

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**HEPARINAS DE BAJO PESO
MOLECULAR:
COMPARATIVA Y EQUIVALENCIA**

**LOW-MOLECULAR-WEIGHT
HEPARINS:
COMPARISON AND EQUIVALENCE**

Autor: Silvia Crespo Aznárez

Director: Jorge Vicente Romero

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Curso académico 2016-2017

RESUMEN

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR: COMPARATIVA Y EQUIVALENCIA

- **INTRODUCCIÓN:** Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son moléculas obtenidas a partir de heparinas no fraccionadas que presentan frente a ellas ventajas en cuanto a eficacia y seguridad. Actualmente, hay cinco HBPM comercializadas en España (enoxaparina, dalteparina, bemiparina, nadroparina y tinzaparina) con características dispares, lo que es debido a sus diferentes procesos de producción. Esta diferencia en sus propiedades plantea la pregunta de si pueden ser intercambiables entre sí. El principal objetivo de esta revisión es analizar la evidencia disponible sobre si las HBPM son fármacos equivalentes.
- **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se ha realizado la búsqueda de información a través de la base de datos Pubmed y el motor de búsqueda Google. Además se han utilizado las fichas técnicas de los fármacos.
- **RESULTADOS:** Las cinco moléculas presentan diferencias en relación a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. En general están aprobadas en España para las mismas indicaciones aunque no todas coinciden. Su posología varía de unas a otras y también lo hace su ajuste de dosis en grupos de pacientes con características especiales, los efectos adversos parecen ser similares. Sin embargo, falta información con respecto a algunos de los puntos descritos y apenas hay comparaciones que sean directas entre las diferentes HBPM.
- **CONCLUSIONES:** La información disponible y las diferencias entre ellas sugieren que las heparinas de bajo peso molecular no son equivalentes ni intercambiables entre sí. Deben respetarse las recomendaciones de uso de cada una.

PALABRAS CLAVE: *heparinas de bajo peso molecular, enoxaparina, dalteparina, bemiparina, nadroparina, tinzaparina, equivalencia, comparativa, farmacocinética, farmacodinámica, indicaciones, posología, efectos adversos, insuficiencia renal, obesidad, ancianos, embarazo.*

ABSTRACT

LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS: COMPARISON AND EQUIVALENCE

- **INTRODUCTION:** Low-molecular-weight heparins (LMWHs) are molecules obtained from unfractionated heparins which display advantages against them in terms of efficacy and safety. Currently, there are five LMWHs marketed in Spain (enoxaparin, dalteparin, bemiparin, nadroparin and tinzaparin) with different characteristics, due to the disparity in their production processes. The variety in their properties raises the question on whether they can be interchangeable with each other. The main objective of this review is to analyze the available evidence on whether LMWHs are equivalent drugs.
- **METHODS:** Information search has been done through Pubmed database and Google search engine. Furthermore, the data sheets of LMWHs have been used.
- **RESULTS:** The five molecules differ with regard to their pharmacokinetic and pharmacodynamic qualities. In general, they are approved in Spain for the same indications although not all of them can be used for the same purposes. The dosage varies from one to another and so does their dose adjustment in groups of patients with special characteristics. The adverse effects appear to be similar. Nevertheless, there is a lack of information in relation to some of the aspects described above and there are barely any direct comparisons among LMWHs.
- **CONCLUSIONS:** Available information and the disparity among low-molecular-weight heparins suggest they are neither equivalent nor interchangeable with each other. Usage recommendations for each one should be respected.

KEYWORDS: *low-molecular-weight heparins, enoxaparin, dalteparin, bemiparin, nadroparin, tinzaparin, equivalence, comparison, pharmacokinetic, pharmacodynamic, indications, posology, adverse effects, renal impairment, obesity, elderly, pregnancy.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MATERIAL Y MÉTODOS	7
3. RESULTADOS	8
3.1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	8
3.2. INDICACIONES	12
3.3. POSOLOGÍA SEGÚN INDICACIÓN CLÍNICA.....	15
3.4. COMPARATIVA ENTRE LAS DIFERENTES HBPM	23
3.5. EFECTOS ADVERSOS	27
3.6. SITUACIONES ESPECIALES	28
• Insuficiencia renal.....	28
• Obesidad	30
• Edad avanzada.....	31
• Población pediátrica	31
• Embarazo	31
3.7. FÁRMACOS BIOSIMILARES	33
4. CONCLUSIONES	34
5. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. INTRODUCCIÓN

La heparina es el fármaco anticoagulante más ampliamente utilizado hoy en día. También es uno de los más antiguos y conocidos pues desde su descubrimiento, en el año 1916, y su posterior incorporación al uso clínico, en torno al año 1935, ha sido extensamente estudiado.¹

Es un polisacárido natural perteneciente a la familia de los glucosaminoglicanos que está presente de manera casi constante en los mastocitos. Mediante un mínimo procesamiento de estas sustancias, se obtienen las heparinas no fraccionadas (HNF), casi siempre a partir de mucosa intestinal porcina (aunque se pueden usar otros tejidos animales).¹

Las HNF están formadas, por tanto, por un conjunto de polímeros de diferentes pesos moleculares y estructura heterogénea. Su acción anticoagulante viene determinada principalmente por su unión a la antitrombina III (ATIII) que provoca que se inactiven la trombina (factor IIa de la coagulación) y el factor Xa de la coagulación. En la figura 1 podemos observar el lugar de estas moléculas dentro de la cascada de la coagulación.²

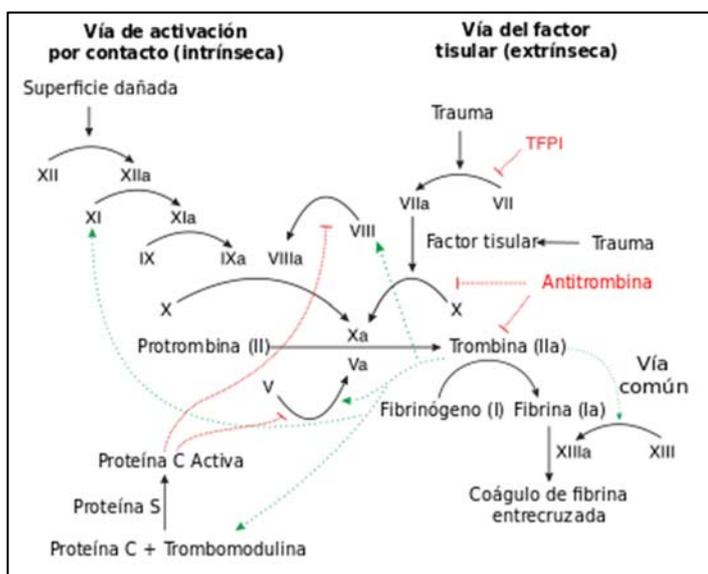


Figura 1. Cascada de coagulación

Esta capacidad anticoagulante que poseen todos los tipos de heparina viene dada por la presencia de una secuencia de pentasacárido que se distribuye por la estructura de las heparinas. Esta secuencia permite inactivar el factor Xa de la coagulación simplemente al asociarse con la ATIII. Por el contrario, para que sea capaz de inactivar

la trombina hace falta que se forme un complejo con la heparina, la trombina y la ATIII. Solo pueden establecerlo aquellas cadenas de heparina con una longitud mayor o igual a 18 unidades de disacárido. Esta propiedad hace que las HNF prolonguen el tiempo de tromboplastina parcial activada.³

Además, este tipo de heparinas son capaces de realizar otras acciones como facilitar la acción del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) en la vía extrínseca, facilitar (a determinadas concentraciones) la acción de un segundo inhibidor de la trombina llamado cofactor II de la heparina y una menor activación de los factores V y VII. Asimismo pueden influir en la función plaquetaria y la permeabilidad vascular.³

En general, se puede decir que el efecto de las HNF es amplio y en muchos casos impredecible, fundamentalmente debido a la heterogeneidad de su estructura, por lo que precisan una monitorización de su actividad sobre la anticoagulación.¹

A partir de los años 80, se desarrolló otro tipo de heparinas: las denominadas heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Son fragmentos de HNF obtenidos mediante despolimerización y otros procesos. Esto hace que cambien sus características farmacológicas, como su biodisponibilidad o su vida media de eliminación, y también sus efectos.²

El principal cambio en este último aspecto viene reflejado por una mayor capacidad de inhibición del factor Xa frente a una menor del IIa. Esto se explica porque las HBPM poseen la secuencia de pentasacárido (como ya se ha nombrado al igual que todo el resto de heparinas) con lo que son capaces de actuar sobre el factor Xa, pero sin embargo muchas de ellas no llegan a la longitud de 18 unidades de disacárido necesaria para poder formar un complejo con la trombina.³

Estos cambios provocan que las HBPM sean moléculas más eficaces y seguras que las HNF, con un efecto más predecible y en las que no es necesario realizar una monitorización estricta para ajustar la dosis terapéutica. Por dicha mejora de sus características, en las últimas décadas se ha extendido en nuestro medio la utilización de las HBPM, siendo de especial relevancia en el ámbito del tratamiento y la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. En España se dispone actualmente de 5 HBPM comercializadas: enoxaparina, dalteparina, bemiparina, nadroparina y tinzaparina.⁴

No obstante, los procedimientos para obtener cada una de ellas son distintos y es de entender que, por tanto, los productos resultantes también lo son. Estas variaciones se aprecian en el tamaño de las moléculas y en su estructura y hacen que, de unas a

otras, cambien significativamente sus propiedades, actividades anti-Xa y antitrombina (o anti-IIa) y el ratio entre ambas o incluso las indicaciones para las que se ha aprobado su uso.³

Esto plantea dudas acerca de si, a pesar de pertenecer al mismo grupo, sus diferencias permiten que puedan usarse de manera equivalente o intercambiable.

Para intentar aclarar estas dudas, esta revisión bibliográfica tiene como objetivos:

- a) Evaluar la evidencia disponible sobre la utilización de las HBPM como fármacos equivalentes.
- b) Estudiar las características físico-químicas, posología e indicaciones aprobadas en la actualidad de las diferentes HBPM.
- c) Comparar las distintas HBPM en determinadas indicaciones y en situaciones especiales en las que se requiera ajuste de dosis.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado la búsqueda de artículos científicos en la base de datos Pubmed con los criterios de búsqueda de artículos pertenecientes a los últimos 16 años y la posibilidad de acceder al artículo completo. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda han sido: *low-molecular-weight heparin, enoxaparin, dalteparin, bemiparin, nadroparin, tinzaparin, equivalence, comparison, pharmacokinetic, pharmacodynamic, indications, adverse effects, bleeding, thrombocytopenia, renal, obesity, elderly* y *pregnancy*.

Además, en el motor de búsqueda Google se han buscado diferentes guías clínicas y boletines de información terapéutica y también se han usado las fichas técnicas de las heparinas de bajo peso molecular comercializadas en España.

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

En este apartado se van a analizar las características farmacológicas, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, de las cinco HBPM comercializadas en España.

- **Enoxaparina (Clexane®)**⁵⁻⁸

El método de producción de las HBPM es diferente en cada caso concreto y esta es una de las causas que hace que sus propiedades y características difieran entre sí. En el caso de la enoxaparina, esta se obtiene mediante una benzilación de heparina de mucosa intestinal porcina seguida de una hidrólisis alcalina. La molécula resultante tiene un peso molecular medio de 4500 daltons. Su actividad anti-Xa es elevada (entre 100-110 UI/mL) mientras que su actividad anti-IIa es menor (25-30 UI/mL) estando el ratio o relación entre ambas comprendido entre 3 y 4.

Además, en su efecto antitrombótico también influyen otras propiedades de la enoxaparina como facilitar la liberación del inhibidor de vías del factor tisular (TFPI) y disminuir la del factor von Willebrand del endotelio.

Su administración es por vía subcutánea y la biodisponibilidad es del 90-92% aproximadamente, observándose su máximo de actividad anti-Xa de 3 a 5 horas tras la inyección y el de anti-IIa 3 a 4 horas después. La farmacocinética es lineal y no se observan variaciones significativas entre los diversos pacientes ni tampoco dentro del mismo paciente a lo largo de diferentes administraciones.

Se metaboliza por medio de desulfatación y despolimerización en un primer paso hepático dando lugar a moléculas con poca actividad. La eliminación es por vía renal y biliar y la vida media de eliminación es de aproximadamente 4 horas (4.0-4.4).

- **Dalteparina (Fragmin®)**⁶⁻⁹

Se obtiene mediante la despolimerización con ácido nitroso de heparina de mucosa intestinal porcina y posee un peso molecular de 6000 daltons. La actividad anti-Xa es de 140-160 UI/mL y la actividad anti-IIa se encuentra entre 50 y 60 UI/mL siendo su ratio 2-3.

Algunos de sus efectos antitrombóticos podrían ser debidos a su actividad sobre la pared vascular y el sistema fibrinolítico. Su influencia sobre la hemostasia primaria es mínima y esto es debido a que, comparando dalteparina con heparina, la primera tiene un efecto mucho menor sobre la función y adherencia plaquetaria.

La biodisponibilidad tras la inyección subcutánea es del 87% y la vida media tras administrar la molécula de esta forma es de 3-5 horas; si se aplica de manera intravenosa la vida media de eliminación es algo menor (2 horas). La farmacocinética de la dalteparina no depende de la dosis del fármaco que se administre (cinética lineal) y su eliminación, fundamentalmente, es por vía renal.

- **Bemiparina** (Hibor®, Hepadren®)^{6,10,11}

La bemiparina se elabora mediante la despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina llevada a cabo en un medio acuoso. Su peso molecular medio es de 3600 daltons.

Su actividad anti-Xa aproximadamente está comprendida entre 80 y 110 UI/mL mientras que la anti-IIa es de 5-10 UI/mL. El ratio entre la actividad anti-Xa con respecto a la de anti-IIa es de 8.

Tras la administración subcutánea la biodisponibilidad de la bemiparina es del 96%, observándose el efecto máximo anti-Xa entre las 2 y las 4 horas posteriores, según la dosis administrada. Igual que sucedía con las moléculas anteriores, la cinética que sigue es lineal o de orden I y su vida media de eliminación se encuentra alrededor de las 5 y 6 horas (concretamente entre 5.2-5.4 horas).

- **Nadroparina** (Fraxiparina®)^{6,7,12}

Se obtiene fraccionando la heparina estándar por medio de una despolimerización con ácido nitroso. Su peso molecular medio es de 4300 daltons y el ratio entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es de 3 (pudiendo oscilar entre 2.5 y 4), siendo la actividad anti-Xa 90-100 UI/mL y la anti-IIa 25-30 UI/mL, respectivamente.

Tiene una mayor actividad fibrinolítica que las heparinas no fraccionadas y una menor adhesión a las plaquetas.

Se administra asimismo por vía subcutánea consiguiendo una biodisponibilidad del 98%, su pico plasmático se alcanza a las 3 horas aproximadamente. La vida media de eliminación es de alrededor de 3.5 horas y su excreción se produce fundamentalmente por vía renal.^{6,7,12}

- **Tinzaparina (Innohep®)**^{6,7,8,13}

La tinzaparina se consigue mediante la digestión enzimática de la heparina no fraccionada con heparanasa y su peso molecular medio es de 6500 daltons. Su actividad anti-Xa, en términos generales, se encuentra entre 90 y 100 UI/mL y la actividad de anti-IIa es de 50 UI/mL; su relación está entre 1.5 y 2.5.

La biodisponibilidad tras la administración subcutánea es de un 87-90%, con la actividad máxima a las 4-6 horas de la misma. La vida media de eliminación es de 3-3.5 horas y se excreta por vía renal de forma prácticamente inalterada (hay un mínimo metabolismo hepático, por un fenómeno de despolimerización).

En la Tabla 1 se comparan las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estas cinco HBPM.

	ENOXAPARINA	DALTEPARINA	BEMIPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
Producción	Bencilación e hidrólisis alcalina	Despolimerización con ácido nitroso	Despolimerización en medio no acuoso	Despolimerización con ácido nitroso	Digestión enzimática con heparanasa
Peso molecular medio (daltons)	4500	6000	3600	4300	6500
Actividad anti-Xa (UI/mL)	100-110	140-160	80-110	90-100	90-100
Actividad anti-IIa (UI/mL)	25-30	50-60	5-10	25-30	50
Relación anti-Xa / anti-IIa	3-4	2-3	8	3	1,5-2,5
Biodisponibilidad	90-92%	87%	96%	98%	87-90%
Vida media de eliminación (horas)	4.0-4.4	3-5	5.2-5.4	3.5	3-3.5

Tabla 1. Características farmacológicas HBPM

3.2. INDICACIONES

Las indicaciones autorizadas en España actualmente de las diferentes HBPM son las siguientes:

- **Enoxaparina** (Clexane®)^{5,6,14}
 - Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse de riesgo moderado o elevado.
 - Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis.
 - Tratamiento de la trombosis venosa establecida (con o sin embolia pulmonar).
 - Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con aspirina.
 - Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

- **Dalteparina** (Fragmin®)^{6,9,14}
 - Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.
 - Prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y hemofiltración en los enfermos con insuficiencia renal crónica.
 - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía.
 - Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.
 - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.
 - Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.

- **Bemiparina** (Hibor®)^{6,10,14,15}
 - Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar.
 - Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica.
 - Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.

- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis (Hepadren®).
- Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios.
 - **Nadroparina** (Fraxiparina®)^{6,12,14}
 - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica, asociada con cirugía general y cirugía ortopédica.
 - Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.
 - Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea (CCE) en hemodiálisis.
 - Tratamiento de la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores con o sin embolia pulmonar.
 - Tratamiento de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q.
 - **Tinzaparina** (Innohep®)^{6,13,14}
 - Tratamiento de la trombosis venosa y la enfermedad tromboembólica incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar.
 - Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general u ortopédica.
 - Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.
 - Prevención de la coagulación en el sistema extracorpóreo en los circuitos de hemodiálisis, en pacientes sin riesgo hemorrágico conocido.
 - Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático y prevención de recurrencias en pacientes con cáncer activo.

Al examinar estas indicaciones se puede observar que, en términos generales, la mayoría de ellas coinciden en las 5 HBPM. A continuación se analizan alguna de estas indicaciones en mayor profundidad.

➤ Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE):

Esta es una patología frecuente en pacientes hospitalizados, tanto en quirúrgicos como en no quirúrgicos, y también en aquellos que han sido dados de alta de manera reciente. Es una causa frecuente de morbimortalidad hospitalaria y el uso de medidas profilácticas como la trombopprofilaxis farmacológica puede reducir su incidencia en un 60-65%.^{14,16}

Las HBPM son los fármacos de elección para esta profilaxis. Todas ellas están aprobadas para su uso en esta indicación aunque las más evaluadas en estas circunstancias (especialmente en pacientes sometidos a cirugía general u ortopédica) son enoxaparina, dalteparina y nadroparina.¹⁴

➤ Tratamiento de la ETE con o sin tromboembolismo pulmonar (TEP):

Las cinco HBPM están aprobadas para su utilización en estas situaciones. Las más evaluadas han sido enoxaparina, nadroparina, dalteparina y tinzaparina.¹⁴

➤ Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en hemodiálisis

Al igual que en las dos indicaciones anteriores, está aprobada para las cinco diferentes HBPM. No obstante hay alguna particularidad: dalteparina es la única de las cinco que se puede utilizar en esta indicación en pacientes que padezcan insuficiencia renal crónica.⁶

➤ El tratamiento de la angina inestable y IAM sin onda Q es una indicación no compartida para todos los fármacos, pues solo está aprobada en el caso de enoxaparina, dalteparina y nadroparina.⁶

Por otro lado, al examinar las indicaciones se comprueba que algunas de ellas son específicas de un tipo concreto de HBPM:^{6,14}

- Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación de ST (IAMEST): indicación exclusiva de enoxaparina.

- Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y factores de riesgo transitorios: indicación específica de bemiparina.
- Prevención secundaria de ETEV en pacientes oncológicos con TVP y/o TEP: indicación exclusiva de dalteparina.
- Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático y prevención de recurrencias en pacientes con cáncer activo: indicación específica de tinzaparina.

3.3. POSOLOGÍA SEGÚN INDICACIÓN CLÍNICA

- **Profilaxis de la ETEV**

Enoxaparina^{4,5,14}

Hay variaciones en la dosificación indicada de enoxaparina para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa según la situación en la que se utilice.

- En pacientes quirúrgicos que presenten un riesgo moderado de padecerla (aquellos sometidos a intervenciones de cirugía general) la dosis recomendada es de 20 mg (o lo que es lo mismo 2000 UI) cada 24 horas, administrando la primera dosis 2 horas antes de la intervención quirúrgica (IQ).
- En pacientes quirúrgicos con un elevado riesgo de tromboembolismo (intervenciones de cirugía ortopédica) la dosis indicada es 40 mg o 4000 UI, también una vez al día, aunque comenzando 12 horas antes de la operación.
- En pacientes no quirúrgicos de riesgo moderado la dosis será de 20 mg (2000UI) al día y en no quirúrgicos con un riesgo elevado la dosis diaria será de 40 mg o 4000 UI cada 24 horas.

La duración del tratamiento en estos casos la valorará el profesional sanitario responsable del paciente teniendo en cuenta el tiempo que se prolongue el riesgo de tromboembolismo venoso. Se sugiere que en los pacientes quirúrgicos sea de un máximo de 4 semanas y en los no quirúrgicos de 7 a 10 días.

Dalteparina:^{4,9,14}

- En pacientes quirúrgicos con moderado riesgo de trombosis la dosis a utilizar será de 2500 UI SC 2-4 horas antes de la intervención, a partir de entonces se inyectará la misma dosis (2500 UI) SC cada 24 horas.
- En pacientes quirúrgicos con alto riesgo de tromboembolismo la posología indicada será de dos dosis de 2500 UI SC (la primera de ellas 2-4 horas antes de la IQ y la segunda 12 horas después) y en los días sucesivos se puede optar por 5000 UI/día o dos dosis 2500 UI/día (todas por vía subcutánea).
- En pacientes no quirúrgicos de moderado riesgo la dosis será de 2500 UI/24 horas y en los de alto riesgo 5000 UI/24 horas.

En todos los casos el tratamiento se mantendrá hasta que ya no exista la situación de riesgo o el paciente comience a deambular.

Bemiparina:^{4,10,14}

- En pacientes de riesgo moderado que son quirúrgicos, la dosis recomendada es de 2500 UI al día iniciando la administración dos horas antes de la intervención quirúrgica, o bien 6 horas después.
- En pacientes quirúrgicos de elevado riesgo de tromboembolismo la posología indica administrar 3500 UI cada 24 horas iniciando también dos horas antes de la intervención o 6 horas después.
- En pacientes no quirúrgicos de riesgo moderado la dosis diaria será de 2500 UI y en los de riesgo elevado de 3500 IU.

Todas las dosis se administran de forma subcutánea y la duración del tratamiento oscilará entre 7 y 10 días, según siga existiendo o no el riesgo.

Nadroparina:^{4,12,14}

- Pacientes quirúrgicos de cirugía general (riesgo moderado): se indica una dosis única diaria de 2850 UI (0.3 mL), la primera dosis se administrará entre 2-4 horas antes de la intervención.
- Pacientes quirúrgicos de alto riesgo (cirugía ortopédica), en este caso la dosis es diferente según el peso del individuo.

- En aquellos de menos de 70 kg la dosis desde el preoperatorio hasta el 3er día será de 2850 UI (0.3 mL) y a partir del 4º día de 3800 UI (0.4 mL).
- En los de más de 70 kg hasta el 3er día la dosis será de 3800 UI (0.4 mL) y a partir de entonces de 5700 UI (0.6 mL). En todos los casos las primeras dosis se darán 12 horas antes y después de la intervención.
- En pacientes no quirúrgicos de moderado riesgo se inyectará una dosis de 2850 UI (0.3 mL). Si por el contrario el riesgo es alto en los pacientes de menos de 70 kg se darán 3800 UI (0.4 mL) y en los de más, 5700 UI (0.6 mL).

La duración será de entre 7 y 10 días siguiendo el criterio del profesional médico correspondiente y según el riesgo tromboembólico del paciente.

Tinzaparina:^{4,13,14}

- En pacientes quirúrgicos de moderado riesgo la dosis a utilizar será de 3500 UI al día por vía subcutánea, administrando la primera dosis 2 horas antes de la intervención.
- En pacientes quirúrgicos de elevado riesgo de tromboembolismo se le darán 4500 UI cada 24 horas por vía subcutánea si el paciente pesa entre 60 y 90 kg, la primera dosis 12 horas antes de la operación. Si pesa menos de 60 o más de 90 kg habrá que ajustar la dosis por peso, siendo la resultante de 50/UI subcutáneas al día.
- En pacientes no quirúrgicos de moderado riesgo la posología será de 3500 UI al día por vía subcutánea. En los individuos de riesgo elevado será de 4500 UI cada 24 horas, también por la misma vía.

La duración dependerá de la situación del paciente y del criterio médico.

- **Tratamiento de la TVP (con o sin embolia pulmonar)**

Enoxaparina:^{4,5,14}

La dosis debe ser de 1,5 mg/kg de peso al día (150 UI/kg/día) o 1 mg/kg/día (100 UI). Se recomienda una duración del tratamiento de 10 días e iniciar lo antes posible el tratamiento con un anticoagulante oral.

Dalteparina:^{4,9,14}

Se requiere una dosis de 200 UI/kg/día o 100 UI/kg/12 horas por vía subcutánea siendo la dosis máxima diaria de 18000 UI. Hay que iniciar el tratamiento conjuntamente con antagonistas de la vitamina K y mantener la dalteparina al menos 5 días mientras el otro fármaco llega al rango terapéutico.

Bemiparina:^{4,10,14}

Se administrarán 115 UI/kg/día por vía subcutánea durante 5-9 días, según la situación del paciente. Según esto la dosis empleada será la siguiente: en pacientes de menos de 50 kg 5000 UI cada 24 horas, entre 50-70 kg: 7500 UI cada 24 horas y en aquellos que pesen más de 70 kg 10000 UI al día, y así sucesivamente.

Se recomienda iniciar tratamiento con un anticoagulante oral entre 3 y 5 días después de iniciar el tratamiento con bemiparina.

Nadroparina:^{4,12,14}

La dosis recomendada será de 85,5 UI cada 12 horas, siendo habitual la duración de 10 días. Ajustados por peso los valores serían los siguientes: en pacientes de menos de 50 kg 3800 UI cada 12 horas (0.4 mL), entre 50-59 kg 4750 UI/12 horas (0.5 mL), entre 60-69 5700 UI/12 horas (0.6 mL), entre 70-79 6650 UI/12h (0.7 mL) y para aquellos que pesen más de 80 kg la dosis inyectable será de 7600 UI (0.8 mL) también dos veces al día. Se

Tinzaparina:^{4,13,14}

La posología será de 175 UI por cada kg de peso del individuo cada 24 horas por vía subcutánea. El tratamiento se prolongará al menos durante 6 días y hasta que se consiga un tratamiento anticoagulante adecuado.

- **Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q**

Enoxaparina:^{4,5,14}

Se indica una posología de 1mg/kg (100 UI/kg) cada 12 horas durante al menos dos días hasta que el paciente se estabilice clínicamente (máximo 8 días). Además se debería añadir al tratamiento ácido acetilsalicílico por vía oral administrada una vez al día.

Dalteparina:^{4,9,14}

La dosis sería de 120 UI/kg/12 horas vía subcutánea con una dosis máxima de 10000 UI cada 12 horas. Se sugiere una duración de entre 6 y 8 días y al igual que en el caso de la enoxaparina para esta indicación, se recomienda la utilización al mismo tiempo de ácido acetilsalicílico.

Nadroparina:^{4,12,14}

Se administra dos veces al día (cada 12 horas). La dosis inicial será un bolo de 86 UI/kg por vía intravenosa después seguido por dosis de 86 UI/kg por vía subcutánea. O lo que es lo mismo, se le administrará un bolo de 0.1 mL/kg intravenoso seguido de 0.1 mL/kg cada 12 horas por vía subcutánea, siendo el máximo posible de 1 mL cada 12 horas.

El tratamiento se mantendrá aproximadamente 6 días y se acompañará también de ácido acetilsalicílico.

- **Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en hemodiálisis**

Enoxaparina:^{4,5,14}

En general, en pacientes que reciben sesiones de hemodiálisis de forma repetida la dosis a utilizar de enoxaparina será de 0.6 a 1 mg/kg (lo que se corresponde con 60-100 UI/kg) al inicio de cada sesión, administrada por la vía arterial del circuito.

Dalteparina:^{4,9,14}

Como se explica en el apartado de indicaciones, la dalteparina se usa como prevención durante la hemodiálisis y hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal crónica.

- Si la duración de la sesión es menor a 4 horas se administra un bolo intravenoso de 5000 UI.
- Si es mayor de 4 horas se indica un bolo intravenoso de 30-40 UI/kg de peso seguido posteriormente de 10-15 UI/kg de peso cada hora.

Bemiparina:^{4,14,15}

En pacientes que tengan un peso inferior a 60 kg se administrará una dosis de 2500 UI en cada sesión por medio del circuito. En pacientes que superen los 60 kg de peso la dosis será de 3500 UI.

Nadroparina:^{4,12,14}

Se administra una dosis única al comienzo de cada sesión por medio de la línea arterial del circuito y se ajusta según el peso. En pacientes de menos de 50 kg de peso la dosis será de 2850 UI (0.3 mL), entre 50 y 69 kg la dosis será de 3800 UI (0.4mL) y en más de 70 será de 5700 UI (0.6 mL).

Tinzaparina:^{4,13,14}

Se administrará antes de comenzar cada sesión por medio del circuito de hemodiálisis con una dosis de 4500 UI. Si esa cantidad fuera insuficiente, en las siguientes sesiones se aumentará la misma de 500 en 500 UI.

- **Tratamiento IAM con elevación del segmento ST**^{4,5,14}

Como ya se ha comentado anteriormente, esta es una indicación aprobada exclusivamente para enoxaparina. Se recomienda la administración de un bolo de 30 mg por vía intravenosa seguida por una dosis de 1mg/kg/12 horas por vía subcutánea hasta un máximo de 8 días (o el alta del hospital si es previa a esos 8 días).

- **Prevención secundaria de ETEV en pacientes oncológicos con TVP y/o TEP**^{4,9,14}

Esta indicación es única de dalteparina. Durante el primer mes de tratamiento, la dosis administrada debe ser de 200 UI/kg de peso subcutánea cada 24 horas siendo la dosis máxima diaria permitida de 18000 UI.

Entre el segundo y el sexto mes la posología será de 150 UI/kg cada 24 horas. En el caso de que el paciente sufra una trombocitopenia debido a la quimioterapia administrada por su enfermedad de base, será necesario ajustar la dosis.

- **Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con (TVP) y factores de riesgo transitorios**^{4,10,14}

Bemiparina es la única HBPM que tiene esta indicación aprobada. Se recomienda una pauta de 3500 UI cada 24 horas hasta un máximo de tres meses de duración.

- **Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático y prevención de recurrencias en pacientes con cáncer activo**^{4,13,14}

Esto solo está aprobado en el uso de tinzaparina. La dosis será de 175 UI por cada kg de peso cada 24 horas durante una pauta recomendada de 6 meses.

En la Tabla 2 se encuentra la comparación de la posología de las distintas HBPM según cada indicación.

		ENOXAPARINA	DALTEPARINA	BEMIPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
Profilaxis ETEV paciente quirúrgico	Moderado riesgo	20 mg (2000 UI) / 24h SC (1ª 2h antes IQ)	2500 UI/24h SC (1ª 2-4h antes IQ)	2500 UI/24h SC (1ª 2h antes IQ o 6h después)	2850 UI/24h SC (1ª 2-4h antes IQ)	3500 UI/24h SC (1ª 2h antes IQ)
	Elevado riesgo	40 mg (4000 UI) / 24h SC (1ª 12h antes IQ)	2500 UI (1ª 2-4h antes IQ, 2ª 12h después IQ) Luego 5000 UI/24h, SC	3500 UI/24h SC (1ª 2h antes IQ o 6h después)	Si <70kg: 2850UI/24h hasta 3 ^{er} día, luego 3800 UI/24h SC Si >70kg: 3800UI/24h hasta 3 ^{er} día, luego 5700 UI/24h SC (1ª 12h antes IQ, 2ª 12h después)	Si 60-90kg: 4500 UI/24h SC. Si <60 o >90kg: 50 UI/kg/24h SC (1ª 12h antes IQ)
Profilaxis ETEV paciente no quirúrgico	Moderado riesgo	20 mg (2000 UI) / 24h SC	2500 UI/24 h SC	2500 UI/24h SC	3800 UI/24h SC	3500 UI/24h SC
	Elevado riesgo	40 mg (4000 UI) / 24h SC	5000 UI/24 h SC	3500 UI/24h SC	Si <70kg: 3800 UI/24h SC Si >70kg: 5700 UI/24h SC	4500 UI/24h SC
Tratamiento TVP		1,5 mg/kg/24h (150 UI/kg/24h) o 1 mg/kg/24h (100 UI/kg/24h).	200 UI/kg/24h o 100 UI/kg/12h SC (máx 18000 UI/día)	115 UI/kg/24h SC	85,5 UI/kg/12h SC Si <50kg: 3800 UI/12h Si 50-59kg: 4750 UI/12h Si 60-69kg: 5700 UI/12h Si 70-79kg: 6650 UI/12h Si >80kg: 7600 UI/12h	175 UI/kg/24h SC
Prevención circulación extracorpórea		0.6 a 1 mg/kg (60-100 UI/kg) al inicio sesión, vía arterial circuito	Si <4h: bolo 5000 UI IV Si >4h: bolo 30-40 UI/kg IV, luego 10-15 UI/kg cada hora	Si <60kg: 2500UI Si >60kg: 3500 UI Por el circuito	Si <50kg: 2850 UI/24h Si 50-69kg: 3800 UI/24h Si >70kg: 5700 UI/24h Al inicio, por el circuito	4500 UI al inicio sesión, por el circuito Si insuficiente aumentar de 500 en 500 UI.
Tratamiento angina inestable e infarto miocardio sin onda Q		1mg/kg (100 UI/kg) /12 h SC (máx 8 días)	120 UI/kg/12h SC (dosis máxima: 10000 UI/12h)		Bolo 86 UI/kg IV, luego 86 UI/kg/12h SC	
Tratamiento IAM con elevación ST		Bolo de 30 mg IV + 1mg/kg /12 horas SC (máx 8 días)				
Prevención secundaria de ETEV en pacientes oncológicos con TVP y/o TEP			1 ^{er} mes: 200 UI/kg/24h SC (máx 18000 UI/día) Mes 2-6: 150 UI/kg/24h SC			
Prevención 2ª recurrencia de TEV en pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios				3500 UI/24h SC		
Tratamiento prolongado TEV y prevención de recurrencias en pacientes con cáncer activo						175 UI/kg/24h SC

Tabla 2. Posología según indicación de las diferentes HBPM

3.4. COMPARATIVA ENTRE LAS DIFERENTES HBPM

Como ya se ha comentado al comienzo de esta revisión, en los últimos años se ha extendido el uso de las heparinas de bajo peso molecular en lugar de las no fraccionadas por la gran cantidad de ventajas que introducen. Se han realizado numerosos estudios comparando ambos grupos y apoyan esa idea ya que de las conclusiones se puede extrapolar que las HBPM son al menos tan seguras y eficaces como las HNF, y en ocasiones superiores.⁷

Sobre las HBPM individualmente, la más estudiada (y por lo tanto de la que más información se dispone) es la enoxaparina.⁷ Sin embargo, no hay gran cantidad de estudios que comparen entre sí los diferentes tipos de HBPM y en este apartado se van a analizar algunos de los disponibles, ordenados según las heparinas comparadas y su orden cronológico.

Enoxaparina vs tinzaparina

- Un ensayo de 1999¹⁷ comparaba la administración subcutánea de 40 mg de enoxaparina una vez al día con la de tinzaparina 4500 UI anti-Xa también diaria para la prevención de TVP en pacientes intervenidos de prótesis total de cadera, con el objetivo de comprobar que tinzaparina no era menos efectiva que enoxaparina. La primera dosis se administró en ambos casos 12 horas antes de la operación. La incidencia total de TVP fue del 20.1% en el grupo de enoxaparina frente al 21.7% de tinzaparina con una reducción del riesgo absoluto (RAR) del 1.6% en favor de enoxaparina. La incidencia de TVP proximal fue de 10.5% con enoxaparina y del 9.5% con tinzaparina por lo que la RAR fue de un 1% a favor de tinzaparina. No hubo episodios de hemorragias severas.

Se concluyó que tinzaparina era equivalente a enoxaparina en seguridad y eficacia según las características de este estudio.

- En el 2005 se realizó un ensayo aleatorizado denominado EVET¹⁸, con el objetivo de analizar la actuación de enoxaparina (100 UI/kg dos veces al día) frente a tinzaparina (175 UI/kg dos veces al día) en episodios de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. A los 6 meses el porcentaje de pacientes que habían sufrido infarto de miocardio, episodios de angina recurrente o habían muerto fue del 25.5% entre los pacientes que recibieron enoxaparina frente al 44% de los de tinzaparina. La necesidad de revascularización también fue menor en los casos de enoxaparina (23.2%) que en los de tinzaparina (37.2%).

Según los resultados, en estos individuos enoxaparina reduce de forma significativa la tasa de recurrencia de eventos isquémicos y la necesidad de procedimientos terapéuticos (al menos en los primeros 6 meses) con respecto a tinzaparina.

Enoxaparina vs dalteparina

- En el 2003 se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo¹⁹ para valorar el intercambio de enoxaparina por dalteparina como trombopprofilaxis en pacientes intervenidos de una prótesis total de rodilla. El objetivo era realizar un estudio económico de coste-efectividad. Se produjeron episodios de TVP y TEP en un 3.4% de los pacientes en tratamiento con enoxaparina y un 4% en el de dalteparina; con un porcentaje de hemorragias del 3.4% en enoxaparina y del 0% en dalteparina.

Se determinó, por tanto, que enoxaparina y dalteparina parecían ser equivalentes en efectividad y perfil de seguridad en pacientes operados de una prótesis total de rodilla.

- Chiou-Tan et al.,²⁰ en el año 2003 realizaron un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado para examinar la prevención de TEV en pacientes con lesión de la médula espinal aguda. Un grupo recibió enoxaparina de 30 mg una vez al día y el otro 5000 UI de dalteparina también cada 24 horas. Se produjeron un 6% de TVP en el grupo que estaba siendo tratado con enoxaparina y un 4% en el de dalteparina con un porcentaje de hemorragias del 2% con enoxaparina y del 4% con dalteparina.

Hubo entre ambas, según esas cifras, un número similar de eventos de TEV y de efectos adversos por lo que parece ser que pueden ser utilizadas indistintamente en este tipo de individuos.

- En el estudio retrospectivo de cohortes denominado DETECT²¹, del año 2007, se compara la administración de enoxaparina 30 mg cada 12 horas con dalteparina 5000 UI diaria para la prevención de TEV en casos de lesión medular espinal aguda y traumatismos severos que fueran a requerir cirugía ortopédica. El porcentaje de TVP proximal sintomática o TEP fue del 1.6% en los pacientes tratados con enoxaparina y del 9,7% en aquellos con dalteparina, con una RAR del

8.1% en favor de enoxaparina, sin que hubiera diferencias significativas en hemorragias severas o mortalidad.

Se concluyó que el uso de dalteparina a esas dosis en este tipo de pacientes de alto riesgo puede ser inferior en resultados a la administración de enoxaparina requiriéndose un ensayo clínico posterior para comprobar realmente la hipótesis, siendo hasta entonces de elección enoxaparina en este tipo de situaciones.

- En un metaanálisis de regresión de 2011²², examinaron ensayos aleatorizados entre enero de 1980 y noviembre de 2009 comparando indirectamente la trombopprofilaxis entre enoxaparina y dalteparina en pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera. En todos los ensayos analizados el grupo control utilizado fue común (placebo). Estos pacientes sufrieron una reducción del 50% de incidencia de TEV comparándolos con sus respectivos grupos placebo y sin que hubiera un incremento significativo de hemorragias, trombocitopenia inducida por heparina ni muerte.

La comparación indirecta no encontró diferencias significativas entre ambas HBPM lo que sugiere una eficacia y seguridad comparable entre ambas.

- El siguiente es un metaanálisis del 2012 similar al anterior²³, con el objetivo de comparar indirectamente el tratamiento con dalteparina o enoxaparina en pacientes con un elevado riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos, en este caso se analizaron pacientes intervenidos de cirugía abdominal o ingresados con procesos médicos agudos. El tiempo observado fue de enero de 1980 a noviembre de 2010 y ambos grupos estaban comparados con grupos control comunes (heparinas no fraccionadas en el caso de cirugía abdominal y placebo en el de las enfermedades médicas).

Enoxaparina y dalteparina mostraron una eficacia similar a las HNF al evitar eventos tromboembólicos en pacientes de cirugía abdominal y en los enfermos médicos se produjo una reducción del 52% de TEV utilizando dalteparina o enoxaparina frente a placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos ni complicaciones (hemorragias, trombocitopenia ni muerte) en ninguno de los grupos estudiados.

Se concluyó que en estos pacientes la seguridad y eficacia de dalteparina y enoxaparina son comparables.

- Un estudio retrospectivo del año 2014²⁴, comparaba el uso de dalteparina frente a enoxaparina para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes

politraumatizados. Los porcentajes de TVP, TEP y TEV fueron de 3.2, 1.8 y 5.1% respectivamente para enoxaparina y del 3.3, 1.2 y 4.5% para dalteparina sin que hubiera diferencias significativas. Tampoco las había en incidencia de hemorragias graves ni trombocitopenia inducida por heparina.

Como conclusión, se dijo que dalteparina era equivalente a enoxaparina en términos de prevención de eventos tromboembólicos en pacientes politraumatizados sin que significara un aumento en el número de complicaciones.

Enoxaparina vs bemiparina

- En un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego en 2003²⁵, se compararon la eficacia y seguridad de bemiparina con enoxaparina para la prevención de ETEV en pacientes con una artroplastia total de rodilla primaria. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes en dos grupos: unos recibieron 3500UI de bemiparina iniciándola 6 horas después de la cirugía y otros 40 mg de enoxaparina, comenzando 12 horas antes de la intervención. La incidencia de TEV fue del 32.1% para el grupo en tratamiento con bemiparina y del 36.9% para el de enoxaparina con un RAR del 4.8% en favor de bemiparina. La incidencia de TVP proximal fue del 1.8% en el conjunto de bemiparina y del 4.2% para enoxaparina. No hubo diferencias en casos de hemorragias severas.

Según los resultados, en pacientes intervenidos de artroplastia de rodilla la administración de bemiparina iniciada postoperatoriamente es igual de efectiva para la prevención de TEV que la enoxaparina iniciada preoperatoriamente.

- En un ensayo clínico de 2015, prospectivo, con una asignación de grupos según un método secuencial²⁶ se valoraba el uso de bemiparina frente a enoxaparina como tromboprolifaxis tras partos vaginales o cesáreas. Las pacientes seleccionadas tenían factores de riesgo para la aparición de TEV y fueron distribuidas en 3 grupos: tratamiento con 3500 UI diarias de bemiparina, 4000 UI diarias de enoxaparina o no intervención (grupo control). La primera dosis de fármaco se administró 6 horas tras el parto vaginal o cesárea y 8 horas después del parto en aquellos casos en los que se utilizó anestesia epidural. Sufrieron TEV un 0.042% de las pacientes tratadas con bemiparina, un 0.085% en el grupo de enoxaparina y un 0.384% en el grupo control. Según el análisis de regresión las mujeres en profilaxis con bemiparina o enoxaparina tenían menos riesgo de desarrollar TEV que el grupo control. Como efectos adversos, en el

grupo de enoxaparina se produjeron dehiscencias de las heridas y hematomas; en el de bemiparina no se dieron estos efectos.

Se concluyó que bemiparina era efectiva de forma significativa como profilaxis del TEV en el posparto y que aparecían complicaciones de las heridas en el caso de uso de enoxaparina (pero no de bemiparina).

Dalteparina vs tinzaparina

- En un ensayo aleatorizado del 2005²⁷, se comparó el uso de tinzaparina 75 UI por kg de peso al día frente a 200UI por kg al día de dalteparina, para el tratamiento ambulatorio de TVP y TEP. Dichos eventos ocurrieron en un 4.4% de los pacientes con dalteparina y un 5.9% con tinzaparina, incluyendo 9 y 10 casos de recurrencias respectivamente, y 2-5 de hemorragias graves.

Como conclusión, ambas HBPM fueron seguras y efectivas para el tratamiento de TVP y TEP en estos enfermos y no se encontraron grandes diferencias clínicas entre ambas.

Estos estudios resultan insuficientes para poder extrapolar de ellos decisiones en cuanto al tratamiento con este tipo de fármacos pues además de ser escasos, muchos de ellos presentan limitaciones dentro de sí mismos. Incluyen un número muy limitado de individuos y unas características del estudio muy concretas lo que no permite obtener resultados estadísticamente significativos y extrapolables al resto de la población y algunos ni siquiera son comparaciones directas entre los fármacos.

Los resultados tampoco son unánimes pues aunque muchos de ellos apuntan en favor de que en las condiciones de los estudios las HBPM pueden ser equivalentes, no todas las conclusiones coinciden con esto.

3.5. EFECTOS ADVERSOS

Uno de los efectos adversos más graves y frecuentes de las HBPM son las hemorragias. El riesgo de sangrados está relacionado con la dosis utilizada (a mayor dosis, más probabilidad), las características del paciente y sus comorbilidades asociadas o uso de otros fármacos con riesgo hemorrágico.^{4,28}

La utilización de HBPM se asocia a un menor riesgo de hemorragias que si se emplean HNF, siendo descrita una tasa de hemorragias graves para HBPM de entre un 0.5 y un 6.5%, sin que se aprecien diferencias en la frecuencia entre las diferentes HBPM.¹⁴ Las hemorragias más frecuentes suelen ser las gastrointestinales, seguidas de musculares, retroperitoneales y cerebrales, por ese orden.²⁸

En los casos graves puede ser necesaria la administración de sulfato de protamina para controlar las complicaciones hemorrágicas, la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada se neutraliza completamente pero en el caso de la actividad del factor anti-Xa, esta solo se neutraliza parcialmente.^{5,9,10,12,13}

Otra complicación que puede aparecer y es igualmente grave es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), es una complicación inmunológica grave que puede aparecer en 1-5% de las personas en tratamiento con HNF y un 1% de las tratadas con HBPM.¹⁴ Suele aparecer entre los 5 y 21 días tras el inicio de la utilización del fármaco y no hay evidencia suficiente para comparar la frecuencia de TIH entre las diferentes HBPM.²⁹

Se recomienda llevar a cabo un recuento de plaquetas en el día de inicio del tratamiento con heparina y luego de forma regular hasta la finalización del mismo. Se debe sospechar cuando el número de plaquetas baja un 50% o el paciente sufra nuevos episodios de trombosis. Si la sospecha es alta, se debe retirar la heparina del tratamiento.³⁰

Otro efecto secundario sería la aparición de hiperkaliemia aunque es poco probable que sea sintomática, la probabilidad de sufrirla aumenta cuando lo hace la duración del tratamiento.⁴ Se recomienda monitorizar los niveles de electrolitos séricos en pacientes que estén en riesgo como son los que padezcan insuficiencia renal, diabetes, tengan el potasio plasmático elevado o hayan sufrido una acidosis metabólica previamente.³⁰

Estos pacientes pueden sufrir también osteoporosis, aunque es menos frecuente que ocurra con HBPM y más con HNF.²⁹

3.6. SITUACIONES ESPECIALES

- **Insuficiencia renal**

Las heparinas de bajo peso molecular se eliminan fundamentalmente por vía renal. En estos pacientes hay que tener en cuenta el aclaramiento de creatinina (CICr) ya

que existe una relación inversa entre dicho aclaramiento y los niveles de actividad anti-Xa (recordemos que para medir la actividad de las HBPM se usan las UI anti-Xa).³¹ Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal existe un mayor riesgo de acumulación de estos fármacos y, como consecuencia, puede haber una elevación del riesgo de hemorragias y sangrados.⁴

Hay datos que sugieren que en individuos con una insuficiencia renal moderada hay un incremento del riesgo de sangrado; un ejemplo es un estudio retrospectivo que compara el porcentaje de casos de hemorragia severa entre pacientes con función renal normal y otros con deterioro moderado, resultando de un 5,7% en el primer caso frente a un 22% del segundo, con una odds ratio de 4,7 (95 % CI, 1.7–13; p = 0.002)³². No obstante, según la mayoría de los estudios farmacodinámicos y datos disponibles, no hay evidencia de que en pacientes con ClCr de entre 30 y 90 mL/min se produzca una acumulación de estos fármacos y por lo tanto no se realiza ajuste de dosis al utilizar las HBPM en estos casos.³³ La recomendación en casos de insuficiencia renal leve y moderada es de llevar a cabo una cuidadosa monitorización clínica según las fichas técnicas de las 5 HBPM.

En individuos con un ClCr menor de 30 mL/min (insuficiencia renal grave) hay estudios que apoyan un incremento significativo del porcentaje de hemorragias severas frente a pacientes con un ClCr > 30 mL/min. Un ejemplo es un metaanálisis que incluye datos de 18 estudios sobre HBPM, con un 5% de hemorragias graves en caso de insuficiencia renal grave frente a un 2.4% de pacientes con un aclaramiento mayor (odds ratio 2.25 [95 % CI, 1.19–4.27]; p = 0.013).³⁴

En el caso de enoxaparina, se recomienda un ajuste de dosis profiláctica y terapéutica en estos pacientes para reducir el riesgo de sangrado. En situaciones de ClCr < 30 mL/min la dosis recomendada será de 1 mg/kg cada 24 horas por vía subcutánea para las indicaciones de tratamiento de TVP, angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q así como IAMEST. En la profilaxis de la ETEV la posología será de 20 mg cada 24 horas.^{5,14,33}

En los cinco casos se comenta en las fichas técnicas el considerar monitorizar la medida de los niveles anti-Xa según el criterio médico.

En el resto de las HBPM los datos sugieren que en valores de ClCr < 30 mL/min no hay recomendaciones para el ajuste de dosis.^{33,34} No obstante, en el caso de nadroparina y bemiparina hay ajustes de dosis recogidos en sus respectivas fichas técnicas. En pacientes en tratamiento con nadroparina se sugiere reducir la dosis entre

un 25 y un 33%^{12,14} y en el de bemiparina se recomienda ajustar la dosis al 75% para el tratamiento de la TVP¹⁰.

En la utilización de dalteparina es suficiente con la monitorización de anti-Xa⁹ y sobre la tinzaparina, no es recomendable utilizarla en pacientes con $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ por la falta de datos al respecto, si es necesario utilizarla se podrá hacer vigilando también los niveles de anti-Xa.¹³

En general, los pacientes con $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ son frecuentemente excluidos de los estudios o ensayos clínicos por lo que no se dispone de grandes estudios aleatorizados ni de mucha información con respecto a la mayoría de las HBPM salvo la enoxaparina (que es la más estudiada).

En los casos en los que no pueda utilizarse o no se recomiende el uso de HBPM en este tipo de pacientes pueden emplearse las heparinas no fraccionadas, ya que no requieren ajuste de dosis en estos casos.³³

- **Obesidad**

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismos venosos que los que no lo son. Hay controversia en cuanto a la dosis que sería apropiada para este tipo de individuos ya que aunque la biodisponibilidad tras la administración subcutánea de una HBPM es prácticamente del 100%, estas se concentran predominantemente en plasma con poca distribución al tejido adiposo.³³

Diversos autores plantean que si se tiene en cuenta el peso corporal total para calcular la posología es probable que se esté produciendo una sobredosificación de estos pacientes debido a que tienen un mayor porcentaje de grasa por kilogramo de peso o simplemente una menor proporción de masa magra. Otros señalan que pueden estar infradosificados porque si se utilizan las dosis estándar reciben menos cantidad de fármaco por kilo de peso (y el porcentaje de episodios de tromboembolismo es mayor en personas obesas aunque estén en tratamiento).^{33,35}

Faltan datos que puedan apoyar una actitud clara y justificable en este tipo de pacientes y en las fichas técnicas de estos fármacos solo mencionan a los pacientes obesos en las de enoxaparina y dalteparina, indicando la falta de consenso en el ajuste de dosis y recomendando la monitorización tanto clínica como del factor anti-Xa.

Algunas revisiones proponen criterios en estos casos. Unas proponen que aunque la dosis de enoxaparina, dalteparina, bemiparina y tinzaparina no suelen variar según el peso corporal de los pacientes, un aumento de dosis siguiendo esta relación podría ser beneficioso.³³ Hay autores que proponen dosificar en función del peso corporal total hasta un peso de 190 kg en el caso de esas 4 HBPM.³⁵⁻³⁷ Aconsejan además controlar a estas personas según los niveles de anti-Xa cuando el peso sea superior a 160 kg aunque en contraposición hay autores que proponen no utilizar las HBPM cuando el peso del paciente sea mayor de 150 kg o tengan un IMC (índice de masa corporal) mayor de 50 kg/m².³⁶

Otras revisiones comentan que la información disponible sugiere que no sería necesario calcular las dosis en función del peso en individuos con pesos inferiores a 144 kg en el caso de enoxaparina, 190 kg en el de dalteparina y 165 kg con el uso de tinzaparina.⁴

- **Edad avanzada**

En pacientes de edad avanzada, no se recomienda un ajuste de dosis a menos que la función renal esté deteriorada (ya comentado en el apartado de insuficiencia renal). Sí es necesaria una monitorización más estrecha para una rápida detección de las posibles complicaciones.^{4,33}

- **Población pediátrica**

No se recomienda la utilización de heparinas de bajo peso molecular en este grupo de población ya que no se disponen de datos sobre eficacia y seguridad.^{5,9,10,12,13}

- **Embarazo**

En el caso de enoxaparina, los estudios sobre animales no han señalado evidencia de terotogenicidad o toxicidad para el feto. No hay evidencias de que en humanos atraviese la placenta en el segundo trimestre del embarazo aunque no se dispone de información sobre el primero ni el tercero. Por eso se sugiere su utilización si hay una clara indicación para ellos. Se desconoce a su vez si se produce excreción de

enoxaparina a la leche humana por lo que se recomienda evitar la lactancia a aquellas pacientes que se traten con ella.⁵

Con respecto a la bemiparina, se aconseja precaución en su uso durante el embarazo ya que, aunque los estudios en animales no hablan de teratogenicidad, los datos en humanos son escasos y se desconoce si hay paso de la barrera placentaria. Se recomienda también evitar la lactancia por falta de información en ese periodo.¹⁰

No se recomienda el uso de nadroparina en el embarazo salvo que el beneficio supere con claridad a los posibles riesgos ya que no se disponen de datos sobre el paso a través de la placenta (en animales no hay evidencia de efectos teratogénicos o tóxicos). Tampoco se aconseja la lactancia por la misma causa que en los casos anteriores.¹²

La dalteparina es una HBPM que no atraviesa la placenta y hay información recogida en más de 1000 pacientes que no muestra evidencia de producción de malformaciones o toxicidad. Por todo esto se puede decir que es posible utilizarla durante el embarazo. Se ha señalado un menor riesgo de osteoporosis y fractura osteoporótica utilizando dalteparina en lugar de una heparina no fraccionada.^{9,33} Dalteparina pasa en pequeñas cantidades a la leche materna por lo que no se puede descartar un riesgo para el lactante; a la hora de decidir mantener o suspender la lactancia hay que valorar el beneficio para el niño de la lactancia materna frente al de la madre al recibir tratamiento.⁹

Con respecto a la tinzaparina, la información disponible indica que no atraviesa la placenta y no hay evidencia de toxicidad ni teratogénesis ni en humanos ni en animales por lo que puede ser utilizada si hay indicación clínica para ello¹³. Según algunos datos, podría ser que existiera una disminución no estadísticamente significativa de los niveles del factor anti-Xa conforme avanza la gestación por lo que se recomienda monitorizarlo³³. Se desconoce si se excreta a leche materna y se debe decidir el inicio de la lactancia valorando su beneficio para el lactante frente al beneficio de la madre al llevar tratamiento (igual que sucedía con dalteparina).¹³

En las pacientes en las que se utilicen, el tratamiento deberá ser interrumpido si se realiza anestesia epidural. Las dosis se extrapolan de la población normal y no se conoce el efecto que puede tener el aumento del peso materno en la dosificación, aunque algunos autores recomiendan monitorización de los niveles anti-Xa para mantenerlos en rango.³³

3.6. FÁRMACOS BIOSIMILARES

Los fármacos biosimilares son productos de origen biotecnológico semejantes a algún fármaco innovador que pueden ser comercializados una vez que expire la patente del producto original. Para ello deben demostrar su similitud a nivel farmacocinético y farmacológico pero también se debe valorar su equivalencia terapéutica en las indicaciones para las que está aprobado el fármaco inicial, de forma que puedan intercambiarse terapéuticamente.^{6,8}

Recientemente, han sido autorizados para su comercialización en Europa dos fármacos biosimilares de enoxaparina, denominados Inhixa³⁸ y Thorinane³⁹, aprobados para las mismas indicaciones que el fármaco original.

Esto podría suponer ir un paso más allá en el mundo de las heparinas de bajo peso molecular pues pone a nuestra disposición otros dos fármacos pertenecientes a este grupo pero, aunque teóricamente pueden intercambiarse con su fármaco original, no se dispone de estudios comparándolos con él, ni mucho menos con el resto de HBPM. Además, se abre la puerta a que en un futuro puedan aparecer otros fármacos biosimilares de estos fármacos lo que complicaría aún más su utilización.

4. CONCLUSIONES

Es cierto que el uso de las heparinas de bajo peso molecular aporta una serie de ventajas frente a la utilización de las heparinas no fraccionadas, como por ejemplo en cuanto a su eficacia y seguridad. No obstante, es más complejo determinar si todos los fármacos pertenecientes al primer grupo pueden ser intercambiables entre sí.

Las cinco diferentes heparinas de bajo peso molecular se obtienen de las no fraccionadas mediante diferentes técnicas y como los procesos son diferentes entre sí, es comprensible que las características, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, también lo sean. Es destacable la diferencia en la actividad del factor anti-Xa y en la relación entre anti-Xa y anti-IIa ya que esto es lo que principalmente determina el efecto de la molécula.

Por otra parte, aunque en su mayoría las indicaciones para las que estos fármacos están aprobados en España son las mismas (especialmente importante es su uso en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa y su tratamiento) no todas coinciden, y algunas de ellas son exclusivas de ciertas HBPM.

Con respecto a la posología, se ha podido comprobar a lo largo de esta revisión que las dosis empleadas de cada tipo de heparina son diferentes según la que se esté empleando (no coinciden, por ejemplo, las de enoxaparina con las de cualquiera de las otras y así sucede con todas); también varían las dosis de una misma HBPM según la indicación para la que se esté utilizando en cada momento: aunque estemos usando la misma, la dosis no es igual si se emplea para la profilaxis del tromboembolismo venoso o para un paciente que esté recibiendo sesiones de hemodiálisis.

Ya se ha comentado, que existen una serie de situaciones particulares en las que el uso de las HBPM podría necesitar algún ajuste como en enfermos con insuficiencia renal, pacientes obesos o ancianos, entre otras. En muchos de los casos falta información a este respecto pues precisamente estos son los grupos de población que normalmente son excluidos de los estudios y ensayos clínicos por sus características. Con lo que se conoce se puede ver que no con los cinco fármacos se tendrían que realizar los mismos ajustes; un ejemplo claro sería la insuficiencia renal ya que algunos precisan un ajuste de dosis (enoxaparina, nadroparina y bemiparina) y otras solo monitorización (dalteparina y tinzaparina).

Sobre los efectos adversos, faltan a su vez datos que comparen los que ocurren en las distintas moléculas aunque a priori parece que no hay gran diferencia en cuanto al número de ellos.

Es representativo que apenas existan comparaciones directas entre las heparinas de bajo peso molecular (a pesar de si haberlos entre ellas y las heparinas no fraccionadas u otros fármacos con efecto anticoagulante); además estos estudios difieren en cuanto a características, tipo de estudio realizado o tamaño de la muestra (e incluso algunos de ellos se basan en comparaciones no directas) y los resultados son dispares: afirmando algunos que no hay diferencias significativas entre la utilización de un tipo de HBPM frente a otro en los usos concretos estudiados mientras que otros sugieren que no se pueden usar de forma equivalente.

Por todo ello, se puede concluir que la información disponible indica que las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son equivalentes ni intercambiables entre sí por todas las diferencias descritas que hay entre ellas. Serían necesarios futuros estudios que las comparen entre ellas para poder concluir que realmente no lo son. Mientras tanto, se deben respetar las recomendaciones de empleo de cada uno de los fármacos por separado.

El previsible comienzo del uso de fármacos biosimilares en un futuro cercano (ya se ha visto la aprobación de comercialización de dos de ellos en Europa) hace más incierto aún el ámbito de las HBPM, ya que además de faltar información actualmente sobre los productos originales, se necesitarían datos sobre la equivalencia en la práctica de estos biosimilares.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: Past, Present, and Future. Pharmaceuticals (Basel) [Internet]. 2016 [acceso 23 de febrero de 2017]; 9(3):38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384570>
2. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost [Internet]. 2008 [acceso 23 de febrero de 2017]; 99(5):807-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449410>
3. Flórez J, Sedano MC. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Flórez J, director. Farmacología humana. 3ª ed. Barcelona: Masson; 1998. p. 787-844.
4. Boletín Infac (Información Farmacoterapéutica de la Comarca) País Vasco. Heparinas de Bajo Peso Molecular en Atención Primaria [Internet]. 2012 [acceso 25 de enero de 2017]; 20(9). Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/2012.html
5. Clexane®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) [acceso 11 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62472/FichaTecnica_62472.html
6. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Posicionamiento de la SETH sobre la equivalencia y capacidad de elección entre las diversas HBPM [Internet]. 2015 [acceso 26 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.seth.es/index.php/guias-clinicas/guias-clinicas-nacionales.html>
7. McCart GM, Kayser SR. Therapeutic equivalency of low-molecular-weight heparins. Ann Pharmacother [Internet]. 2002 [acceso 25 de enero de 2017]; 36(6):1042-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022908>
8. Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: implications for prescribing practice and therapeutic interchange. P T [Internet]. 2010 [acceso 25 de enero de 2017]; 35(2):95-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20221326>
9. Fragmin®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) [acceso 11 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62155/FichaTecnica_62155.html
10. Hibor®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Agencia española del medicamento y productos

- sanitarios (AEMPS) [acceso 11 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/64166/FichaTecnica_64166.html
11. Fernández Pavón A. Farmacología de Bemiparina. Emergencias [Internet]. 2004 [acceso 11 de febrero de 2017]; 16(1):S2-S4. Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/descargar/farmacologia-de-bemiparina>
 12. Fraxiparina®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) [acceso 11 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/58496/FichaTecnica_58496.html
 13. Innohep®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) [acceso 11 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/77153/FichaTecnica_77153.html
 14. Agustí A, Alemany C, Lalueza P, Bosch M. Heparinas de bajo peso molecular. Boletín de Información Terapéutica de la Generalitat de Catalunya [Internet]. 2009 [acceso 25 de enero de 2017]; 21(8):43-48. Disponible en: http://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2310/BIT_2009_21_08_cas.pdf?sequence=2
 15. Hepadren®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) [acceso 11 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68011/FichaTecnica_68011.html
 16. Fitzmaurice DA, Murray E. Thromboprophylaxis for adults in hospital. An intervention that would save many lives is still not being implemented. BMJ [Internet]. 2007 [acceso el 27 de febrero de 2017]; 334:1017-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1871787/>
 17. Planès A, Samama MM, Lensing AW, Büller HR, Barre J, Vochelle N, Beau B. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement--comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. Thromb Haemost [Internet]. 1999 [acceso el 8 de abril de 2017]; 81(1):22-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348714>
 18. Katsouras C1, Michalis LK, Papamichael N, Adamides K, Naka KK, Nikas D, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus tinzaparin (EVET) trial at 6 months. Am Heart J [Internet]. 2005 [acceso el 10 de abril de 2017]; 150(3):385-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169312>

19. Allen LR, Bonck MJ, Lofgren KL, Mayo KW, Mozaffari E. Low-molecular-weight heparin therapy for patients undergoing total knee replacement surgery: cost and outcomes. *Hosp Pharm* [Internet]. 2003 [acceso el 10 de abril de 2017]; 38:833-840. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=22003009854>
20. Chiou-Tan FY, Garza H, Chan KT, Parsons KC, Donovan WH, Robertson CS, et al. Comparison of dalteparin and enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2003 [acceso el 10 de abril de 2017]; 82(9):678-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960909>
21. Slavik RS, Chan E, Gorman SK, de Lemos J, Chittock D, Simons RK, et al. Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: 'DETECT' trial. *J Trauma* [Internet]. 2007 [acceso el 8 de abril de 2017]; 62(5):1075-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495705>
22. Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta regression analysis to indirectly compare dalteparin to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events following total hip replacement. *Thromb J* [Internet]. 2011 [acceso el 9 de abril de 2017]; 9(1):3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272316>
23. Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta-regression analysis to indirectly compare prophylaxis with dalteparin or enoxaparin in patients at high risk for venous thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2012 [acceso el 9 de abril de 2017]; 18(3):233-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387576>
24. Okoye OT, Gelbard R, Inaba K, Esparza M, Belzberg H, Talving P, et al. Dalteparin versus Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2014 [acceso el 9 de abril de 2017]; 40(2):183-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26815899>
25. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jiménez J, Planès A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2003 [acceso el 8 de abril de 2017]; 1(3):425-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871445>
26. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS, Al Tawil NG. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2015 [acceso el 9 de

- abril de 2017]; 15:72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884460>
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* [internet]. 2005 [acceso el 10 de abril de 2017]; 165(7):733-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824291>
 28. Vallano Ferraz A, Pedrós Cholvi C, Montané Esteva E, Bejarano Romero F, López Andrés A, Cereza García G, et al. Hemorragias en pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2002 [acceso el 10 de abril de 2017]; 202: 583-7. Disponible en: www.revclinesp.es/es/pdf/13037920/S300/
 29. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf* [Internet]. 2005 [acceso el 10 de abril de 2017]; 28(4):333-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15783242>
 30. Using low molecular weight heparin: incorporating advice from the All Wales Medicines Strategy Group. *WeMeRec Bulletin* [Internet]. 2011 [acceso el 10 de abril de 2017]: 1-4. Disponible en: <http://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/Heparin2011BulletinOnline.pdf>
 31. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 [acceso el 3 de marzo de 2017]; 41(1):165-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780745>
 32. DeCarolis DD, Thorson JG, Clairmont MA, Leuthner AM, Rector TS, Johnson GJ. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 [acceso el 2 de abril de 2017]; 172(22):1713-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128835>
 33. Manresa Ramon N, et al. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. *Farm Hosp* [Internet]. 2014 [acceso el 2 de abril de 2017]; 38(2):135-144. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000200010
 34. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 [acceso el 2 de abril de 2017]; 144(9):673-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670137>

35. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2010 [acceso el 4 de abril de 2017]; 8(12):1711-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21108553>
36. Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O. Recommendations for drug dosage in morbid obesity. *Med Clin* [Internet]. 2008 [acceso el 6 de abril de 2017]; 130(20):778-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579032>
37. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2009 [acceso el 6 de abril de 2017]; 43(6):1064-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458109>
38. European Medicines Agency (EMA). Inhixa. Resumen del EPAR para el público general [Internet]. 2016 [acceso el 12 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004264/WC500215212.pdf
39. European Medicines Agency (EMA). Thorinane. Resumen del EPAR para el público general [Internet]. 2016 [acceso el 12 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003795/WC500215282.pdf