REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS COMENTADAS
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

Sebastián de los Santos Sastre.
Unidad de Neumología. Hospital Infanta Elena. Huelva.

1. ESTRUCTURA QUíMICA, PROPIEDADES, MONITORIZACIÓN Y FARMACOCINÉTICA

1.1.- Anderson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA,Sims GEC. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix bound antithrombin III and by gel filtration. Thromb Res 1976; 9:575-583.

Primer estudio publicado en la bibliografía internacional que demuestra, in vivo, que una fracción de heparina con un peso molecular de 5000 daltons cataliza la inhibición delfactor Xa sin alargar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTA), y, por ello, produce niveles más elevados de factor anti-Xa que la heparina nofraccionada. A partir de entonces se produjo una oleada masiva de estudios sobre las heparinas de bajo peso molecular.

1.2.- Barrowcliffe TW, Curtis AD, Johnson EA, Thomas DR An international standard for low molecular weight heparin. Thromb Haemost 1988; 60 **(1)**:1-7.

Debido a la diferente actividad anti-Xa y anti IIa de las heparinas de bajo peso molecular, aunque sus pesos moleculares sean similares, en este trabajo se estableció un estándar internacional que sirviese de referencia para poder valorar la actividad de todas las heparinas de bajo peso molecular. Así surgió el denominado primer estándar internacional para las heparinas de bajo peso molecular, que quedó concretado en una actividad específica de 168 unidades anti-Xa/mg y de 68 unidades anti-IIa/mg.

1.3.- Frydman AM, Bara L, Le Roux Y, Woler M, Chauliac F, Samama MM. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparine, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg. J Clin Pharmacol 1988; 28 **(7)**:609-618.

Estudio realizado en 12 varones voluntarios sanos a los que se les administró diferentes dosis de una heparina de bajopeso molecular (enoxaparina) por vía subcutánea, determinándose la actividad anti-Xa, anti-Hay TP durante 36 horas. Los autores concluyen que el perfil farmacocinético de la enoxaparina se caracteriza por una relación lineal entre la dosis administrada y la absorción, y que esta heparina posee un relativamente bajo aclaramiento junto a una larga vida media y una alta relación entre la actividad anti-Xa/anti-IIa. El estudio se realizó en el Instituto de Biofarmacia de Rhone-Poulenc en París.

1.4.- Eriksson E, Wollter IM, Christenson B, Stigendal L, Risberg B. Heparin and fibrinolysis-comparison of subcutaneous administration of unfractionated and low molecular weight heparin. Thromb Haernost 1988; 59 **(2)**284-288.

Uno de los primeros trabajos que valora los efectos en el sistema fibrinolítico de una heparina de bajo peso moleculary de la heparina nofraccionada. Tras una única inyección subcutánea de ambos tipos de heparina y de placebo en 9 voluntarios sanos, se concluye que durante las 6 horas posteriores ninguna de las dos heparinas producen alteraciones significativas en los parámetros analíticos indicativos de fibrinolisis.

1.5.- Fareed J. Comparative preclinical studies on various low molecular weight heparins. Haemostasis 1989; 18 (l):315.

Trabajo que constata, de forma inequívoca, que la acción biológica de las distintas heparinas de bajo peso molecular depende de la estructura molecular de cada una de ellas, por lo que han de ser consideradas deforma individual y no como un grupo homogéneo de fármacos.

1.6.- Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Racanelli A, Lyone E. Chemical and biological heterogeneity in low molecular weight heparin: implications for clinical use and standarization. Sem Thromb Hemost 1989; 15:440-463.

Otro de los múltiples estudios que resalta las diferencias existentes entre las diversas heparinas de bajo peso molecular, tanto en su estructura química como en sus propiedades biológicas, por lo que es necesario tener presente esta inequivalencia cuando se compare el efecto clínico y la estandarización de estas heparinas.

1.7.- Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Borris LC, Lassen MR. Experimental and clinical validation of the prophylactic antithrombotic effects of a low molecular weightheparin (Enoxaparin). SeminThromb Hemost 1991; 17 (3 supl):319-328.

Exhaustivo estudio que analiza diversos aspectos de la enoxaparina (poder antitrombótico, peso molecular, efectos hemorrágicos, farmacocinética, etc), y los estudios clínicos realizados con esta heparina de bajo peso molecular, haciendo especial hincapié en las diferencias existentes entre las diversas heparinas de bajo peso molecular. La conclusión más relevante a la que llegan los autores es la superioridad, según su opinión, de la fraxiparina y, más aún, de la enoxaparina sobre el resto de heparinas de bajo peso molecular.

1.8.-Vergnes Q Manciet G, Bourdenx V, Roudaut MF, Lacombe F, Boisseau MR. Standard heparin but not LMW heparin induces a concomitant increase of t-PA and PAP 1 without modification of global fibrinolysis: study after 60 days treatment. Thromb Res 1991; 63 **(5)**:521-530.

Interesante estudio en el que también se investiga la acción fibrinolítica de las heparinas. Los resultados mostraron, al contrario que los del de Eriksson E et al previamente citado, que la heparina de bajo peso molecular analizada (Fraxiparina) no produjo ninguna alteración en diversosparámetros analíticos indicativos defibrinolisis, mientras que la heparina no fraccionada sí, sin que encuentren los autores una explicación plausible de estos hallazgos ni la relevancia clínica que pudiesen tener.

1.9.- Boneu B, Faruel-Bille V, Pierrejean D, Gabaig AM. Limitations of the chronometric assays to determine plasma antifactor Xa activity during low molecular weight heparin therapy. Nouv Rev Fr Hematol 1991; 33 **(4)**287291.

Trabajo que pone de manifiesto las limitaciones en la determinación de la actividad delfactor anti-Xa (teóricamente reflejo de la actividad de las heparinas de bajopeso molecular) mediante el clásico método cronométrico, debido a que dicho método detecta también la actividad residual anti-IIa de estas heparinas, lo que conlleva a una infraestimación de la actividad real anti-Xa.

1.10.-Bang C, Riedel B, Talstad I, Berstad A. Haemorrhagic effect of enoxaparin, a low molecular weight heparin. Comparasion with unfractionated heparin in humans. Scan J Gastroenterol 1992; 27 (1l):924-928.

Ensayo clínico en el que 12 voluntarios sanos se someten a una fibrogastroscopia durante la cual se les provoca una hemorragia en la mucosa gástrica tras la toma de biopsia; previamente se les había administrado heparina estándar o heparina de bajo peso molecular. Se concluye que esta última provoca menos sangrado que la estándar.

1.11.-Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with orgaran (Org 10 172). Thromb Haemost 1993; 70 **(4)**: 554-561.

Estudio que versa sobre de uno de los efectos secundarios más frecuentes que se observa en el tratamiento con heparina no fraccionada: la aparición de trombocitopenia. Tras utilizar una heparina de bajo peso molecular (Organon 10172), se concluye que, en el grupo de pacientes estudiados, esta heparina puede ser una alternativa válida en los pacientes con trombocitopenia tratados con heparina estándar.

1.12.- Ahsan A, Jeske W, Mardiguian J, Fareed J. Feasibility study of heparin mass calibrator as a GPC calibrator for heparins and low molecular weight heparins. J Pharm Sci 1994; 83 **(2)**:197-201.

Propuesta de un nuevo método para determinar diversos parametros (peso molecular medio, peso molecular maximo, etc), tanto de las heparinas nofraccionadas como de las heparinas de bajo peso molecular, mediante un nuevo calibrador de masas que obvia bastantes limitaciones de otros métodos clásicos.

2. PROFILAXIS DELA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN CIRUGíA ORTOPÉDICA

2. 1. - Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. Ann Intern Med 1991; 114 **(7)**:545-551.

Estudio multicéntrico que compara, fundamentalmente, la eficacia y seguridad de una heparina de bajo peso molecular, administrada por vía subcutánea/12 horas frente a la de la heparina cálcica por vía subcutánea/12 horas. Se concluye, tras analizar los resultados observados en una amplísima muestra de pacientes a los que se les implantó una prótesis de cadera, que la heparina de bajo peso molecular produce una significativa menor frecuencia de hemorragia que la heparina cálcica, sin diferencias en la frecuencia de trombosis venosa profunda.

2.2.- Leyvraz PF, Bachman F, Hoek J, Buller HR, Postel M, Samama M et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparasion between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. BW 1991; 303 (6802):543-548.

Ensayo clínico prospectivo multicéntrico en el que se comparan ambos tipos de heparinas en 349 pacientes, concluyéndose que la heparina de bajo peso molecular utilizada (Fraxiparina) es, al menos, tan efectiva como la heparina no fraccionada en la prevención de la trombosis venosa profunda en pacientes a los que se le implanta una prótesis total de cadera, sin diferencias en lafrecuencia de hemorragia entre ambas heparinas.

2.3.- Hull R, Raskob, G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T et al. A comparasion of subcutaneous lowmolecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. New Engl J Med 1993; 329 **(19)**:1370-1376.

Otro ensayo clínico multicéntrico, randomizado y doble ciego, con la muestra más extensa de los estudios publicados en este campo (1207 pacientes). Se realizó flebografía en todos los pacientes antes de la intervención y una media de 9,4 días después. La dosis warfarina sódica se ajustó en cada paciente para mantener un INR entre 2 y 3, y la de heparina de bajo peso molecular fue 75 de UI anti-Xa/Kg/día por vía subcutánea. Los resultados muestran que la frecuencia de trombosis venosa profunda fue algo menor en lospacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, pero la frecuencia de hemorragia fue mayor que en los tratados con warfarina, lo cual, a juicio de los autores, pone en duda qué tipo de profilaxis utilizar y cual de ellas puede tener una mejor relación coste/efectividad.

2.4.- Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. Ann Intern Med 1993; 119 (1l):1105-1112.

Metaanálisis de 6 ensayos clínicos publicados previamente (se excluyen los estudios que no cumplen una serie de criterios establecidos por los autores), cuyo propósito fundamental es comparar la eficacia, seguridad y relación coste/efectividad de las heparinas de bajo peso molecular frente a la de la heparina estándar en la prevención de la trombosis venosa profunda en pacientes a los que se le implantó unaprótesis total de cadera. Los autores concluyen que las heparinas de bajo peso molecular son significativamente más efectivas que la heparina estándar en la prevención de la trombosis venosa profunda proxima , sin diferencias en la distal ni en la frecuencia de sangrado. Cuando se analiza la relación coste/efectividad no llegan a conclusiones definitivas, al ser dependiente dicha relación del preciofinal en el mercado de ambos tipos de heparinas.

2.5.- Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. J Bone Joint Surg 1994; 76 (l):3-14.

Ensayo clínico randomizado y abierto realizado en un total de 604 pacientes a los que se les implantó una prótesis de cadera, en el que se compara la enoxaparina por vía subcutánea con la heparina estándar tambien por via subcutánea. La frecuencia de trombosis venosa profunda fue significativamente menor en el grupo tratado con enoxaparina (30 mg/12 horas), sin diferencias en la frecuencia de hemorragia. Concluyen los autores que esta

heparina de bajo peso molecular es superior a la heparina estándar en la prevención de la trombosis venosa profunda.

2.6. - O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost- effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. Can Med Assoc J 1994; 150 **(7)**:1083-1090.

Revisión de los estudios clínicos en los que se ha comparado la enoxaparina con dosis bajas de warfarina en la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a implantación de prótesis de cadera. Concluyen que la relación coste/efectividad es favorable al uso de enoxaparina, aunque reconocen que aun no puede establecerse de manera definitiva una clara recomendación al respecto.

3. PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN CIRUGíA NO ORTOPÉDICA

3. 1.- Samama M, Bernard P, Bonnardort JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg 1988; 75 **(2)**:128-131.

Análisis de los resultados de 3 estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía abdominal, ginecológica, urológica o torácica (892 en total), con elfin de determinar la dosis óptima de una heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en la prevención de la trombosis venosa profunda, y comparar su eficaciafrente a la de la heparina cálcica. Concluyen que la enoxaparina, a dosis de 20 mg/ subcutánea/24 horas), es tan segura y efectiva como la heparina nofraccionada a dosis estándar.

3.2.- Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US, Frisell J, Guilbaud 0, Hallbook T et al. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. Br J Surg 1988; 75 **(9)**:888-891.

Ensayo clínico prospectivo, randomizado y doble ciego que valora, en 1002 pacientes sometidos a cirugía, la mayoría porpatología maligna, la eficacia en la profilaxis de la trombosis venosa profunda de una heparina de bajo peso molecular frente a la de la heparina no fraccionada (ambas porvía subcutánea y administradas la tarde previa a la intervención). Los resultados no mostraron diferencias significativas en la frecuencia de trombosis venosa profunda entre ambas heparinas, pero sí mayor sangrado en el grupo tratado con la heparinade bajo peso molecular, por lo que los autores recomiendan usar dosis más bajas de heparina de bajo peso molecular en pacientes que vayan a ser intervenidos por patología no maligna.

3.3.- Caen JP. Arandornized double-blind studybetween a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery. A French multicenter trial. Thromb Haemost 1988; 59 **(2)**:216-220.

Estudio que incluye 385 pacientes divididos en dos grupos: uno recibió Fragmin (2.500 UI anti-Xa/día por vía subcutánea) y el otro heparina estándar a dosis convencionales por vía subcutánea. No se encontraron diferencias

significativas en la frecuencia de sangrado ni en el porcentaje de trombosis venoso profunda entre ambos grupos, por lo que concluyen los autores que dicha heparina de bajo peso molecular es tan efectiva y segura en, la profilaxis de la trombosis venosa profunda enpacientes sometidos a cirugía general como la no fraccionada.

3.4.- Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Borssel JP. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: A multicentre double blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. Br J Surg 1991; 78:412-416.

Ensayo clínico randomizado y doble ciego en 1.290 pacientes que son divididos en tres grupos: dos reciben Logiparin a diferentes dosis una vez al día, y el tercer grupo es tratado con heparina estándar (5000 U/12 horas por vía subcutánea). La frecuencia de sangrado fue similar en los 3 grupos y el porcentaje de trombosis venoso profunda fue menor en el grupo que recibió la dosis más alta de logiparina (3.500 UI anti-Xa). En base a estos resultados, los autores recomiendan la administración de esa dosis en vez de la del otro grupo que era inferior (2.500 UI anti-Xa).

3. 5.- Voth D, Schawarz M, Halm K, Dei-Anang K, al-Butmeh S, Wolf H. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a prospective double-blind comparasion of two prophylactic regimen. Neurosurg Rev 1992; 15 **(4)**289-294.

Estudio que valora, en 179 pacientes intervenidos por patología de disco vertebral lumbar, la eficacia de una heparina de bajo peso molecular + dihidroergotamina frente a la de la heparina no fraccionada + dihidroergotamina. Concluyen recomendando la primera opción al no encontrar diferencias significativas y ser más cómoda su administración. Hay que tener en cuenta no obstante, que la metodología utilizada para el diagnostico de la trombosis venosa profunda no fue la más adecuada, por lo que no se debe aceptar dicha conclusión de forma indubitable.

3.6.- Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparasion of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. IL Reduced dose of low molecular weight heparin. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71 **(6)**:471-475.

Estudio comparativo entre la heparina no fraccionada y una de bajo peso molecular, ambas por vía subcutánea, en 141 pacientes sometidas a cirugia ginecológica. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de sangrado ni de trombosis venosa profunda entre ambos tipos de heparina, concluyendo los autores que la heparina de bajo peso molecular es tan eficaz y segura como la heparina estándar en este tipo de cirugía.

4. PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES MÉDICOS

4.1.- Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart Q Woler M et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. Haemostasis 1986; 16:159164.

Ensayo clínico randomizado y doble ciego, en el que se compara una heparina de bajo peso molecular con placebo en la profilaxis de la trombosis venosa profunda en un grupo de 263 pacientes mayores de 65 años. Se usó,

como test de screening para detectar la posible aparición de trombosis venosa profunda, la gammagrafía con fibrinógenoI125 sin que se realizase en ningún paciente flebografía de miembros inferiores. Los resultados muestran una significativa reducción de la frecuencia de trombosis venosa profunda en el grupo tratado con la heparina de bajo peso molecular respecto al grupo placebo. Sin embargo, como ocurre en otros estudios similares, la metodología no es la más apropiada, por lo que hay que ser cautos antes de sacar conclusiones definitivas.

4. 2- Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ et al. A double-blind randomized trial of ORG 10172 low molecular weight heparinoid in the prevention of deep vein thrombosis in thrombotic stroke. Lancet 1987; 1:523-526.

Ensayo clínico realizado en 75 pacientes que habían presentado un accidente cerebrovascularagudo trombótico, en el que se compara una heparina de bajo peso molecular conplacebo en la profilaxis de la trombosis venosa profunda. Como test de screening se utilizó, al igual que en el anterior estudio, la gammagrafla con fibrinógeno-I125 y, además, la pletismografía de impedancia; si alguna de estas dos técnicas era positiva se confirmaba el diagnóstico de trombosis venosa profunda con flebograffa de miembros inferiores. El grupo de pacientes tratado con la heparina de bajo peso molecular mostró una significativa reducción de trombosis venosa profunda respecto al grupo placebo, sin diferencias en la frecuencia de hemorragia.

4.3.- Green D, Lee MY, Lim AC, Chmiel JS, Vetter M, Pang T et al. Prevention of thromboembolism after spinal cordinjury using low-molecular-weightheparin. Ann Intem Med 1990; 113 **(8)**:571-574.

Estudio realizado en 41 pacientes con parálisis motora completa de reciente instauración, debida en todos los casos a lesiones agudas de médula espinal, que compara la heparina estándar (8000 U/8 horas por vía subcutánea) con una heparina de bajo peso molecular (3500 UI anti-Xa/subcutánea/día) en la profilaxis de la trombosis venosa profunda. Tras 4 semanas de seguimiento se observó una reducción estadísticamente significativa en el número de trombosis venosa profunda detectadas y en la frecuencia de sangrado en el grupo tratado con heparina de bajo peso molecular. Concluyen los autores que la heparina de bajo peso molecular es más efectiva y segura que la heparina estándar en este tipo de pacientes. No obstante, hay que tener presente que la muestra era pequeña y que el diagnóstico de trombosis venosa profunda sólo se realizo mediante flebografía en 2 pacientes.

4.4.- Green D, Chen D, Chmiel JS, Olsen NK, Berkowitz M, Novick A et al. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury: role of low molecular weight heparin. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75 **(3)**:290-292.

Reciente estudio realizado por los mismos autores que el artículo antes citado, en el que analizan una muestra mayor de pacientes, y en el que concluyen nuevamente que la heparina de bajo peso molecular es superiora la no fraccionada en la profilaxis de la trombosis venosa profunda, sugiriendo que 8 semanas de tratamiento parece ser un período adecuado para la mayoría de los pacientes.

4.5.- Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del Rio L, Vedia C. Comparasion of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. Thromb Haemost 1994; 71 (l):7-1 1.

Trabajo realizado por autores españoles en el que se compara la eficacia de una heparina de bajopeso molecular con la de la heparina no fraccionada, ambas administradas por vía subcutánea, en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda en los que, por diversas causas, estaba contraindicada la administración de cumarínicos. Aunque la eficacia de ambas heparinasfue similar, se concluye recomendando el uso de la heparina de bajo peso molecular debido a la alta frecuencia de fracturas vertebrales observada en los pacientes tratados con heparina estándar.

5. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

5.1- Bratt G, Aberg W, Johansson M, Törnebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of Fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis (DVT). Thromb Haemost 1990; 64 **(4)**: 506-510.

Estudio prospectivo y randomizado realizado en 119 pacientes con trombosis venosa profunda diagnosticada mediante flebografia. Tras un período de seguimiento de casi 2 años, los autores concluyen que dos dosois por vía subcutánea de Fragmin tiene la misma efectividad y seguridad que la heparina intravenosa estándar.

5.2.- A randomised trial of subcutaneous low molecular wight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European Multicentre Study. Thromb Haemost 1991; 65,251-256.

Probablemente el primer ensayo clínico multicéntrico que compara, con una metodología impecable, la eficacia de la heparina estándar IV frente a la de una heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (148 pacientes en total). Los resultados muestran que la heparina de bajo peso molecularproduce una significativa mayor desobstrucción de la trombosis venosa profunda que la heparina estándar, sin aumentar el riesgo de embolismo pulmonar ni de hemorragia.

5.3.-Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliot CG et al. Subcutaneous lowmolecular-weight heparin compared with continous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. New Engl J Med 1992; 326 **(15)**:975-982.

Estudio multicéntrico y doble ciego que compara, en un total de 432 pacientes con trombosis venosa profunda, la eficacia y seguridad de una heparina de bajo peso molecular (una única dosis diaria ajustada segúnpesopor vía subcutánea) con la de la heparina estándar por vía intravenosa continua. Concluyen, tras un período de seguimiento de 3 meses, que la heparina de bajo peso molecular es, al menos, tan efectiva y segura como la heparina no fraccionada, y sugieren la posibilidad de tratar de forma ambulatoria a pacientes con trombosis venosa profunda no complicada.

5.4.- Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M et al. Comparison of subcutaneous lowmolecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. Lancet 1992; 339 (8791):441-445.

Polémico e interesante trabajo que compara, en 170 pacientes con trombosis venosa profunda demostrada flebográficamente, la eficacia de la heparina sódica IV en perfusión continua con la de una heparina de bajo peso molecular subcutánea cada 12 horas (dosis ajustada según peso). No se encontraron diferencias significativas entre ambas heparinas, concluyendo los autores que el tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular puede realizarse de forma ambulatoria.

5.5- Kirchmaier CM, Lindhoff-Last E, Ruebesam D, Scharrer I, Vigh ZMG, Wolf H et al. Regression of deep vein thrombosis by i.v. administration of a low molecular weight heparin--Results of a pilot study. Thromb Res 1994; 73 **(5)**:337-348.

Ensayo clínico realizado en 25 pacientes con trombosis venosa profunda, diagnosticada mediante flebografía, que fueron tratados con una heparina de bajo peso molecular por vía intravenosa continua. Los resultados muestran una significativa mejoría en la flebografía, sin cambios significativos en el TPTA, y un aumento significativo a partir del 3º día de tratamiento de los niveles del antígeno tPA, sin cambios en la actividad del PAL

6. TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

6.1- Huet Y, Gouault-Heilmann M, Contant G, Brun-Buisson C. Treatment of acute pulmonary embolism by a low molecular weight heparin fraction. A preliminary study. Intensive Care Med 1987; 13:126-130.

Probablemente el primer estudio -en el que se utiliza una heparina de bajopeso molecular (por vía IV continua) como único tratamiento del tromboembolismo pulmonar establecido. La pequeña muestra (9 pacientes), la falta de un grupo control y otrosfactores de diversa índole, impiden que se pueda extraer ninguna conclusión definitiva de este ensayo clínico.

6.2.- Quilliet L, Charbonnier B, Delahousse B, Gruel Y, Brochier NIL, Leroy J et al. Intravenous treatment of acute pulmonary embolism with a low molecular weight heparin. Determination of the optimal dosage. Arch Mal Coeur Vaiss 1988; 81 **(10)**:1219-1225.

Trabajo realizado en 47 pacientes con tromboembolismo pulmonar, en el que se utilizan 3 dosis diferentes de una heparina de bajo peso molecularpor vía intravenosa continua como único tratamiento. La metodología del estudio es ejemplar (angiografía pulmonar antes de iniciar el tratamiento, repetida a los 5 y 10 días después). El porcentaje de lecho vascular pulmonar revascularizado fue similar con las 3 dosis, aunque más rápido en el grupo que recibió la dosis más alta. La falta de un grupo control que recibiese tratamiento con heparina estándar IV impide sacar conclusiones sobre la superioridad de uno u otro tipo de heparina, a pesar de lo cual el trabajo tiene un enorme interés.

6.3, Albada J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin). Results of a double-blind randomized study. Circulation 1989; 80,4:935-940.

Ensayo clínico que incluye pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (194 en total). Se compara fundamentalmente, el riesgo de hemorragia entre el grupo de pacientes tratados con heparina

estándar y el tratado con heparina de bajopeso molecular (ambaspor vía IV); el diagnóstico de tromboembolismo Pulmonar se realizó mediante gammagrafía V/Q (70 pacientes) y el de trombosis venosa profunda con pletismografía de impedancia. No se llega a concluir de forma inequívoca que la heparina de bajo peso molecular produzca menos sangrado que la heparina estándar, aunque los autores opinan que, en base a sus resultados, se puede afirmar que la eficacia antitrombótica de ambas formas de heparinoterapia son similares. No obstante, existen diversas deficiencias metodológicas, sobre todo en lo referente al diagnóstico, que obligan a poner en duda estas conclusiones.

6.4.-Théry C, Simonneau G, Meyer G, Hélénon 0, Bridey F, Armagnac C et al. Randomized trial of subcutaneous lowmolecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. Circulation 1992; 85:1380-1389.

Primer estudio, y probablemente el único, publicado hasta la fecha, que compara una heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea, a diferentes dosis, frente a la heparina estándarpor vía IV en el tratamiento inicial del tromboembolismo pulmonar. Una muestra aceptable de pacientes completaron el protocolo completo con una metodología modélica (angiografía pulmonar y flebografia de miembros inferiores antes de iniciar el tratamiento y en el 8ºdía del mismo). Concluyen los autores que, e npacientes con tromboembolismo pulmonar, la dosis de 400 unidades anti-XA/Kg/día de Fraxiparina por vía subcutánea produce la misma mejoría angiográfica que la heparina estándar no fraccionada por vía IV, sin aumento de la frecuencia de reembolismo ni sangrado.

7. REVISIONES

7.1.- Samarna M, Boissel JP, Combe-Tamzali S, Leizoroviez A. Clinical studies with low molecular weight heparins in the prevention and treatment of venous thromboembolism. En: Ofosu FA, Danishefsky I, Hirsh J, editores. Heparin and related polysaccharides. New York, 1989. Ann NY Acad Sci 1989; 556:386-405.

Clásica, detallada y extensa revisión de los estudios publicados hasta lafecha, en lo que se habían valorado la utilidad de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en diversas situaciones clínicas (cirugía general, ortopédica, etc). A pesar de su relativa antigüedad, sigue siendo una interesantísima revisión.

7. 2. - Vallano A, Aman JM, Vallés JA. Profilaxis de la trombosis venosa y heparinas de bajo peso molecular. Med Clin (Bare) 1991; 97 **(7)**:272-275.

Magnífica revisión crítica sobre las indicaciones de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la trombosis venosa profunda, en la que, entre otros detalles, se recalcan las diferencias existentes entre las distintas heparinas de bajo peso molecular comercializadas en España, y la influencia que dichas diferencias pueden ocasionar en la eficacia clínica de cada una de ellas.

7.3.- Samama MM, Michaut-Paterno F. Therapeutic indications of low molecular weight heparins. Arch Mal Cocur Vaiss 199 1; 84 (11 supl): 1733-1743.

Tras revisar la bibliografía publicada, los autores concluyen que las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes quirúrgicos, sobre todo en cirugía ortopédica, son iguales o superiores a la heparina estándar, y que, curiosamente, no existen estudios para poder afirmar lo mismo en pacientes médicos. Resaltan además, que no parece necesario la monitorización de la actividad amiloidótica anti-Xa, ya que no es un verdadero marcador de la actividad antitrombótica de este tipo de heparinas, aunque reconocen la relativa sensibilidad de dicho parámetro.

7.4.- Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. Blood 1992; 79 **(1)**:1-17.

Excelente revisión en la que se analizan las propiedades biofísicas y los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada y de las heparinas de bajo peso molecular, así como la farmacocinética y los estudios clínicos realizados con heparinas de bajopesomolecular, sin olvidarla exposición de diversas cuestiones aún sin respuesta sobre estos fármacos.

7.5.- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1992; 102 (4 supl):337S-351S.

Revisión sobre distintos aspectos de la heparina no fraccionada y de las heparinas de bajo peso molecular (mecanismo de acción, farmacocinética, dosis, monitorización, eficacia y seguridad), y breve repaso de los estudios clínicos más importantes, señalando, como ya se había hecho reiteradamente en otras publicaciones, las diferencias existentes entre las distintas heparinas de bajo peso molecular.

7.6.- Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP et al. Lowmolecularweight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. Lancet 1992; 340 (8812):152-156.

Metaanálisis en el que se valoran los estudios realizados con heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la trombosis venosa profunda enpacientes quirúrgicos (cirugía general y ortopédica). A juicio de los autores no está aún claramente demostrado que las heparinas de bajo peso molecular sean más eficaces, en cirugía general, que la heparina estándar, aunque sí en cirugía ortopédica.

7.7.- Rocha E, Páramo JA, Sarrá J. Heparinas debajo peso molecular. Med Clin (Bare) 1993; 100 **(16)**:620-627.

Otra estupenda revisión realizada por autores españoles en la que se incide sobre los mecanismos de acción, famacocinética e indicaciones de las heparinas de bajo peso molecular, todo ello expuesto deforma clara, didáctica y con abundante apoyo bibliográfico.

7.8.- Hull RD, Pineo GF. Low-molecular-weight heparins for the treatment of venous thromboembolism. Ann Med 1993; 25 **(5)**:457-462.

Revisión de los estudios más recientes realizados con heparinas de bajo peso molecular, en la que se hace especial énfasis en la posibilidad de que pacientes con trombosis venosa profunda no complicada puedan ser

tratados con este tipo de heparinas deforma ambulatoria, y se advierte, por enésima vez, que no se deben extrapolar los resultados obtenidos con una determinada heparina de bajo peso molecular al resto de éstas, dadas las notables diferencias existentes entre ellas.

7.9.- Breddin HK. Low molecular weight heparins-state of the art and unsolved issues. Blood Coagul Fibrinolysis 1993; 4 (Supl l):S17-SI9.

Puesta al día que se centra fundamentalmente en aspectos no aclarados sobre los distintos mecanismos de acción de las heparinas de bajopeso molecular, y en el que el autor sugiere que nuevas vías de administración, como por ejemplo la inhalatoria, podrían resultar más apropiadas.

7. 10.- Bounameaux H. Low-molecular-weight heparins: a decade with the new class of antithrombotic agents. Vasa 1994; 23 (l):3-9.

Otra buena revisión sobre las indicaciones clínicas de las heparinas de bajo peso molecular y de aspectos pendientes aún de aclarar sobre estos fármacos.

7.11.- Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing AW. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. Pharmacol Rev 1994; 46 (l):89109.

Examen de los estudios realizados con heparinas de bajo peso molecular en distintas situaciones clínicas (profilaxis de la trombosis venosa profunda en cirugía general, ortopédica, etc), en el que los autores resaltan la superioridad de este tipo de heparinas sobre la heparina estándar en casi todas las indicaciones, y su posible uso como tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda no complicada.

8. EDITORIALES

8.1.- Salzman EW. Low molecular weight heparin. Is small beautiful?. New Engl J Med 1986; 315 **(15)**:957-959.

Lacónico e irónico título para un editorial firmadopor un prócer autor, en el que expresa sus dudas sobre la posible futura utilidad de las heparinas de bajo peso molecular.

8.2.- Salzman EW. Low-molecular-weight heparin and other new antithrombotic drugs. New Engl J Med 1992; 326 **(15)**:1017-1019.

Nuevamente, y a pesar de las evidencias puestas de manifiesto en múltiples ensayos clínicos, el afamado autor sigue mostrando su excepticismo, casi irracional, sobre la utilidad de las heparinas de bajo peso molecular.

9. MISCELANEA.

9.1- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules o evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 supl):305S-311S.

Artículo no relacionado directamente con las heparinas de bajo peso molecular, pero de obligada lectura para poder comprender otros en los que se hacen determinadas recomendaciones sobre las indicaciones de diversos fármacos antitrombóticos. Los autores establecen, en parte de forma algo arbitraria, unos «niveles de evidencia» en base a los que determinan tres grados de recomendación terapéutica que definen la seguridad al establecer un determinado tratamiento. Actualmente existen bastantes estudios publicados que se han basado en este artículo para recomendar o no el uso de un determinado fármaco antitrombótico.

9.2.- Hyers TM, Hull RD, Weg JC. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 1992; 102 (4 supl):408S-425S.

Puesta al día sobre la terapia antitrombótica, trombolítica y quirúrgica en la enfermedad tromboembólica, en el que se revisan todos los fármacos disponibles, incluyendo las heparinas de bajo peso molecular, y se realizan una serie de recomendaciones terapéuticas basadas en los criterios señalados en el artículo anterior.

9.3.- Drouet L. Low molecular weight heparins. Presse Méd 1993; 22 **(40)**:2002-2008.

En respuesta a la obstinada opinión mantenida por Salzman EW, otro afamado autor expone aquí opiniones radicalmente opuestas a las del primero aunque, como hiciera éste, lo hace con cierta parcialidad, en este caso a favor del uso de las heparinas de bajo peso molecular.

Curiosa controversia que podría suscitar algunas dudas sobre el verdadero trasfondo que subyace en las opiniones de ambos autores.

9.4.- Comité de Redacción de Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica **(1)**. Profilaxis y tratamiento de la trombosis y del tromboembolismo pulmonar. Med Clin (Barc) 1994; 103 **(6)**:222-227.

Propuesta de protocolo de actuación en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en diferentes situaciones clínicas, realizada por un denominado «Comité de expertos». Aunque interesante en algunos aspectos, adolece de apoyo bibliográfico suficiente como para establecer algunas de las recomendaciones que hacen y, además, no se mencionan algunos aspectos importantes del tema (VG. tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular).