TRATAMIENTO DEL TEP CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

J. Ruiz Manzano

Jefe de Sección de Neumología. Profesor asociado de Medicina. Hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Badalona. Barcelona.

La trombosis venosa profunda (TVP) y su complicación más importante, la tromboembolia pulmonar (TEP) son manifestaciones distintas de la misma enfermedad, la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Este concepto es fundamental para el manejo de la enfermedad tanto en su vertiente diagnóstica como terapéutica. Por lo que al tratamiento se refiere, se acepta que cuando el TEP es masivo o hemodinámicamente inestable, los fibrinolíticos son los fármacos de elección. Pero tanto en el TEP estable como en la TVP, la estrategia terapéutica convencional es la misma; heparina no fraccionada (HNF) durante 5-10 dias, seguida de anticoagulantes orales durante 3 o 6 meses. No existe evidencia científica de que la HNF actúe de forma distinta en la TVP y el TEP, por tanto, a efectos prácticos, ambas situaciones se tratan de forma similar.

La necesidad de mejorar los efectos secundarios de la HNF y de facilitar su administración, que requiere via parenteral y estrecha monitorización de su efecto anticoagulante, abrió el campo a la investigación de las fraccionadas o HBPM

Mediante métodos enzimáticos o químicos, se fraccionaron las cadenas de la HNF en búsqueda de fragmentos de menor peso molecular que tuvieran mejor actividad antitrombótica y mínimo efecto anticoagulante, que va ligado a la actividad antitrombina. De esta forma se han obtenido hasta 15 tipos diferentes de HBPM, de las que sólo unas pocas se han introducido en el mercado.

Las HBPM actúan inhibiendo preferentemente el factor Xa y menos el factor IIa (la trombina). La relación anti-Xa / anti-IIa de las HBPM es de 2 a 4:1 frente a la HNF que es 1:1. Su peso molecular medio es de 4.000- 5.000 Daltons.

Por tratarse de fragmentos diferentes, a la hora de evaluar la eficacia y seguridad, cada HBPM debe compararse de forma independiente frente a la HNF. De no ser así podemos incurrir en errores metodológicos que falseen los resultados.

Las principales características biológicas de las HBPM son las siguientes:

a) Elevada biodisponibilidad por vía subcutánea. Se ha comprobado en sujetos sanos que tras una inyección subcutánea se alcanza el 90% del equivalente a la inyección intravenosa. Esta cualidad se atribuye al pequeño tamaño de las moléculas que facilitan la difusión pasiva a través de los capilares del tejido subcutáneo, b) Vida media más prolongada de su actividad antitrombótica, medida por la actividad anti-Xa., c) Excelente correlación entre el peso corporal y la respuesta anticoagulante.

Estas características proporcionan una respuesta terapéutica más predecible y sujeta a menos variaciones individuales, lo que hace posible su empleo a dosis fijas, una o dos veces al día, sin necesidad de control por el laboratorio. Las dosis se expresan en unidades internacionales anti factor Xa. Puesto que, como se ha señalado, cada HBPM es diferente, para su manejo y dosificación es imprescindible estar familiarizado con sus características particulares.

Las ventajas potenciales de las HBPM comparadas con la HNF en el tratamiento de la ETV pueden resumirse de la siguiente manera: Eficacia comparable o superior, seguridad comparable o superior, mayor biodisponibilidad, administración subcutánea, dosificación una o dos veces al día, deambulación más precoz y posibilidad de tratamiento ambulatorio en casos seleccionados.

Varios meta-análisis han confirmado que las HBPM son superiores a la HNF en el tratamiento de la TVP, si bien en algunos de ellos no se ha evidenciado que existan diferencias estadísticamente significativas en los resultados, excepto para la mortalidad, que es menor con las HBPM.

Con respecto al empleo de HBPM en la fase aguda del TEP hemodinámicamente estable, hemos comentado que, conceptualmente, no tendría porqué haber diferencias con respecto a los resultados obtenidos en la TVP. Sin embargo, con este planteamiento la experiencia terapéutica es aun escasa, si bien se han publicado varios estudios multicéntricos que incluyen mas de 600 pacientes con TEP. Como cabía espera, los resultados evidencian que la eficacia de las HBPM fue, cuando menos, similar a los de la HNF. Recientemente se ha publicado una serie de pacientes con TEP tratados de forma ambulatoria con resultados comparables a los obtenidos en los pacientes ingresados.

En conclusión, de los datos disponibles en la actualidad, podemos deducir que las HBPM son al menos tan seguras y eficaces como la HNF para el tramiento inicial de la TVP y también del TEP estable. Pero como además, tienen una serie de ventajas adicionales importantes, como son que no precisan controles hematológicos y que su administración es subcutánea, creemos que su utilización está plenamente justificada.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997;337:657-62.
2. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, PageY, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of Low-Molecular Weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1997;337:663-9.
3. Ruiz Manzano J, Monreal M, Ribas J, Prats MS. Rosell A, Monsó E. et al. Treatment of pulmonary embolism with Low-Molecular-Weight heparin. Eur Respir J 1997; 10 (Suppl 25) 4s.
4. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, van Brandjes DP et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractioned heparin admisistred in the hospital as compared with subcutaneus low-molecular-weight heparin administred at home. The Tasman Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 682-7.
5. Levine M, Gent M, Hirsh, Leclerc J, Anderson D, Weitz J et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administred primarily at home with unfractioned heparin administred in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 334: 677-81.
6. Ruiz J y Monreal M. ¿Heparina convencional o de bajo peso molecular para tratar la enfemedad tromboembólica venosa ? Med clin (Barc) 1998;111:697-99.
7. Wells PS, Kovacs MJ. Bormanis J, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin. Arch Intern Med. 1998;158:1809-12.