



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**“UTILIZACIÓN DE LAS HEPARINAS  
EN LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO  
DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO”**

**Autores: Matías Rodríguez Bermejo  
Marina Alguacil Guillén**

**Tutor: Olga Serrano Garrote  
Convocatoria: Junio 2015**

## INDICE:

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN .....	3
3. OBJETIVOS .....	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
5. RESULTADOS .....	10
PROFILAXIS .....	11
TRATAMIENTO.....	13
SITUACIONES ESPECIALES .....	14
REACCIONES ADVERSAS .....	16
6. CONCLUSIÓN .....	18
7. BIBLIOGRAFÍA .....	18

## **1. RESUMEN**

La enfermedad tromboembólica venosa todavía se considera la primera causa de muerte prevenible más común en el hospital, ya que a pesar de los avances en el tratamiento anticoagulante y de las mejoras de las guías clínicas y los protocolos quirúrgicos, solamente un pequeño porcentaje de pacientes con indicación de trombopprofilaxis la reciben en la práctica clínica. Por ello, la profilaxis antitrombótica debe ser una práctica esencial en los pacientes quirúrgicos y en los pacientes médicos hospitalizados con factores de riesgo. La evaluación del riesgo y el diagnóstico precoz permiten actualmente ajustar la posología del fármaco anticoagulante indicado, siendo las heparinas de bajo peso molecular la primera opción hospitalaria y extra-hospitalaria para la profilaxis y tratamiento de esta enfermedad. Además se recomienda un recuento plaquetario y un plan de seguimiento para detectar posibles reacciones adversas, principalmente la trombocitopenia y la hemorragia. El ajuste posológico se personaliza en determinados grupos especiales (embarazadas y pacientes obesos), mientras que en el caso de pacientes con insuficiencia renal grave se sugiere el uso de HNF, al igual que en los casos en que haya una elevada probabilidad de tener que revertir el efecto anticoagulante.

## **2. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la patología en la que un coágulo impide el flujo sanguíneo en una vena. El término ETV engloba varios procesos patológicos entre los que destacan la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). La ETV supone un problema de Salud Pública, ya que es una importante causa de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados y la causa de muerte prevenible más frecuente en el hospital (1). En España se producen cada año aproximadamente 60000 casos de TVP y 45000 de EP. La incidencia del ETV es de 1 a 3 casos por cada 1000 habitantes, y esta incidencia es 100 veces mayor en los pacientes hospitalizados(2). La mayoría de los pacientes hospitalizados presentan al menos uno de los factores de riesgo para el TEV, y aproximadamente el 40% de los pacientes tienen tres o más factores de riesgo. Si no se aplica la trombopprofilaxis, aproximadamente del 10 al 40% de los pacientes médicos y de cirugía general sufren TVP o EP durante la hospitalización, aumentando el riesgo a un 40-60% entre los

pacientes intervenidos con cirugías ortopédicas mayores (2,3). Por ello, la profilaxis antitrombótica debe ser una práctica esencial en los pacientes quirúrgicos y los pacientes médicos hospitalizados con factores de riesgo. En España se estima que sólo la hospitalización por TVP/EP supone un gasto mínimo de 20 millones de euros al año, además de los gastos adicionales que requieren los pacientes que sobreviven, tanto en términos de hospitalización por episodios crónicos como por la reducción de sus capacidades laborales y la calidad de vida del paciente (4–6). Fuertes evidencias demuestran que el uso apropiado de la tromboprofilaxis tiene un ratio beneficio-riesgo y coste-efectividad deseable, que podría suponer un ahorro importante para el Sistema Nacional Sanitario. Sin embargo, solamente un pequeño porcentaje de pacientes con indicación de tromboprofilaxis la reciben en la práctica clínica (1,3). Esto es debido tanto a la infrautilización de las guías clínicas por parte del médico, como a la escasa adherencia del paciente al tratamiento. Para reducir la carga de la ETV es necesaria una prevención primaria efectiva, un diagnóstico temprano y el uso del tratamiento antitrombótico adecuado en el proceso agudo, así como una prevención secundaria eficaz(6).

La TVP consiste en la formación de un coágulo anormal en una vena profunda de un miembro (principalmente inferior) o de la pelvis, conocido como trombo. Estos coágulos pueden desprenderse de la pared vascular y migrar a través del sistema venoso (émbolo) y de las cavidades derechas del corazón, hasta las arterias pulmonares. Cuando se ocluyen parcial o totalmente estos vasos impidiendo el flujo sanguíneo normal en los pulmones, se habla de embolia pulmonar(7). En las personas sanas hay un equilibrio homeostático entre las fuerzas pro coagulante y las anticoagulantes y fibrinolíticas. Numerosos factores pueden alterar dicho equilibrio en una dirección o en otra, de tal forma que cuando predominan anormalmente los factores pro coagulantes se puede dar la formación de trombos. Estos trombos están constituidos principalmente por depósitos intravasculares de fibrina y de hematíes, con un contenido variable de plaquetas y leucocitos(7).

Es importante diferenciar entre la enfermedad trombótica arterial y la venosa. El trombo venoso se desarrolla en áreas de flujo lento, mientras el arterial, compuesto principalmente por plaquetas y lípidos (placa de ateroma), en zonas de flujo rápido. La trombosis arterial se origina por adhesión plaquetaria, a diferencia del desequilibrio en

los factores de la coagulación mencionados antes en el TEV, y sigue un movimiento centrífugo hacia arteriolas (Figura 1). El movimiento del émbolo en el TEV es centrípeto hacia corazón y/o pulmones. A pesar de las diferencias, no se pueden tomar como procesos totalmente individuales y auto excluyentes. En un estudio reciente de García Raso et al. (2013) se demostró una correlación entre la dislipemia causante de la trombosis arterial con el TEV, tanto en recurrencias como en síndrome postrombótico (313 pacientes con TEV a los que se comprueba el perfil lipídico; OR 3,87 (2,72-5,56)). Esto es así probablemente porque los lípidos circulantes poseen propiedades protrombóticas e inducen disfunción endotelial y una mayor reactividad plaquetar.

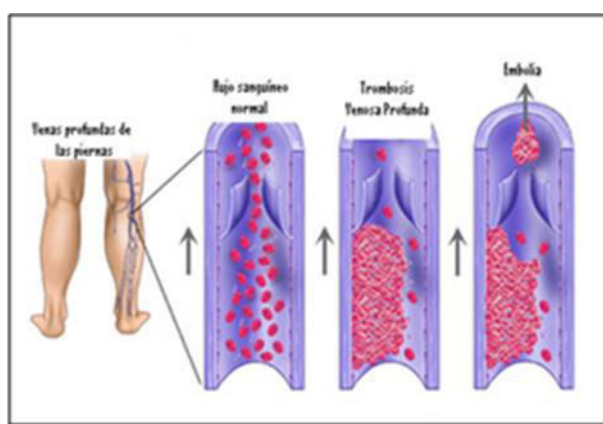


Figura 1. - Trombosis venosa profunda

En 1856 Virchow estableció las bases de la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa. Estas son la hipercoagulabilidad, lesión endotelial y estasis venosa (7,8). La lesión endotelial se puede producir por un trauma directo durante algunos procesos diagnósticos y terapéuticos, como puede ser el uso de catéteres; por un trauma indirecto por contusiones o fracturas; o por activación de las células del endotelio por citoquinas provenientes de procesos traumáticos o inflamatorios a distancia. La estasis venosa es debida principalmente a periodos prolongados de inmovilización, aunque también podría tener origen en un trastorno central asociado a una disminución del gasto cardiaco. El riesgo de trombosis (Tabla 1) por estasis venosa, además, se incrementa significativamente si se produce a la vez una compresión venosa extrínseca (en embarazo) o dilatación venosa superficial o profunda. La hipercoagulabilidad se debe a la alteración en el equilibrio de la coagulación a causa de diversos factores entre los que destacan situaciones fisiológicas del embarazo, uso de anticonceptivos orales, desarrollo de algunos tumores, aumento del hematocrito

(policitemia) y alteraciones genéticas como el déficit de proteínas anticoagulantes o la mutación de determinados factores implicados(5,6,9,10).

**Tabla 1. FACTORES DE RIESGO DE LA ETV**

Edad avanzada	Hipercoagulabilidad	ETV previa
Cáncer	Catéteres venosos permanentes	Síndrome nefrótico
Tabaquismo	Obesidad	Anemia drepanocítica
Insuficiencia cardíaca	Embarazo y postparto	Cirugía reciente
Inmovilización	Anticonceptivos orales	Traumatismos

Cuando el trombo se encuentra en los miembros o la pelvis, los signos y síntomas son muy inespecíficos, situación que conlleva un aumento del riesgo significativo, por lo que habrá que tener especial cuidado en aquellos pacientes predisponentes. Entre los signos y síntomas algo más específicos se encuentran la hipersensibilidad a la palpación, el edema de toda la pierna, la diferencia de más de tres centímetros en la circunferencia de ambas pantorrillas, el edema que deja fóvea a la compresión y las venas colaterales superficiales dilatadas (Figura 2).

Una vez que se va desplazando a las arterias pulmonares, dependiendo del tamaño del émbolo, se precipitarán los siguientes síntomas o resultarán fisiológicamente insignificantes y asintomáticos (émbolos de pequeño tamaño). Los émbolos más grandes dan lugar a disnea aguda (de esfuerzo o intermitente) o dolor torácico pleurítico.



Figura 2.- Características clínicas de la trombosis venosa profunda

Cuando se produce la oclusión de la arteria van a aparecer las primeras repercusiones cardíacas, entre las que destacan la taquicardia y la taquipnea. Con menos

frecuencia, los pacientes presentan hipotensión, un segundo ruido cardiaco fuerte y crepitancias o sibilancias. Por lo tanto, debido a la inespecificidad de estos síntomas, la enfermedad tromboembólica venosa va a ser de difícil diagnóstico inicial y será determinante la anamnesis y el examen físico previo a las pruebas complementarias.

Actualmente el método que se utiliza para estratificar el riesgo de ETV sigue el modelo de puntuación de Wells (Tabla 2)(11), el cual clasifica el riesgo y probabilidad de que ocurra un episodio agudo en tres categorías en función de los factores predisponentes que se detectan en los pacientes (12):

1. Riesgo bajo (0% a 13%; puntuación = 0);
2. Riesgo moderado (13 a 30%; puntuación = 1 a 2);
3. Riesgo alto (49% a 81%; puntuación >3).

En un paciente con ambas piernas sintomáticas, se considera el miembro más sintomático.

<b>Tabla 2. MODELO DE PUNTUACION DE WELLS</b>	
<b>CARACTERISTICAS CLÍNICAS</b>	<b>PUNTOS</b>
<b>Cáncer activo (en tratamiento actual o en los 6 meses previos)</b>	1
<b>Parálisis o reciente inmovilización con yeso de las extremidades inferiores</b>	1
<b>Reposo en cama &gt;3 días o cirugía mayor en las últimas 12 semanas que requirió anestesia regional o general</b>	1
<b>Trayecto indurado a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo</b>	1
<b>Edema completo de la extremidad</b>	1
<b>Aumento en la perimetría de la pantorrilla &gt;3 cm en comparación con la extremidad sana (circunferencia medida a 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)</b>	1
<b>Edema limitado a la extremidad sintomática</b>	1
<b>Red venosa superficial colateral (no varicosa)</b>	1
<b>TVP anteriormente documentada</b>	1
<b>Diagnóstico alternativo similar a la TVP</b>	-2

Dependiendo del nivel de riesgo tromboembólico, la posología en profilaxis y tratamiento de la ETV será diferente, siendo los fármacos de primera elección las heparinas.

Las heparinas fueron descubiertas en 1916 por McLean, cuando observó que determinadas sustancias aisladas de hígado de perro provocaban sangrado en los animales de experimentación. Estudios posteriores demostraron que las heparinas tienen una actividad anticoagulante indirecta, es decir, que para ejercer esta actividad necesitan de un cofactor plasmático, la antitrombina III, principal regulador fisiológico de la coagulación que actúa a nivel de los diferentes factores de coagulación, inhibiendo su acción, la cual no fue identificada hasta 1968 por Abilgaard (13).

En los años 30, se realizaron los primeros ensayos experimentales en humanos que demostraron la eficacia de las heparinas no fraccionadas (HNF) en la profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso (Murray y Best). Poco después, en 1939 se aceptó por primera vez el uso clínico de las HNF, en Suecia y EEUU. Las HNF son glicosaminoglicanos sulfatados de carga negativa que se obtienen a partir de tejido animal. En un primer momento se extraían de hígado de buey, hasta que en 1948 Taylor y Moloney desarrollaron un método nuevo y más barato para obtener heparina a partir de intestino de cerdo, fuente que se sigue utilizando en la actualidad (13). Las HNF son polisacáridos con una estructura muy compleja y heterogénea compuesta por numerosas cadenas que difieren entre ellas tanto en su estructura química como en sus propiedades anticoagulantes, lo cual requiere una monitorización y ajuste de dosis basado en los resultados de los test de coagulación (14). Además se ha asociado el uso de HNF con complicaciones de sangrado, efectos negativos en el metabolismo de los huesos y riesgo de trombocitopenia inducida por heparinas (TIH). El riesgo de desarrollar TIH es más elevado en la exposición a largas cadenas de HNF en comparación con cadenas más cortas u otros derivados de las heparinas.

En 1973 Rosenberg y Damus describieron el mecanismo de acción de las heparinas(13). Las HNF se van a unir a la antitrombina formando un complejo que inactiva la trombina (Factor IIa) y los factores Xa, IXa, XIIa y XIa. Por tanto, las heparinas van a potenciar la acción anticoagulante de la AT, pues catalizan la inhibición de la trombina mediante la formación de un complejo terciario heparina/AT/trombina



(15). Posteriormente se observó que solamente aquellas cadenas de longitud superior a 18 monosacáridos van a poder facilitar la interacción entre la AT y la trombina, mientras que las cadenas que contienen una única secuencia pentasacárida (aproximadamente un tercio de las cadenas) van a facilitar la interacción entre la AT y el factor Xa. Esta gran heterogeneidad presente en la estructura de las HNF implica una farmacocinética compleja y complicada, con una gran variabilidad en la respuesta anticoagulante a dosis terapéutica. Esto permite una mayor predictibilidad de las propiedades farmacocinéticas de las heparinas, disminuyéndose así significativamente el riesgo de hemorragia (16).

A partir de estos descubrimientos se empiezan a desarrollar las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que son glicosaminoglucanos polisulfatados obtenidos mediante métodos de fraccionamiento y despolimerización química o enzimática de las HNF, rebajando su peso molecular a un tercio. Se utilizan por primera vez en 1982 por Kakkar para la profilaxis del TEV (13). Al igual que las HNF, las HBPM producen la mayoría de su efecto anticoagulante facilitando la unión de la AT a los factores de coagulación. Sin embargo, solamente la tercera parte de las cadenas de la HBPM tienen el tamaño suficiente (más de 18 monosacáridos) para formar el complejo heparina/AT/trombina, mientras que el resto son demasiado cortas para catalizar esta unión, e inhibir así la trombina. Por el contrario, estas cadenas más cortas sí que van a ser capaces de potenciar la inhibición del factor Xa de coagulación por la AT (15).

Por lo tanto, debido al menor tamaño de las cadenas de las HBPM, la unión a la AT va a ser menor, y en consecuencia también es menor su potencia anticoagulante y el riesgo de hemorragias. Por otro lado, también se va a ver disminuida la unión a las diferentes proteínas plasmáticas (distintas a la AT) y células, lo que supone una mayor predictibilidad en la farmacocinética de las HBPM en comparación con las HNF. Además, la disminución de la unión a los macrófagos y a las proteínas endoteliales implica un aumento de la semivida plasmática de las HBPM en relación a las HNF; la menor unión a las plaquetas y al factor IV justifica la menor incidencia de TIH; y por último, al unirse en menor medida a los osteoblastos, disminuye la activación de los osteoclastos y el riesgo de osteoporosis. Una de las principales limitaciones de las HBPM es que se eliminan fundamentalmente por vía renal, por lo que la semivida plasmática se ve prolongada en pacientes con insuficiencia renal (IR), mientras que las

HNF se eliminan en menor medida por esta vía y por tanto se acumulan menos en este tipo de pacientes.

Numerosos estudios han confirmado la eficacia y seguridad de las HBPM así como un menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis, frente a las HNF, convirtiéndolas en el tratamiento de elección en la profilaxis y tratamiento de la ETV. A pesar de que han ido surgiendo nuevas alternativas terapéuticas, ninguna ha sido capaz de desplazarlas.

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre la utilización de las heparinas en la profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso y su lugar en la terapéutica actual de ambas indicaciones.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica de los trabajos publicados en los últimos 5 años. Para ello se consultaron fuentes primarias, secundarias y terciarias. Esta consulta se completó a su vez con una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline entre los años 2005 y 2015.

El sistema de Medline utilizado fue PubMed. Se realizó una búsqueda inicial por lenguaje libre y se introdujeron los siguientes términos de búsqueda (en español y en inglés): Tromboembolismo venoso, tromboprofilaxis, heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

También se consultaron las fichas técnicas de los siguientes medicamentos: Clexane®, Fraxiparina®, Fragmin®, Hibor®, Innohep®, Arixtra®.

### **5. RESULTADOS**

Las HBPM constituyen la opción de primera elección tanto para el tratamiento de los episodios agudos de ETV como para la tromboprofilaxis farmacológica en

pacientes médicos con patologías no quirúrgicas y en la mayoría de los pacientes quirúrgicos(6,17,18). En España se dispone de cinco HBPM: **bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina**, que son químicamente diferentes (distinto método de fraccionamiento, peso mole-cular y efecto Xa/IIa), aunque no presentan diferencias relevantes en su actividad. Sin embargo, a pesar de esta similitud terapéutica, las HBPM no son intercambiables entre sí (15). Se administran vía subcutánea, presentan una biodisponibilidad del 90% y una semivida plasmática de 3 a 6h, independientemente de la dosis. Generalmente, para su utilización en la tromboprofilaxis, se pueden administrar en dosis fijas o se ajustar la dosis en función del peso, mientras que para el tratamiento siempre se requiere un ajuste de dosis en relación al peso del paciente. Aunque la monitorización de la coagulación no suele ser necesaria en la mayoría de los pacientes, existen situaciones especiales, como pacientes obesos, pacientes con insuficiencia renal o durante el embarazo, en las que sí está recomendado monitorizar los niveles de anti-Xa.

En el caso de la HNF, para su dosificación se sigue un nomograma adaptado de R.A. Raschke et al. en función del peso y el TTPA (Tabla 3):

<b>Tabla 3. DOSIFICACION DE HNF</b>	
<b>TTPA</b>	<b>DOSIS</b>
<b>Dosis inicial</b>	<b>80 U/kg en bolus, seguido de 18 U/kg/h</b>
<b>&lt; 35 s</b>	<b>80 U/kg en bolus, seguido de +4 U/kg/h</b>
<b>35-45 s</b>	<b>40 U/kg en bolus, seguido de +2 U/kg/h</b>
<b>46-70 s</b>	<b>Sin modificación</b>
<b>71-90 s</b>	<b>Reducir 2 U/kg/h</b>
<b>&gt; 90 s</b>	<b>Stop infusión 1 h, reanudar con -3 U/kg/h</b>

### **PROFILAXIS**

En los pacientes quirúrgicos es necesaria una valoración del riesgo de ETV frente al riesgo de hemorragia en cada paciente para la utilización de la tromboprofilaxis farmacológica. Existen diferentes modelos que, en función del tipo y la duración de la intervención, así como de la presencia de otros factores de riesgos asociados, permiten estratificar el nivel de riesgo de ETV en:

- Riesgo bajo: Cirugía menor en paciente que se moviliza y pacientes médicos con movilidad completa. Profilaxis no farmacológica, movilidad temprana.
- Riesgo moderado: La mayor parte de pacientes sometidos a cirugías generales, ginecológicas y urológicas abiertas.
- Riesgo alto: Artroplasia de cadera o rodilla, cirugía por fractura de cadera. Trauma mayor, lesión de médula espinal. Riesgo alto de TEV + alto riesgo de hemorragia.

De forma general, en pacientes con riesgo moderado-alto en los que no se detecten contraindicaciones ni riesgo de hemorragia, se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica; mientras que en aquellos con riesgo bajo se recomienda una movilización precoz y activa como profilaxis(19).

En los pacientes médicos no quirúrgicos la decisión de si se debe utilizar o no tromboprofilaxis venosa es más difícil, ya que muchos de estos pacientes presentan múltiples factores de riesgo y situaciones clínicas complicadas que lo dificultan. Aunque no existe un modelo consensuado y válido para la estratificación del riesgo de ETV en estos pacientes, sí que existen diferentes propuestas para valorar el nivel de riesgo en cada paciente en función del grado de reducción de la movilidad y de otros factores de riesgo asociados. Por lo tanto, en términos generales, se recomienda tromboprofilaxis farmacológica en aquellos pacientes con inmovilización o encamamiento temporal superior a 4 días que presenten al menos otro factor de riesgo de ETV, siempre y cuando no existan contraindicaciones ni riesgo de hemorragia en los pacientes(18).

La posología de las HBPM varía según la indicación y del tipo de heparina de la siguiente forma:

- Enoxaparina: Riesgo alto: 4000 UI/24h; riesgo moderado: 2000 UI/24h (20).
- Bemiparina: Riesgo alto: 3500 UI/24h; riesgo moderado: 2500 UI/24 h (21).
- Dalteparina: Riesgo alto: 2500UI/12h; riesgo moderado: 2500 UI/24h (22).
- Tinzaparina: Riesgo elevado: pacientes de 60-90 kg: 4.500 UI/24 h; < 60 kg o > 90 kg: 50 UI/kg/24 h; riesgo moderado: 3.500 UI/24 h (23).

En los pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente se debe iniciar la profilaxis el día de la operación (2 horas antes o 6 horas después) y se recomienda mantenerla mientras persista el riesgo de ETV o hasta que el paciente recupere la movilidad (de 5 a 10 días). En intervenciones de riesgo más elevado (rodilla y cadera) se recomienda prolongar la tromboprofilaxis un mínimo de 10 a 14 días en intervenciones de rodilla y de 28 a 35 días en intervenciones de cadera. En cirugía oncológica también se aconseja ampliarlo a 28 días. En los pacientes médicos, aunque no se ha establecido de forma definitiva la duración óptima de la tromboprofilaxis, se recomienda mantenerla mientras continúa la situación de riesgo o hasta que desaparezca el factor desencadenante, en un periodo de 5 a 10 días, pues se ha visto que la prolongación de la tromboprofilaxis puede aumentar el riesgo de hemorragias y efectos adversos, sin ningún beneficio(18,19)

### **TRATAMIENTO**

Para la instauración del tratamiento antitrombótico es imprescindible la confirmación del diagnóstico y una valoración previa individualizada de cada paciente considerando el riesgo/beneficio. Tras la confirmación del diagnóstico se recomienda la administración inmediata de HBPM durante 5-7 días, normalmente hasta la normalización del INR ( $\text{INR} \geq 2$ ) atendiendo a la siguiente pauta:

- Enoxaparina: sc: 150 UI/kg/24 h, o bien 100 UI/kg/12 h (20).
- Bemiparina: 115 UI/kg/24 h, 5-9 días (21).
- Dalteparina: sc: 200 UI/kg/24 h (máx. 18.000 UI/día), o 100 UI/kg/12 h (22).
- Tinzaparina: 175 UI/kg/24 h, SC (23).

El tratamiento se inicia de forma conjunta con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina k, durante las primeras 24 horas de su administración.

En pacientes con ETV de bajo riesgo en los que no haya otras circunstancias desfavorables o complicadas que lo desaconsejen, puede plantearse, tras el diagnóstico, el tratamiento inicial domiciliario o extrahospitalario, el cual ha mostrado ser eficaz, seguro y mejor aceptado por los pacientes, lo cual favorece su recuperación (18).

## SITUACIONES ESPECIALES

### **Embarazo**

La enfermedad tromboembólica (ETE) es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna en los países desarrollados. La incidencia oscila entre los 0.5-3/1000 embarazos. La TVP ocurre con la misma frecuencia en los tres trimestres del embarazo y postparto. En cambio, el TEP es más frecuente en el postparto(24).

El colectivo de las mujeres embarazadas se trata de un grupo especial debido a varios factores. Por un lado existe un estado de hipercoagulabilidad secundario al incremento de varios factores de la coagulación (II, V, VII, VIII, IX, X, XII y fibrinógeno) y a una disminución de la acción de los inhibidores (disminución de la proteína S e incremento de la resistencia a la proteína C activada). Así mismo, existe una disminución de la fibrinólisis secundaria a un aumento del inhibidor de la activación del plasminógeno 1 y 2 y un incremento de la agregación plaquetaria. También existe un incremento del estasis venoso en extremidades inferiores con un descenso del 50% del flujo venoso durante el tercer trimestre, como consecuencia de la acción mecánica que tiene el útero grávido sobre el retorno venoso y de la acción de la progesterona sobre la musculatura vascular que comporta un incremento de la distensibilidad y una disminución del tono venoso. Por último, también existe un cierto grado activación endotelial durante el embarazo y lesión vascular durante el parto(24).

La trombopprofilaxis durante el embarazo es un tema controvertido. Los distintos escenarios donde está recomendada la misma son(24):

#### **1. Pacientes con antecedentes de ETE y sin trombofilia:**

- ETE recurrente: *tratamiento con dosis profilácticas altas o dosis terapéuticas (ajustadas al peso) de HBPM tan pronto como se diagnostique la gestación y hasta 6-8 semanas postparto.*
- Un solo episodio de ETE: *tratamiento profiláctico con HBPM anteparto y hasta 6-8 semanas postparto.*

#### **2. Pacientes con antecedentes de ETE y con trombofilia hereditaria:**

- En todos los casos, está indicada la *profilaxis anteparto (HBPM a dosis profilácticas) y postparto (HBPM a dosis profilácticas durante 6 -8 semanas).* En las

pacientes portadoras de trombofilias consideradas de mayor riesgo trombótico se recomiendan *tratamiento con dosis profilácticas altas o dosis terapéuticas* (ajustadas al peso) *de HBPM* tan pronto como se diagnostique la gestación y hasta 6-8 semanas postparto.

**3. Pacientes en tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) a largo término (con o sin trombofilia):**

- Se recomienda suspender el tratamiento con AVK antes de las 7 semanas de gestación, por el riesgo de teratogenia, y pasar a *tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas*. En el 2º - 3er día postparto se puede reiniciar el tratamiento con AVK.

**4. Pacientes sin antecedentes de ETE y con trombofilia hereditaria:**

- Se realizará *profilaxis postparto* (HBPM a dosis profilácticas durante 6 - 8 semanas), reservándose la profilaxis anteparto solo para aquellos casos de déficits combinados.

**5. Gestantes sin antecedentes de ETE ni trombofilia.**

- Profilaxis anteparto con 3 o más factores de riesgo y en el postparto (durante todo el periodo de ingreso) ante la presencia de 2 o más factores de riesgo.

Las dosis empleadas durante el embarazo aparecen en la Tabla 4(24):

<b>Tabla 4. DOSIS HBPM EN EMBARAZO</b>			
<b>Profilaxis</b>	<b>Enoxaparina (Clexane®)</b>	<b>Dalteparina (Fragmin®)</b>	<b>Tinzaparina (Innohep®)</b>
<b>Peso normal (50 – 90 Kg)</b>	<b>40 mg/día</b>	<b>5000 UI/día</b>	<b>4500 UI/24 horas</b>
<b>Peso &lt; 50 kg</b>	<b>20 mg/día</b>	<b>2500 UI/día</b>	<b>3500 UI/24 horas</b>
<b>Peso &gt; 90 kg</b>	<b>40 mg/12 horas</b>	<b>5000 UI/12 horas</b>	<b>4500 UI/12 horas</b>
<b>Dosis profilácticas altas</b>	<b>40 mg/12 horas</b>	<b>5000 UI/12 horas</b>	<b>4500 UI/12 horas</b>
<b>Dosis Terapéuticas</b>	<b>1 mg/kg/12 horas</b>	<b>100 UI/Kg/12 horas</b>	<b>90 U/kg/12 horas</b> <b>175 UI/Kg/24h</b>

**Insuficiencia renal**

En casos de insuficiencia renal leve o moderada no se necesita ajuste posológico, aunque sí se recomienda monitorización de los niveles.

En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) que requieren anticoagulación terapéutica, se sugiere el uso de HNF en vez de HBPM debido a que la eliminación de las HBPM es renal, y podría aumentar los niveles en el organismo. En caso de utilización de HBPM, se sugiere emplear el 50% de la dosis recomendada(25).

## **Obesidad**

El tejido graso dificulta la distribución de las HBPM, lo que complica una correcta dosificación sin riesgo de acumularse en el mismo. La falta de información y recomendaciones definitivas acerca del ajuste por peso no permite todavía controlar completamente el riesgo, dudándose de la eficacia de las dosis profilácticas en pacientes con un IMC superior a 30(18).

Especial peligro tiene la cirugía bariátrica, en la que se eleva el riesgo de incidencia de ETV en obesos entre un 0,36 y un 3%, y causa el 30% de todas las muertes postoperatorias. En este caso, se recomienda utilizar dosis mayores de enoxaparina (60 mg) o HNF (5000 UI/8h) y extender la profilaxis por diez días(26).

## **REACCIONES ADVERSAS**

Los efectos adversos más importantes y frecuentes (10-25%) de las heparinas son la hemorragia y la trombopenia(27).

### **Trombocitopenia**

La trombocitopenia inducida por heparinas es una reacción asociada al tratamiento con las mismas y que se debe a la formación de anticuerpos frente al complejo heparina-factor plaquetario 4, que son potentes activadores de las plaquetas e inducen la liberación de múltiples factores con actividad trombótica. Aparece entre un 1 y un 5% de los pacientes tratados con HNF y en menos de un 1% en los tratados con HBPM. Se habla de un descenso del número de plaquetas un 50% o más del recuento previo de plaquetas, generalmente a partir del quinto día de tratamiento. Se asocia además con un riesgo muy elevado de complicaciones. Los grupos de más riesgo son los sometidos a cirugía ortopédica o cardíaca, gestantes y niños(28–30).



El protocolo de actuación se basa en la retirada de la heparina e inicio del tratamiento anticoagulante con un inhibidor directo de la trombina (argatroban, bivalirudina) o del factor Xa (fondaparinux). Además hay que evitar la administración de un anticoagulante oral durante la fase aguda porque se ha asociado a necrosis cutánea y gangrena de extremidades, o de transfusiones de plaquetas. La recuperación de los niveles plaquetarios se produce normalmente entre los días 4-14 de la retirada de la heparina y no se recomienda la reexposición a heparinas una vez haya pasado el episodio, sobre todo mientras persistan anticuerpos cierculantes antiheparina-factor plaquetario 4 (29).

### **Hemorragia**

El desarrollo de las HBPM fue estimulado por el mejor control que tenían de la hemorragia sobre las HNF, sin embargo hay que tener especial cuidado en pacientes ancianos y/o con insuficiencia renal, en los cuales las hemorragias son más frecuentes. El riesgo de hemorragia está relacionado tanto con la dosis de heparina como con la condición clínica del paciente y el tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos. La tasa de hemorragias graves descrita oscila entre 0,5 y 6,5% y no se han descrito diferencias entre las distintas heparinas (18,30). Esta cifra es significativamente superior en pacientes tratados con heparina IV intermitente o tratamientos excesivamente prolongados.

### **Hiperkalemia**

La hiperkaliemia sintomática es poco probable a no ser que haya otra causa concurrente. Se recomienda monitorizar periódicamente los niveles de potasio en pacientes con tratamiento prolongado, diabéticos, con insuficiencia renal, acidosis metabólica preexistente, con desequilibrios electrolíticos recurrentes o con tratamiento con suplementos potásicos(30).

### **Osteoporosis**

A pesar de la reducción del riesgo de osteopenia en relación con las HNF, se considera que hay riesgo moderado en aquellos pacientes con tratamientos a dosis elevadas en un periodo superior a tres meses(27,30).

Otras reacciones adversas menos frecuentes son lesiones cutáneas en el lugar de inyección, reacciones de hipersensibilidad, aumento de las transaminasas y priapismo(18,19).

## 6. CONCLUSIÓN

La terapia anticoagulante constituye la base tanto de la profilaxis como del tratamiento del TVP. Una vez confirmado el diagnóstico, el paciente debe ser tratado inmediatamente.

Actualmente las HBPM son los medicamentos de primera elección, particularmente en pacientes embarazadas. Su amplia experiencia de uso y su bajo riesgo de producir episodios hemorrágicos ha hecho que se usen ampliamente tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario. Las cinco HBPM disponibles en España, aunque se pueden considerar terapéuticamente similares, no son intercambiables. Al prescribirlas se debe tener en cuenta tanto las indicaciones como la dosis de cada una de ellas.

En el caso de pacientes con insuficiencia renal grave se sugiere el uso de HNF, al igual que en los casos en que haya una elevada probabilidad de tener que revertir el efecto anticoagulante.

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.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto Rodríguez JA. Venous thromboembolism risk and antithrombotic prophylaxis among patients admitted to Spanish hospitals (ENDORSE study). Med Clin (Barc). 2009;
2. Páramo JA, Feliu J, Iglesias R, Ruiz De Gaona E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. REV MED UNIV NAVARRA. 2006;50:17–23.
3. Gallardo Jiménez P, Guijarro Merino R, Vallejo Herrera V, Sánchez Morales D, Villalobos Sánchez A, Perelló González-Moreno JI, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica

venosa en pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Grado de acuerdo entre la guía PRETEMED y las recomendaciones de la viii conferencia del American College of Chest Physicians. Med Clin (Barc). 2012;

4. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España.
5. Páramo JA, Lecumberri R. Venous thromboembolism: an urgent call for action. Med Clin (Barc). 2009;
6. Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. Semergen. 2010;
7. Dadoly J. THE MERCK MANUAL. 18th ed. Med Ref Serv Q. 2007;26:113–4.
8. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. Blood Rev. 2009;
9. Lee J, Kim SC, Kim SJ, Oh JY, Lee HK, Yum HK, et al. Prevention of Venous Thromboembolism in Medical Intensive Care Unit: A Multicenter Observational Study in Korea Sung. @BULLET J Korean Med Sci [Internet]. 2014;29:1572–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2014.29.11.1572>
10. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism\* American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).
11. Raquel Barba Martín. Protocolos. Enfermedad tromboembólica venosa. Sociedad Española de Medicina Interna. Actualización 2009. <http://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/protocolos-etv-2009.pdf>. 2009.
12. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio M, Lobo J, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2004;40(12):580–94.
13. La HDE, La HDE. Historia de la heparina.
14. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012.
15. Walenga JM, Lyman GH. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: A review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2013.
16. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;

17. FJ M. Guia PRETEMED sobre prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. 2007;
18. Heparinas de bajo peso molecular en atención primaria: enfermedad tromboembólica venosa. Bol Ter ANDAL. 2014;29(4).
19. Guyatt GH, Akl E a., Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. 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.):7–47.
20. Ficha Técnica Clexane®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62472/FT\\_62472.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62472/FT_62472.pdf).
21. Ficha técnica Hibor®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64166/FT\\_64166.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64166/FT_64166.pdf).
22. Ficha Técnica Fragmin®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62155/FT\\_62155.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62155/FT_62155.pdf).
23. Innohep®. Ficha Técnica del medicamento. Laboratorios LEO Pharma, marzo 2014. Disponible en: <http://www.leo-pharma.es/Profesional-Sanitario/Productos/innohep%C2%AE.aspx>.
24. Protocolo Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo. Servicio de Medicina Materno-fetal. Institut Clinic de Ginecología, Obstericia i Neurología (ICGON), Hospital Clínic de Barcelona. 2011;
25. Enfermedad tromboembólica venosa. Resumen y comentarios a la 9ª Conferencia del ACCP (2012). Sociedad española de Trombosis y Hemostasia.
26. Vázquez FJ, Watman R, Vilaseca AB, Rodriguez VE, Cruciani AJ, Korin JD, et al. Guía de recomendaciones para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en adultos en la Argentina. 2013;73.
27. Buitrago F, Alejandro J, Morales A. Profilaxis del tromboembolismo e indicaciones de las heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. 2011;18(5):281–91.
28. Cegarra-sanmartín V, Paniagua P, Galán J, Mu C. Revista Española de Anestesiología y Reanimación Fondaparinux como alternativa a la anticoagulación en una paciente con dispositivo de asistencia ventricular y trombocitopenia inducida por heparina. 2015;60(9):2013–6.
29. Solari P, Bosch M. ¿Cuál es la actitud frente a la trombocitopenia inducida por heparina? Med Clin (Barc). 2008;131(4):153–5.
30. Heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. Infac 2012;20 (9) .:1–6.