF, no habiendo evidencias de teratogenia ni de riesgo de hemorragia para el mismo. Tampoco se excretan en la leche materna (1,5,9,12,22).

La dosificación de las HBPM durante el embarazo puede ser complicada debido a las alteraciones de algunos parámetros farmacocinéticos y las diferencias entre la madre y el feto en el peso y el riesgo de hemorragia (5,12,22). Para la profilaxis en embarazadas con riesgo de ETV sin trombofilia, se recomiendan dosis “profilácticas o intermedias” de HBPM, que se corresponden con las dosis profilácticas fijas para pacientes con patologías médicas de riesgo elevado, cada 12 o 24 horas; o bien, la mínima dosis ajustada según peso, cada 24 h (12,22). Para la profilaxis en embarazadas de riesgo elevado (incluidas las que presentan trombofilia) y el tratamiento de episodios de ETV, se recomiendan dosis “terapéuticas” ajustadas según peso, equivalentes a las dosis para el tratamiento inicial de la ETV, cada 12 o 24 horas (12,23) (ver dosis equivalentes en Tabla 1).

La utilización de HBPM en embarazadas debería iniciarse lo antes posible, preferiblemente durante el primer trimestre y mantenerse durante todo el embarazo hasta el parto o cesárea (1,9,12,22).

Tras el parto, debe reiniciarse la administración de HBPM, debido al mayor riesgo de ETV durante el puerperio (9,12). Aunque no se ha establecido de forma definitiva, se recomienda un mínimo de 6 semanas en todos los casos; pudiendo prolongarse hasta 3 meses para la tromboprofilaxis en mujeres de riesgo elevado (9,12,22) y durante 3-6 meses si se administró para el tratamiento de la ETV y los factores de riesgo se relacionaban con el embarazo, o incluso más tiempo si los factores de riesgo persisten (12,23).

En las mujeres tratadas con ACO-K antes del embarazo, que fueron sustituidos por HBPM, se debe reanudar el tratamiento con ACO-K lo antes posible, a partir de los 3 días del parto o la cesárea (F,G). En todos los casos, el tratamiento prolongado con HBPM tras el parto o la cesárea, puede sustituirse por ACO-K (INR 2-3), salvo que exista contraindicación o dificultad para su uso (9,12).

Mantener tromboprofilaxis mientras persiste el factor de riesgo (5-10 días) y prolongar en cirugía de riesgo elevado

En mujeres en las que no estaba indicada la tromboprofilaxis farmacológica durante el embarazo, se recomienda administrar HBPM tras el parto durante 7 días, cuando éstas presentan al menos dos factores de riesgo de ETV (9,12). Tras una cesárea, se recomienda su administración hasta el alta hospitalaria (mínimo 7 días) cuando exista al menos un factor de riesgo adicional (9,12,22); y en mujeres de riesgo muy elevado (factores de riesgo múltiples y/o persistentes), puede plantearse prolongarla tras el alta hospitalaria hasta 6 semanas (12,22). En mujeres con antecedentes de ETV o

trombofilia, en las que no estaba indicada la tromboprofilaxis durante el embarazo, se recomienda valorar la administración de HBPM tras el parto (durante 6 semanas) cuando existen antecedentes familiares u otros factores de riesgo de ETV, de forma consensuada con la paciente (9,12).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de HBPM debe ajustarse en función del aclaramiento de creatinina (CICr), dado que éstas se eliminan en gran parte inalteradas por vía renal y existe riesgo de acumulación (4,5,7,12). En caso de insuficiencia renal grave (CICr <30 mL/min) se ha propuesto la utilización de HNF en lugar de HBPM, especialmente si concurren otros factores de riesgo como edad avanzada o estados de debilidad (4,5,9,12,14,17,18). Las alteraciones farmacocinéticas que se producen en pacientes con insuficiencia renal son diferentes para cada HBPM, siendo recomendable seguir las indicaciones de dosificación específicas de cada una (4,5,12).

Obesidad

La dosificación de HBPM puede ser complicada en pacientes obesos debido a su mala distribución en el tejido graso y el riesgo de sobredosificación (5,12). Se ha propuesto que para la profilaxis y el tratamiento en estos pacientes, sería más adecuado utilizar dosis de HBPM ajustadas según el peso medido en el momento de instaurar el tratamiento (4,5). No obstante, la información disponible sobre el tema es escasa y no existen recomendaciones definitivas, especialmente para los pacientes extremadamente obesos (4,5).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia al uso de HBPM son las hemorragias y la trombocitopenia, aunque su incidencia es menor que con HNF (1,9,11,12).

El riesgo de hemorragia es mayor en pacientes de edad avanzada y/o con insuficiencia renal u otros factores de riesgo de hemorragia asociados; y aumenta con la dosis y/o la duración del tratamiento (3,9,11). La tasa de hemorragias graves por HBPM se ha estimado en el 0,5-6,5% (2).

La trombocitopenia se presenta en un 0,1-1% de los pacientes tratados con HBPM, habitualmente entre los días 5 y 21 de tratamiento y excepcionalmente de forma más tardía. Su frecuencia y/o gravedad son mayores en pacientes tratados previamente con cualquier tipo de heparina, pacientes quirúrgicos o traumatológicos y mujeres (5,7,9,12,24). La mayoría de los casos aparecen durante los primeros 5 días de tratamiento, suelen ser moderados (plaquetas $>100 \times 10^9/L$), no sintomáticos y reversibles, no son de naturaleza inmune y no requieren suspensión del tratamiento (7,9,24). Con menor frecuencia se presentan cuadros clínicos más graves (plaquetas $<150 \times 10^9/L$) de origen autoinmune, a partir de 5-10 días de tratamiento, que pueden ser potencialmente mortales y requieren la sustitución de HBPM por otros anticoagulantes (7,9,24).

Otras reacciones adversas asociadas con menor frecuencia al uso de HBPM son: lesiones cutáneas en el lugar de inyección, reacciones de hipersensibilidad, hiperpotasemia, aumento de las transaminasas y priapismo; y en tratamientos prolongados (>3 meses): osteoporosis y fragilidad ósea (1,12,17).

INFORMACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Con el objetivo de mejorar el cumplimiento y los resultados del tratamiento con HBPM, resulta esencial mantener una **comunicación** adecuada con los pacientes, familiares y/o cuidadores, teniendo en cuenta sus opiniones y necesidades y proporcionándoles **información** apropiada y suficiente sobre (5,8,9,14,18):

- síntomas y riesgos eventuales de la ETV
- importancia de la profilaxis y posibles reacciones adversas
- correcta administración y posología del tratamiento
- recomendaciones adicionales (medidas físicas) para reducir el riesgo de ETV
- cuándo y cómo contactar con el médico ante cualquier problema relacionado con el tratamiento o la sospecha de un evento tromboembólico.

También es importante comprobar que la información proporcionada es recibida adecuadamente, comprendida y asumida, proporcionando al paciente la oportunidad de participar de forma informada en las decisiones sobre el tratamiento y responsabilizarse del mismo (8,18).

El **seguimiento y control** de los pacientes tratados con HBPM en el ámbito de la atención primaria, resulta esencial para comprobar el adecuado cumplimiento del tratamiento prescrito

(dosis y duración) y detectar posibles complicaciones o efectos adversos asociados al mismo (25).

– Los pacientes tratados con HBPM no requieren control rutinario de la coagulación; si bien, éste sería recomendable cuando se administran dosis terapéuticas ajustadas según peso en situaciones especiales como la obesidad, insuficiencia renal o embarazo, en las que podrían alterarse algunos parámetros farmacocinéticos de las HBPM, dificultando el ajuste de dosis, desestabilizando el efecto anticoagulante y pudiendo aumentar el riesgo de hemorragia y/o trombosis (5,8,9,12,25). El control de la coagulación se realiza determinando la actividad de anti-Xa, aunque ésta presenta ciertas variaciones para cada HBPM y no se han establecido definitivamente niveles terapéuticos de referencia (1,5,12,23).

– Los pacientes tratados con HBPM requieren seguimiento para detectar posibles episodios hemorrágicos y modificaciones del riesgo de hemorragia, que debe ser especialmente estrecho en los que presentan insuficiencia renal (5,7,9,12). Algunos signos o síntomas que pueden alertar de la posibilidad de hemorragia son: propensión a hematomas, petequias, epistaxis, hematuria o melenas (7). La administración de sulfato de protamina no neutraliza completamente la actividad anti-Xa de las HBPM pero puede reducir y limitar la hemorragia (4,9,12).

– Se recomienda efectuar un recuento plaquetario antes de iniciar la administración de HBPM en todos los pacientes (5,7,9,12,24) y repetirlo a las 24 horas en pacientes tratados previamente con HNF (100 días anteriores) o si se desconoce si lo han sido (5,7,9,12). Algunas fuentes recomiendan repetir el recuento

plaquetario regularmente cada 2-3 días, desde el día 4 hasta el 14 (o hasta finalizar la administración de HBPM) en pacientes con riesgo elevado de trombocitopenia (5,9,12). Otras recomiendan un recuento plaquetario regular en pacientes quirúrgicos o traumatológicos, en los tratados previamente con cualquier tipo de heparina y/o en los que presentan comorbilidad importante: 2 veces por semana durante un mes y después, una vez por semana hasta finalizar la administración de HBPM (24).

Una reducción del recuento plaquetario superior al 30%-50% o una trombocitopenia $<150 \times 10^9/L$; y/o la aparición en el paciente de nuevas trombosis, lesiones cutáneas en el lugar de inyección o síntomas de una reacción sistémica (fiebre, escalofríos, temblores, etc), indicaría posible trombocitopenia por HBPM. Si la sospecha es alta, se recomienda suspender el tratamiento con HBPM, evaluar al paciente para confirmar el diagnóstico e instaurar el tratamiento necesario lo antes posible (5,7,9,12,24).

– Debido al riesgo de hiperpotasemia asociado a las HBPM, sería recomendable controlar los niveles plasmáticos de electrolitos en pacientes de riesgo elevado: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica o hiperpotasemia, o tratados con ahorradores o suplementos de potasio (5).

Las HBPM no precisan control rutinario de coagulación, salvo en situaciones especiales

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Medrano FJ et al. Guía PRETEMED sobre prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. SAMI. 2007. <http://cselcoto.files.wordpress.com/>
- 2.- Heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. Infac. 2012; 20(9). <http://www.osakidetza.euskadi.net>
- 3.- Antithrombotics: indications and management. SIGN 129. 2013. <http://www.sign.ac.uk>
- 4.- Valentine KA et al. Therapeutic use of heparin and low molecular weight heparin. UpToDate. 2014. <http://www.uptodate.com>
- 5.- Using low molecular weight heparin. WeMeRec Bull. 2011. <http://www.wemerec.org>
- 6.- Hutton B et al. Low molecular weight heparins: Review of the comparative effectiveness for various indications. CADTH. 2009. <http://www.cadth.ca>
- 7.- Heparins for venous thromboembolism prophylaxis – safety issues. Austr Prescr. 2009; 32(4): 108-12. <http://www.australianprescriber.com>
- 8.- Barba Martín R. Protocolos enfermedad tromboembólica venosa. SEMI. 2009. <http://www.fesemi.org>
- 9.- Prevention and management of venous thromboembolism. SIGN 122. 2010. <http://www.sign.ac.uk>
- 10.- Guía farmacoterapéutica de hospital SSPA. 2014. <http://www.juntadeandalucia.es>
- 11.- Carrasco Carrasco JE et al. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. Semergen. 2010; 36(3): 150-62.
- 12.- Guyatt GH et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):7S-47S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 13.- Testroote M et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 4: CD006681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 14.- NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. CG92. 2010. <http://www.nice.org.uk/>
- 15.- Pai M et al. Prevention of venous thromboembolic disease in medical patients. UpToDate. 2014. <http://www.uptodate.com>
- 16.- Vilaseca Canals J et al. Guía terapéutica en atención primaria. 5ª ed. SEMFYC. 2013.
- 17.- Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires (1 part). Rev Prescr. 2013; 33(352): 116-23. <http://www.prescrire.org/fr/>
- 18.- NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. CG144. 2012. <http://www.nice.org.uk>
- 19.- Poredos P et al. Outpatient management of patients with venous thromboembolic disease. ESC Council for Cardiology Practice. 2014; 12(N14). <http://www.escardio.org>
- 20.- Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires (2 part). Rev Prescr. 2013; 33(352): 124-8. <http://www.prescrire.org/fr/>
- 21.- CADTH. Low-molecular-weight heparins versus warfarin for long-term prevention or treatment of venous thromboembolism. 2013. <http://www.cadth.ca>
- 22.- Schwartz DR et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention. UpToDate. 2014. <http://www.uptodate.com>
- 23.- Schwartz DR et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment. UpToDate. 2014. <http://www.uptodate.com>
- 24.- Thrombopénies aux héparines. Rev Prescr. 2013; 33(352): 112-3. <http://www.prescrire.org/fr/>
- 25.- Randelli F et al. II Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology: arthroscopy, traumatology, leg immobilization, minor orthopaedic procedures and spine surgery. J Orthop Traumatol. 2013; 14(1): 1-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 26.- BOT Plus 2.0. CGCOF, Actualización 3/06/2014

En la revisión de este artículo han participado: Sonia Anaya Ordoñez, Farmacéutica de Atención Primaria, Distrito Granada; Carlos Fernández Oropesa, Farmacéutico de Atención Primaria, AGS Nordeste, Guadix, Granada; Mª Dolores Llamas del Castillo, Farmacéutica de Atención Primaria, Distrito Costa del Sol, Málaga; Servicio de Promoción de Uso Racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. SAS. Sevilla;

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud y Bienestar Social
dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio nº 4
18080 Granada
Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Lainez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Javier Bautista Paloma, Carmen Beltrán Calvo, José Cabeza Barrera, Ricardo Gómez Huelgas, Francisco José Guerrero García, Elena Hevia Álvarez, Dolores Llamas del Castillo, Pedro Martín Muñoz, Sergio Minué Lorenzo, Pilar Navarro Pérez, Jaime Torelló Iserte, Juan Tormo Molina



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)