

---

# HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR VERSUS HEPARINA NO FRACCIONADA

---

Dr. Ricardo Sebastián Alba Posse, Dra. Erika Roxana Catay  
Dr. Roberto Alejandro Toledo, Dra. María Lourdes Viana Cabral

## Resumen:

Las heparinas de bajo peso molecular y las heparinas no fraccionadas son drogas anticoagulantes que tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas con sus respectivas indicaciones y efectos adversos.

La heparina de bajo peso molecular es considerada desde el punto de vista teórico superior a la estándar, en varios aspectos: es más efectiva porque puede inactivar al factor Xa unido a las plaquetas, puede causar menos complicaciones hemorrágicas, posiblemente por su menor efecto sobre la función plaquetaria y la permeabilidad vascular; su biodisponibilidad y su farmacocinética son más favorables porque se unen con menor facilidad al endotelio vascular, macrófagos y proteínas plasmáticas que la estándar; su vida media es dos a cuatro veces mayor, lo que permite que pueda ser administrada una a dos veces al día, sin monitorización de laboratorio.

De este modo concluimos que las heparinas de bajo peso molecular son las indicadas a la hora de implementar un tratamiento anticoagulante, sin olvidar que ninguna droga es inocua y que requiere de supervisión médica.

**Palabras claves:** heparina – farmacocinética – farmacodinamia

## Summary:

### "LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN VERSUS UNFRACTIONED HEPARIN"

Low molecular weight heparin and unfractionated heparin are anticoagulating drugs that have pharmacodynamics and pharmacokinetics characteristics with their respective indications and adverse effects. Low molecular weight heparin is considered from the theoretical point of view superior to the standard, in several aspects: she is more effective because can inactivate to Xa factor together with platelets, can cause less hemorrhagic complications, by his smaller effect on the function of platelets and the vascular permeability; their biodisponibility and its pharmacokinetic are better because they are united with smaller facility to endothelial vascular, macrophages and plasmatics proteins that the standard; its average life is two or four times greater, which allows to be administered one to twice to the day, without monitoring of laboratory. This way we concluded that low molecular weight heparin are the indicated ones at the time of implementing an anticoagulation treatment, without forgetting that drug is not innocuous and that it requires of medical supervision.

**Key words:** heparin - pharmacokinetic – pharmacodynamic

## INTRODUCCION

Los estudios farmacocinéticos al igual que los farmacodinámicos, tratan de traducir una diagramación global acerca de las propiedades que poseen cada una de las drogas, principalmente aquellas que nos competen en esta revisión bibliográfica: anticoagulantes – heparinas.

### Objetivos:

- Establecer las diferencias entre las heparinas estándar y las heparinas de bajo peso molecular.
- Destacar sus indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos.

Como es sabido, a nivel de la práctica médica, la más utilizada es la heparina estándar, esto se debe a defectos en la disponibilidad de la heparina de bajo peso molecular, ya que su elevado costo, es el principal impedimento en el momento de decidir su utilización.<sup>(1)</sup>

**Método de selección:** la búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y Cochrane y de esta manera ingresar a los artículos;

asimismo fueron revisadas las revistas científicas de JAMA, BMJ, Blood, Circulation, entre otras.

## DESARROLLO

La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos, aniónicos de cadena recta, llamados glucosaminoglucanos, cuyo peso molecular es de 16.000 daltons.

Existen tres tipos de heparinas:

- Heparina clásica o no fraccionada (HNF): es el modelo estándar que posee un peso molecular de 16.000 daltons.
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM): corresponde a las distintas fracciones que se obtienen químicamente: enoxaparina, tedelparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, entre otras. Aproximadamente poseen un peso molecular menor a 7.000 daltons.
- Heparinoides: son polisacáridos sulfatados, poseen acción antitrombótica, las más importantes son: heparan sulfato, dermatan sulfato, pentosan sulfato.<sup>(1)</sup>

### Características farmacológicas:

Las HNF se administran por vía parenteral, la heparina sódica emplea la vía intravenosa y la cálcica utiliza la subcutánea. Las HBPM se emplean por vía subcutánea y oral.

La enoxaparina sódica es absorbida rápida y completamente; la absorción es directamente proporcional a la dosis administrada, lo cual indica que a diferencia de la HNF, la absorción es lineal.<sup>(2)</sup>

La farmacocinética de la HNF no es lineal, presentando tres diferentes componentes:

1\_ depuración rápida inicial, posiblemente debida a la fijación a endotelios; 2\_ mecanismo de depuración saturable a dosis bajas; 3\_ mecanismo exponencial de primer orden a dosis altas.<sup>(3)</sup>

La dosis adecuada de heparina es variable dependiendo del paciente y de la patología a tratar.<sup>(4)</sup>

Las dosis recomendadas de HNF son:

Adultos: 5000 UI seguidas de 5000-10,000 UI cada 4-6 horas por vía IV.

CID: 50-100 UI/Kg.

Niños: 25-50 UI/Kg. cada 4 horas por vía IV.

En infusión IV en adultos- 5 000 UI y luego 30,000 UI al día a velocidad de 0,5 UI/Kg. por minuto en dextrosa al 5%.

Profilaxis de trombosis venosa en adultos: 5,000 UI, SC, 2 horas antes de la intervención quirúrgica y luego cada 8-12 horas.

Por existir varios preparados de HBPM que requieren dosis diferentes, se aconseja una dosis entre 2,000 y 3,000 UI antifactor Xa al día en situaciones de bajo riesgo trombótico y una dosis entre 4,000 a 5,000 UI antifactor Xa al día en situaciones de alto riesgo trombótico.<sup>(5)</sup>

### Mecanismo de acción:

En comparación con la heparina estándar, las HBPM, ejercen un mayor efecto inhibitorio sobre la actividad del factor Xa en relación con su capacidad de prolongar el tiempo parcial de tromboplastina (KPTT), además no poseen una longitud suficiente para catalizar la inhibición de la trombina. La HNF inhibe fundamentalmente la trombina, ya que esta al fijarse a la antitrombina III, induce un cambio conformacional a nivel de su estructura y esto hace más accesible, el sitio reactivo a la trombina.<sup>(1)</sup>

### Indicaciones:

- Prevención y tratamiento de la embolia pulmonar
- Prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda
- Fibrilación auricular con embolización
- Coagulación intravascular diseminada
- Prevención de oclusión de dispositivos extracorpóreos: cánulas extravasculares,

máquinas de hemodiálisis y máquinas de bypass cardiopulmonar

- Trombosis venosas postoperatorias
- Profilaxis de tromboembolismo postquirúrgico
- Pacientes en quienes está contraindicado el empleo de anticoagulantes orales (embarazadas)
- Infarto de miocardio y angina de pecho
- Prevención de reinfarctos

Las HBPM se emplean en una población especial, donde se hallan pacientes con severo compromiso renal, personas obesas y embarazadas.<sup>(6,7, 8)</sup>

### Contraindicaciones:

- Diátesis hemorrágica
- Deficiencia de factores de la coagulación
- Trombocitopenia grave
- Infarto cerebral hemorrágico
- Cirugía de cerebro, médula y oftálmica
- Hipertensión grave no controlada
- Insuficiencia hepática grave
- Hemorragia activa
- Retinopatía diabética<sup>(9,10)</sup>

### Efectos adversos:

**Hemorragia:** se produce frecuentemente con el empleo de la HNF, el riesgo de padecer esta complicación se multiplica en individuos mayores de 60 años, en alcohólicos crónicos o insuficientes renales; es menor la incidencia en pacientes que reciben heparina por fleboclisis (ciertas hemorragias como ser suprarenal, ovarica o retroperitoneal, suelen ser de difícil detección). También se ven marcas azules en el sitio de inyección, petequias y hematomas. Las hemorragias se manifiestan por sangre en las heces (melena, hematoquecia, enterorragia) y en la orina (hematuria). El tratamiento del sangrado consiste en la administración de protamina.<sup>(5)</sup>

**Trombocitopenia:** la activación de las plaquetas origina un desgaste de trombocitos circulantes, además de la posible lisis celular originada por la interacción con Ig G llamada trombocitopenia tipo II. Se han descrito 2 formas de trombocitopenia aguda inducida por heparina: leve, 5% de los pacientes; y pronunciada que constituye una reacción alérgica y se presenta con menor frecuencia. Con recuentos de plaquetas inferiores a 100.000 / mm<sup>3</sup> o un rápido descenso hasta menos del 50% del valor inicial. En pacientes no sensibilizados, el descenso en el recuento de plaquetas ocurre generalmente entre los 6 a 14 días después de iniciar el tratamiento. En pacientes sensibilizados esto puede ocurrir en las primeras horas. Esta forma grave de trombocitopenia puede ir asociada con trombosis, tromboembolismos arteriales y venosos, como así también pueden

existir casos de coagulopatía de consumo. Según un estudio prospectivo de cohorte, este efecto adverso, se ve con mayor frecuencia con la utilización de heparinas no fraccionadas.<sup>(11,12)</sup>

**Osteoporosis:** por mayor reabsorción ósea, dependiendo más de la dosis que de la duración del tratamiento o del tamaño de la molécula; por lo cual, las HBPM, también pueden desarrollar este efecto.

**Reacciones anafilácticas y manifestaciones alérgicas:** náuseas, vómitos, fiebre, cefaleas, urticaria, prurito, disnea, broncoespasmo, hipotensión, caída transitoria del cabello. En el lugar de la inyección puede causar reacción eczematosa no necrótica, en la cual se halla implicado un mecanismo de hipersensibilidad retardada.<sup>(10)</sup>

**Efectos hematológicos:** elevación de las transaminasas hepáticas.

## CONCLUSION

Considerando las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, mecanismos de acción y efectos adversos, la droga de elección es la heparina de bajo peso molecular; son bien marcadas las ventajas que posee frente a la heparina no fraccionada, es menor la incidencia de efectos adversos, pero como cualquier tipo de droga, requiere de supervisión médica adecuada. Es menester destacar que de acuerdo a sus pesos moleculares, las heparinas no deben intercambiarse, y por lo tanto es absolutamente necesario, hacer un uso racional de los medicamentos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 1ra ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1986: vol 1:1273-1277.
2. Turpie A, Chin B, Lip G. Venous thromboembolism: treatment strategies. *BMJ* 2002; 325:948-950.
3. Nicastro M, Zuchini A, Molinas F, Dorado E, Mancinelli M. Farmacocinética de la heparina no fraccionada y modificaciones de su farmacodinamia en el curso de la hemodiálisis y en el período interdialítico. *Revista de nefrología, diálisis y trasplantes* 1994; 37 :15-27.
4. Hirsh J, Anand S, Halperin J, Fuster V. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with st-segment elevation. *JAMA* 2005; 293 :427-435.
5. Kenneth W, Mahaffey, Cohen M, et al. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin. *JAMA* 2005; 294 :2594-2600.
6. Howard PA, low molecular weight heparin in special populations. *Infus Nurs J* 2004; 26 (Supl 5):304-310.
7. Spinler SA, Cohen M, Goodman SG, Stringer K, Antman E. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus anoxaparin in patients who are obese and patient with severe renal impairment. *Am Heart J* 2003; 146:33-41.
8. Eikelboom J, Quinlan D, Mehta S, et al. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2005; 112:3855-3867.
9. González PH. Heparina no fraccionada versus heparina de bajo peso molecular en síndromes coronarios agudos. *Arch Inst Cardiol Med* 2001; 71 (Supl 1):63-68.
10. Carnovali M, Marchiori A. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Inst Cardiol Med* 2004; 164:1077-1083.
11. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; 106: 2931-2932.
12. Girolami B, Piero M., Sabino P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101: 2955-2959.