

**INFORME Y PROTOCOLO SOBRE HEPARINAS DE BAJO
PESO MOLECULAR**

Versión 1.0/122020

Elaborado por: Servicio de Farmacia – Hospital Comarcal del Noroeste

Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Consejería de Salud – Región de Murcia

16 de abril de 2021

Código: CRFT/PRO/INF/HBPM/042021

INDICE

1. JUSTIFICACION	3
2. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	3
3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD	4
4. INDICACIONES CLÍNICAS FORMALMENTE APROBADAS Y POSOLOGÍAS	5
4.1. Profilaxis ETV en cirugía	5
4.2 Profilaxis ETV en pacientes médicos no quirúrgicos	6
4.3 Profilaxis secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso	6
4.4 Profilaxis en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis	6
4.5 Tratamiento de la TVP establecida, con o sin embolismo pulmonar	6
4.6 Síndrome coronario agudo	7
5. POBLACIONES ESPECIALES	14
5.1. Pacientes con insuficiencia renal	14
5.2. Pacientes con insuficiencia hepática	15
5.3. Pacientes con edad avanzada	15
5.4. Pacientes pediátricos	15
5.5. Embarazo	16
5.6. Pacientes con bajo peso u obesos	17
5.7. Pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar	19
5.8. Pacientes con válvulas cardiacas mecánicas	20
6. SEGURIDAD	21
7. CONVENIENCIA	23
7.1. Descripción de la conveniencia	23
7.2. Influencia de la conveniencia en la seguridad	26
8. PROPUESTA.	26
9. PROTOCOLO.....	28
10. BIBLIOGRAFÍA	29

GLOSARIO

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

CICr: aclaramiento de creatinina

EP: embolismo pulmonar

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

ICP: intervención coronaria percutánea

ISMP: Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos

IR: insuficiencia renal

EA: efectos adversos

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolismo venoso

TVP: trombosis venosa profunda

1. JUSTIFICACION

El objetivo de este informe es presentar la evidencia existente sobre las heparinas de bajo peso molecular y servir de base para la realización de un posible protocolo de uso, de posicionamiento terapéutico o de seguridad.

El informe ha sido realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital Comarcal Noroeste del Área IV a petición de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia.

2. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

- **Bemiparina¹**

Nombre comercial: Hibor®;

Laboratorio: Laboratorios Farmacéuticos Rovi

Grupo terapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas Código ATC: B01AB

Tipo de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica; Con receta; Biológicos

Condiciones de almacenamiento: No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar.

Información de registro: Procedimiento nacional.

- **Dalteparina²**

Nombre comercial: Fragmin®

Laboratorio: Pfizer

Grupo terapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas Código ATC: B01AB

Tipo de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica; Con receta; Biológicos.

Condiciones de almacenamiento: No conservar a temperatura superior a 25° C.

Información de registro: Procedimiento nacional.

- **Enoxaparina³**

Nombre comercial: Clexane® (Sanofi Aventis) Inhixa® (Techdow Europe) Hepaxane® (Chemi) Enoxaparina Rovi® (Laboratorios Farmacéuticos Rovi).

Grupo terapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas Código ATC: B01AB

Tipo de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica; Con receta; Biológicos.

Condiciones de almacenamiento: No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar.
Información de registro: Procedimiento nacional y centralizado EMA (biosimilar).

- **Nadroparina⁴**

Nombre comercial: Fraxiparina®

Laboratorio: Aspen Pharma Trading.

Grupo terapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas Código ATC: B01AB

Tipo de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica; Con receta; Biológicos.

Condiciones de almacenamiento: Conservar por debajo de 25°C.

Información de registro: Procedimiento nacional.

- **Tinzaparina⁵**

Nombre comercial: Innohep®

Laboratorio: Leo Pharma.

Grupo terapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas Código ATC: B01AB

Tipo de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica; Con receta; Biológicos.

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

Información de registro: Procedimiento nacional.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen por despolimerización química o enzimática de la heparina estándar o no fraccionada (HNF) y tienen un peso molecular menor. A diferencia de ésta, presentan una elevada biodisponibilidad, incluso administradas por vía subcutánea (85-95%), un nivel en sangre predecible con escasa variabilidad individual y una vida media mayor. Ello permite su administración por vía subcutánea cada 12 ó 24 horas a dosis fijas.

Las HBPM inhiben la coagulación activando la antitrombina III, la cual, se une e inhibe el factor Xa. Esta inhibición evita que la protrombina se active a trombina (IIa) bloqueando así el final de la cascada de coagulación. Mientras que las HBPM actúan principalmente sobre la inhibición de la Xa, la heparina también actúa sobre la trombina.

Actualmente se dispone de cinco HBPM comercializadas en España: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina. Debido a que utilizan diferentes métodos de despolimerización en su obtención, presentan diferencias en cuanto a peso molecular, vida media y efecto Xa/IIa (tabla 1). Debido a estas diferencias no se consideran equivalentes, sin embargo no muestran diferencias relevantes en su actividad.

	Peso molecular medio (daltons)	Relación actividades anti-Xa/anti-IIa	Actividad anti-Xa	Vida media (horas)
Bemiparina	3.600	8:1	80-20 UI/mg	5-6
Dalteparina	6.000	2,7: 1	-	3-4
Enoxaparina	4.500	3,6: 1	100 UI/mg	5-7
Nadroparina	4.300	2,5-4: 1	95-130 UI/mg	8-10
Tinzaparina	6.500	1,5-2,5: 1	70-120 UI/mg	3,7

La relación anti-Xa/anti-IIa indica un perfil antitrombótico y hemorrágico más favorable y en las HBPM es mayor de uno. Actualmente, no hay evidencia de que estas diferencias en la relación anti-Xa /anti-IIa influyan en los resultados clínicos.

Las HBPM son utilizadas en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP). Actualmente, las cinco HBPM comparten las siguientes indicaciones:

1. Profilaxis de la ETV en cirugía y en pacientes médicos no quirúrgicos.
2. Tratamiento de la TVP con o sin TEP.
3. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Por otro lado, para el correcto posicionamiento de las HBPM hay que analizar las indicaciones no compartidas:

1. Tratamiento del embolismo pulmonar en adultos: enoxaparina y tinzaparina.
2. En la prevención secundaria sólo tienen indicación:
 - Bemiparina: prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios, como alternativa a los anticoagulantes orales y durante un tiempo máximo de 3 meses.
 - Dalteparina: prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos con TVP y/o embolismo pulmonar (EP).
 - Tinzaparina: tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.
3. Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q: dalteparina y nadroparina.
4. Tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)/ infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP): enoxaparina

4. INDICACIONES CLÍNICAS FORMALMENTE APROBADAS Y POSOLOGÍAS

4.1. Profilaxis ETV en cirugía

Tabla 2. Cirugía general (riesgo moderado)				
BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
2.500 UI/día	2.500 UI/día	2.000 UI/día (20mg)	2.850 UI/día (0,3 ml)	3.500 UI/día Alternativa si <60 o >90 Kg: 50 UI/Kg/día

Tabla 3. Cirugía ortopédica (riesgo alto)				
BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
3.500 UI/día	2.500 UI/12 h o 5.000 UI/día	4.000 UI/día (40mg)	<70kg: 2.850 (3d) + 3.800 UI/24h >70kg: 3.800 (3d) + 5.700 UI/24h	4.500 UI/día Alternativa si <60 o >90 Kg: 50 UI/Kg/día

4.2 Profilaxis ETV en pacientes médicos no quirúrgicos

Tabla 4. Profilaxis ETV Riesgo moderado				
BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
2.500 UI/día	2.500 UI/día	4.000 UI/día (40mg)	2.850 UI/día (0,3 ml)	3.500 UI/día Alternativa si <60 o >90 Kg: 50 UI/Kg/día

Tabla 5. Profilaxis ETV Riesgo elevado				
BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
3.500 UI/día	5.000 UI/día	4.000 UI/día (40mg)	51-70kg: 3.800 UI/24h >70kg: 5.700 UI/24h	4.500 UI/día Alternativa si <60 o >90 Kg: 50 UI/Kg/día

4.3 Profilaxis secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso

Tabla 6. Profilaxis secundaria		
BEMIPARINA	DALTEPARINA	TINZAPARINA
En pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios.	En pacientes con TVP oncológicos y/o embolismo pulmonar.	En pacientes adultos con cáncer activo.
3.500 UI/día	. Primer mes: 200 UI/kg/24h. . Meses 2 a 6: 150 UI/kg/24h	175 UI/kg/día

4.4 Profilaxis en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla 7. Profilaxis en el circuito de circulación extracorpórea				
BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
<60 kg: bolo 2.500 UI al inicio >60kg: bolo 3.500 UI al inicio	Bolo 30-40 UI/kg + 10-15 UI/kg/hora o Bolo IV de 5.000 UI.	50 a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg)	<50Kg: 2.850 UI 50-69Kg:3.800UI ≥70Kg:5.700 UI	bolo de 2.000 a 2.500 UI + 750 UI/h si >4 horas

4.5 Tratamiento de la TVP establecida, con o sin embolismo pulmonar.

Tabla 8. Trombosis venosa profunda				
BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
TVP con o sin EP	TVP con o sin EP	Incluye tratamiento de TVP y EP*	TVP con o sin EP	Incluye tratamiento de TVP y EP en adultos
115 UI/kg /día - <50kg: 5.000 UI - 50-70 kg: 7.500 UI - 70-100 kg: 10.000 UI - 100-120 kg: 12.500 UI - Peso >120 kg: 115 UI/kg/día	- 200 UI/kg/día o - 100 UI/kg/12 horas en pacientes que requieran > 18.000 UI o que tengan factores de riesgo de sangrado	- Riesgo bajo de recurrencia: 1,5 mg/kg/24h. - Recurrentes, obesos, con EP sintomática, con cáncer o trombosis proximal: 1 mg/kg/12h.	86 UI/kg cada 12h o según peso: <50 kg: 3.800UI; 50-59kg: 4.750UI; 60-69kg: 5.700UI; 70-79kg: 6.650UI; ≥80kg: 7.600UI 171 UI/Kg/día o según peso: < 50kg: 7.600UI; 50-59kg: 9.500UI; 60-69kg: 11.400UI; 70-79kg: 13.300UI; 80-89kg: 15.200UI; ≥ 90kg: 17.100UI	175 UI/kg/24h
* excluyendo EP que requiera tratamiento trombolítico o cirugía				

4.6 Síndrome coronario agudo.

Tabla 9. Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	
DALTEPARINA	NADROPARINA
120 UI/kg 2 veces al día + dosis bajas de AAS.	Bolo IV con 86 UI/Kg + 86 UI/Kg via SC cada 12 horas o 0,1 ml/10 kg/12h + AAS

Tabla 10. Tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio	
ENOXAPARINA	
Tratamiento angina inestable e IAMSEST	Tratamiento IAMCEST
100 UI/kg (1 mg/kg) c/ 12h + AAS	Bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) + 100 UI/mg (1mg/kg) SC/12h

A continuación, en la tabla 11, se muestran las indicaciones autorizadas actualmente de las diferentes HBPM ¹⁻⁵. En las tablas 12 a 16 se exponen, extraídas de las fichas técnicas, las diferentes indicaciones, dosis, indicaciones en poblaciones especiales y contraindicaciones de cada una de las HBPM.

Tabla 11	BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA	FONDAPARINUX
INDICACIONES	<ul style="list-style-type: none"> - 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 secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. - Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis - Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía. - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado. - Prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y hemofiltración en los enfermos con insuficiencia renal crónica. - Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar. - Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica. - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía. - Prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. - Síndrome coronario agudo: <ul style="list-style-type: none"> • tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral. • tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP). 	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía, especialmente ortopédica, general u oncológica. - Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados por una enfermedad médica aguda, incluyendo fallo cardíaco agudo, fallo respiratorio agudo, infecciones graves, cáncer activo, así como una exacerbación de enfermedades reumáticas. - Prevención de la coagulación en circuitos extracorpóreos durante hemodiálisis y hemofiltración, en adultos. - Tratamiento de la trombosis venosa y la enfermedad tromboembólica incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en adultos. - Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. - Prevención de ETV en adultos sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer. - Prevención de ETV en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas. - Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en adultos en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min.) - Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión. - Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante. - Tratamiento de adultos con Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.

Tabla 12. BEMIPARINA

Tabla 12. BEMIPARINA						
INDICACIONES Y DOSIS	Dosis bajas 2.500- 3.500 UI	- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica	<p>- Cirugía general: 2.500 UI el día de la intervención, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los siguientes días 2.500 UI/24h.</p> <p>- Cirugía ortopédica: 3.500 UI el día de la intervención, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. A continuación 3.500 UI/24h. La profilaxis se mantiene durante el período de riesgo o hasta la completa movilización del paciente, según criterio médico, generalmente 7-10 días tras la intervención.</p>	P O B L A C I O N E S E S P E C I A L E S	Población pediátrica	No está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
		- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.	<p>- Pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado: 2.500 UI/día (riesgo moderado) o 3.500 UI/día (riesgo alto). Se mantiene durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente, según criterio médico.</p>		Ancianos	No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada.
		- Profilaxis secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y factores de riesgo transitorios.	<p>Profilaxis secundaria: 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración.</p>		Insuficiencia hepática	No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis.
		- Profilaxis de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.	<p>Circulación extracorpórea: Una dosis en bolo en la línea arterial del dializador al inicio de la diálisis.</p> <p>- Pacientes de menos de 60 kg: 2.500 UI.</p> <p>- Pacientes de más de 60 kg: 3.500 UI.</p>		Insuficiencia renal	<p>- IR leve o moderada (ClCr 30-80 ml/min): no es necesario ajustar</p> <p>- IR grave (ClCr <30 ml/min):</p> <ul style="list-style-type: none"> . Dosis diarias de bemiparina 3.500 UI: reducción a 2.500 UI. . Tratamiento TVP: reducción de la dosis hasta 85 UI/kg/día.
	Dosis altas ≥5.000 UI	- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar.	<p>Tratamiento de la trombosis venosa profunda: como norma general dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día. Según el peso corporal corresponde a:</p> <ul style="list-style-type: none"> < 50 kg: 5.000 UI (0,2 ml) - 50-70 kg: 7.500 UI (0,3 ml) - 70-100 kg: 10.000 UI (0,4 ml) - 100-120 kg: 12.500 UI (0,5 ml) - Peso > 120 kg: 115 UI anti-Xa/kg/día, ajustando con la presentación de 25.000 UI. 		Lactancia	<p>- No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemiparina en la leche materna. La absorción oral de bemiparina es improbable. Sin embargo, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia.</p>
<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad a heparinas. Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparinas. Hemorragia activa o aumento del riesgo hemorrágico por alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el SNC, ojos y oídos en los últimos 2 meses. Coagulación intravascular diseminada atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Patologías de alto riesgo de hemorragia: úlcera péptica activa, ictus hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales, etc. En pacientes que reciben bemiparina como tratamiento, está contraindicada la anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.</p>				Embarazo	<p>- Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina.</p> <p>- Los datos clínicos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes.</p> <p>- Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria.</p>	

Tabla 13. DALTEPARINA

INDICACIONES Y DOSIS	- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía.	- Cirugía general (riesgo moderado): 2.500 UI vía subcutánea 2-4 horas antes de la intervención y después 2.500 UI/24h durante el período de riesgo o hasta la deambulación del paciente. - Cirugía oncológica y ortopédica (riesgo elevado): 2.500 UI vía subcutánea 2-4 horas antes de la intervención, otras 2.500 UI 12 horas después de la intervención, y después 5.000 UI/día en 1 o 2 dosis durante el periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente.	P O B L A C I O N E S E S P E C I A L E S	Población pediátrica	No se ha establecido la seguridad y eficacia de dalteparina sódica en niños. Si se utiliza, deben monitorizarse los niveles de anti-Xa.
	- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.	Pacientes no quirúrgicos: 2.500 UI/24h (riesgo moderado) o 5.000 UI/24h (riesgo elevado), mientras persista la situación de riesgo o hasta la deambulación del paciente, según criterio médico.			Ancianos
	- Prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y hemofiltración en los enfermos con insuficiencia renal crónica.	Pacientes con insuficiencia renal crónica sin diátesis hemorrágica: . Hemodiálisis y hemofiltración menos de 4 horas: bolo IV de 30-40 UI/kg seguido de infusión IV de 10-15 UI/kg de peso y hora o únicamente una inyección en bolo IV de 5.000 UI. . Hemodiálisis y hemofiltración durante más de 4 horas: bolo IV de 30-40 UI/kg seguido de infusión IV de 10-15 UI/kg de peso y hora. En ambos casos se recomienda mantener niveles de actividad anti-Xa en 0,5 a 1,0 UI anti-Xa/ml.		Insuficiencia renal	
	- Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.	- Prevención secundaria en pacientes oncológicos: . Primer mes: 200 UI/kg/24h. Dosis máxima 18.000 UI/día. . Meses 2 a 6: 150 UI/kg/24h o bien aplicar la siguiente tabla: ≤ 56kg: 7.500 UI; 57 a 68kg: 10.000 UI; 69 a 82kg: 12.500 UI; 83 a 98kg: 15.000 UI; >99kg: 18.000 UI - Reducción de la dosis debido a trombocitopenia inducida por quimioterapia: . Con recuento plaquetario <50.000/mm ³ : interrumpir el tratamiento hasta que se recupere por encima de 50.000/mm ³ . . Con recuento plaquetario 50.000-100.000/mm ³ : reducir la dosis un 17-33% según el peso del paciente. Una vez se recupere por encima de 100.000/mm ³ debe reinstaurarse la dosis completa.			Embarazo
	- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.	Tratamiento de la trombosis venosa profunda: La dosis es de: . 200 UI/kg/día sin exceder 18.000 UI/día. . 100 UI/kg/12 horas en pacientes que requieran > 18.000 UI o que tengan factores de riesgo de sangrado, o en los que sea necesario monitorizar la actividad anti-Xa. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible y continuarse durante al menos 5 días o hasta que los niveles del complejo protrombínico hayan descendido hasta el intervalo terapéutico.		Lactancia	
	- Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.	Angina inestable o infarto no-Q: 120 UI/kg 2 veces al día. Dosis máxima 10.000 UI/12h. La duración del tratamiento recomendado es de 6 a 8 días. Se recomienda el tratamiento concomitante con dosis bajas de AAS.			
Contraindicaciones: Hipersensibilidad a heparinas. Antecedentes de trombocitopenia por heparinas. Hemorragia activa clínicamente significativa (úlceras o sangrado gastrointestinal, hemorragia cerebral). Alteraciones graves de la coagulación. Endocarditis séptica. Traumatismo reciente o cirugía del SNC, ojos y oídos.					

Tabla 14. ENOXAPARINA

INDICACIONES Y DOSIS	Dosis de 20 y 40 mg	- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.	- Riesgo moderado: 20 mg/24h, administrando la primera dosis 2 horas antes de la intervención. Mantener durante un período mínimo de 7-10 días hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa. - Riesgo alto: 40 mg/24h, administrando la primera dosis 12 horas antes de la intervención. Mantener hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor o hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.	P O B L A C I O N E S E S P E C I A L E S	IH	Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y se debe tener precaución.	
		Dosis de 60, 80 y 100 mg	- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.		Profilaxis en pacientes médicos: 40 mg/24h. Durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación. No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.	IR	- ClCr 80-30mL/min: no requiere ajuste. Monitorización clínica. - ClCr 30-15 mL/min: Profilaxis: 20mg/día Tratamiento: 1mg/kg/día - ClCr <15mL/min: no se recomienda
			- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.		Tratamiento de la TVP y EP: - Pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia: 1,5 mg/kg cada 24 horas. - Pacientes complicados o recurrentes, obesos, con EP sintomática, con cáncer o trombosis proximal: 1 mg/kg cada 12 horas. Se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado	Ancianos	Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).
	Dosis de 60, 80 y 100 mg	- Prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.	Prevención en hemodiálisis: - Bajo riesgo hemorragia: 100 UI/kg (1 mg/kg) - Alto riesgo de hemorragia: 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple - Si sesión > 4 horas: nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).		Población pediátrica	No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.	
		- Síndrome coronario agudo: . Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral. . Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).	- Tratamiento de angina inestable e IAMSEST: 100 UI/kg (1 mg/kg) c/ 12h asociado a AAS oral, durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8. - Tratamiento de IAMCEST agudo: bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Administrar con tratamiento antiplaquetario apropiado como AAS oral (salvo contraindicación), durante días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. - Pacientes sometidos a ICP: . Dosis de enoxaparina administrada <8 horas anteriores al inflado del globo: no es necesario ninguna dosis adicional. . Dosis de enoxaparina administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado del globo: bolo IV de 30UI/kg (0,3mg/kg).		Lactancia	No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. La absorción oral es poco probable. Se puede utilizar durante la lactancia.	
		Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier heparina. Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia. Antecedentes de trombocitopenia o trombosis secundaria a heparina. Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas.			Embarazo	En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el 2º y 3º trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el 1º trimestre. Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad. Deben ser monitorizadas cuidadosamente.	

Tabla 15. NADROPARINA

INDICACIONES Y DOSIS	<p>- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica, asociada con cirugía general y cirugía ortopédica.</p>	<p>- Cirugía general: 0,3 ml/24h empezando 2-4 horas antes de la intervención, al menos 7 días. - Cirugía ortopédica: . Peso < 70kg: 1º dosis 12 horas antes de la intervención, 2º dosis 12 horas después y cada 24 horas los 3 primeros días; 0,3 ml/24h. Después 0,4 ml/24h. . Peso ≥70kg: 1º dosis 12 horas antes de la intervención, 2º dosis 12 horas después y cada 24 horas los 3 primeros días; 0,4 ml/24h. Después 0,6 ml/24h. Durante al menos 10 días. El tratamiento se mantiene mientras persista el riesgo tromboembólico según criterio médico o hasta la deambulación.</p>	POBLACIONES	<p>Población pediátrica</p>	<p>No se recomienda en niños y adolescentes al no disponer de datos suficientes de seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.</p>
	<p>- Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.</p>	<p>- Riesgo moderado: 0,3 ml/24h. - Riesgo alto: 0,4 ml/24h (en pacientes de 51-70 kg) o 0,6 ml/24h (si más de 70 kg). El tratamiento se mantiene mientras persista el riesgo tromboembólico según criterio médico</p>		<p>Ancianos</p>	<p>En los pacientes de edad avanzada no se necesita ningún ajuste de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.</p>
	<p>- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea (CCE) en hemodiálisis.</p>	<p>Prevención en hemodiálisis: dosis única según peso en la línea arterial al comienzo de la sesión. .Peso < 50kg: 0,3mL .Peso 50-69kg: 0,4mL .Peso ≥70kg: 0,6mL En pacientes con riesgo de hemorragia la dosis se reduce a la mitad.</p>		<p>Lactancia</p>	<p>Debido a la limitada información sobre la excreción de nadroparina por leche materna, no es aconsejable el uso de nadroparina durante la lactancia materna.</p>
	<p>- Tratamiento de la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores con o sin embolia pulmonar.</p>	<p>Tratamiento de la TVP (Nadroparina 0,4 ml, 0,6 ml y 0,8 ml): dosis de 86 UI anti Xa/kg cada 12h, con una duración habitual de 10 días ajustando la dosis al peso del paciente: Peso < 50 kg: 0,4mL (3.800UI); 50-59kg: 0,5mL (4.750UI); 60-69kg: 0,6mL (5.700UI); 70-79kg: 0,7mL (6.650UI); ≥80kg: 0,8mL (7.600UI). Salvo contraindicación, debe pasarse a anticoagulación oral lo antes posible y continuar con nadroparina hasta que se estabilice el INR.</p> <p>Tratamiento de la TVP (Nadroparina FORTE 0,6 ml, 0,8 ml y 1,0 ml): dosis de 171 UI anti Xa/Kg UNA VEZ al día durante unos diez días ajustando la dosis al peso del paciente: Peso < 50kg: 0,4mL (7.600UI); 50-59kg: 0,5mL (9.500UI); 60-69: 0,6mL (11.400UI); 70-79kg: 0,7mL (13.300UI); 80-89: 0,8mL (15.200UI); ≥ 90kg: 0,9mL (17.100UI). Salvo contraindicación, debe pasarse a anticoagulación oral lo antes posible y continuar con nadroparina hasta que se estabilice el INR.</p>		<p>Embarazo</p>	<p>Estudios en animales no han evidenciado efectos teratogénicos. Hay datos clínicos muy limitados en relación con el paso de nadroparina a través de la barrera placentaria. El uso de nadroparina durante el embarazo no es aconsejable a menos que los beneficios derivados del tratamiento sean superiores a los posibles riesgos.</p>
	<p>- Tratamiento de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q.</p>	<p>Bolo IV con 86 UI anti Xa/Kg seguido de inyecciones SC de 86 UI anti Xa/Kg cada 12 horas asociado a AAS oral, durante unos 6 días. Equivale aproximadamente a 0,1 ml por cada 10 kg de peso. Los pacientes con peso inferior a 50 kg se tratarán con una dosis de 0,4 ml. No se debe superar la dosis de 1 ml.</p>		<p>IR</p>	<p>- ClCr ≥50mL/min: no requiere ajuste. - ClCr 50-30 mL/min: reducción entre un 25 y 33%. - ClCr <30mL/min: . Profilaxis de la enfermedad tromboembólica: reducción entre un 25 y 33%. . Tratamientos de la trombosis venosa profunda, angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q: no se recomienda</p>
<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo. Antecedente de trombocitopenia inducida por nadroparina. Hemorragia activa o aumento del riesgo hemorrágico por alteraciones de la hemostasia, excepto en el caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina. Patologías de alto riesgo de hemorragia. Accidente cerebrovascular hemorrágico. Endocarditis bacteriana aguda. Insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.</p>					

Tabla 16. TINZAPARINA

INDICACIONES Y DOSIS	Dosis de 2.500, 3.500 y 4.500 UI	- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía, especialmente ortopédica, general u oncológica.	- Cirugía general (riesgo moderado): una dosis de 3.500 UI 2 horas antes de la intervención y después 3.500 UI c/24h durante el tiempo que se considere que el paciente presenta riesgo de sufrir un evento tromboembólico. - Cirugía ortopédica (riesgo alto): una dosis de 4.500 UI 12 horas antes de la intervención y después 4.500 UI c/24h durante el tiempo que se considere que el paciente presenta riesgo de sufrir un evento tromboembólico	En pacientes con pesos corporales muy bajos o muy altos, puede considerarse una dosis de 50 UI anti-Xa por kg una vez al día, como alternativa a la dosis fija.	P O B L A C I O N E S E S P E C I A L E S	Población pediátrica	No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia.
		- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados por una enfermedad médica aguda, incluyendo fallo cardíaco agudo, fallo respiratorio agudo, infecciones graves, cáncer activo, así como una exacerbación de enfermedades reumáticas.	- Riesgo moderado: 3.500 UI cada 24 horas. - Riesgo alto: 4.500 UI cada 24 horas. El tratamiento se mantiene durante el tiempo que exista riesgo trombótico según criterio médico.			Ancianos	Debe utilizarse a las dosis recomendadas. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal.
		- Prevención de la coagulación en circuitos extracorpóreos durante hemodiálisis y hemofiltración, en adultos.	- Duración de 4 horas o menos: bolo de 2.000 a 2.500 UI anti-Xa al inicio de la diálisis. - Duración de más de 4 horas: bolo de 2.500 UI anti-Xa al inicio de la diálisis/filtración, seguidas de 750 UI anti-Xa/hora en perfusión continúa. La dosis en bolo puede aumentarse o disminuirse en intervalos de 500 UI anti-Xa hasta alcanzar la respuesta satisfactoria (entre 2.000-4.500 UI). En caso de realizarse conjuntamente una transfusión de sangre o concentrado de hematíes, puede administrarse una inyección en bolo adicional de 500-1.000 UI anti-Xa.			IR	No se recomienda la utilización en pacientes con un CICr <30 ml/minuto. La evidencia disponible demuestra la ausencia de acumulación en pacientes con niveles de CICr <20ml/min. Cuando se requiera en estos pacientes, puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa, si el beneficio compensa el riesgo. En esta situación, la dosis debe ajustarse en base a la actividad anti-factor Xa.
	- Tratamiento de la trombosis venosa y la enfermedad tromboembólica incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en adultos.	TVP y embolismo pulmonar: 175 UI anti-Xa/kg una vez al día, durante al menos 6 días y hasta que se haya establecido una anticoagulación oral adecuada.	Lactancia	Se desconoce si se excreta en la leche materna. Aunque la absorción oral de heparinas de bajo peso molecular es improbable, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.			
	Resto de dosis 8.000 – 18.000 UI	- Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.	Pacientes oncológicos: 175 UI anti-Xa/ kg una vez al día, durante un periodo de 6 meses. Debe evaluarse el beneficio durante más de 6 meses.	Embarazo		Datos en mujeres embarazadas indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. No atraviesa la placenta. Puede utilizarse durante todos los trimestres del embarazo, si está clínicamente indicado. Las dosis de tratamiento (175 UI/kg) está contraindicada en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial, debido al riesgo de hematoma espinal.	
Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier heparina. Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Procesos hemorrágicos activos o predisposición a hemorragias. Endocarditis séptica.							

5. POBLACIONES ESPECIALES¹⁻⁵

Aunque las HBPM no presentan diferencias relevantes en cuanto a su actividad, en el uso en poblaciones especiales se deben tener en cuenta las características particulares de cada una de ellas.

5.1. Pacientes con insuficiencia renal

Las HBPM se metabolizan en el hígado y se excretan por el riñón. El aclaramiento renal contribuye aproximadamente entre un 10 a un 40%. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal (IR) generalmente requiere un ajuste de dosis.

- **Insuficiencia renal leve o moderada**

En los pacientes con IR leve o moderada, aquellos con un aclaramiento de creatinina (CICr) de 30 a 80 ml/min, no es necesario ajustar la dosis de bemiparina y enoxaparina, aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.

En el caso de nadroparina no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con IR leve (CICr \geq 50 ml/min), sin embargo, en pacientes con IR moderada (CICr entre 30 y 50 ml/min), la dosis se debe reducir entre un 25% y un 33%.

Las fichas técnicas de dalteparina y tinzaparina no indican reducción de dosis en estos pacientes.

- **Insuficiencia renal grave**

En muchos de los estudios realizados con las HBPM se excluyeron a los pacientes con un CICr < 30 ml/min, por lo que los datos son limitados en estos pacientes.

La farmacocinética de bemiparina en estos pacientes (CICr < 30 ml/min) puede verse afectada y de acuerdo a los datos farmacocinéticos se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 UI anti-Xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y una reducción de la dosis diaria de hasta 2.500 UI en el resto de indicaciones.

En la ficha técnica de dalteparina se indica que en caso de IR significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x LSN, debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5-1,5 UI/mL) medido a las 4-6 horas tras la inyección de dalteparina. Si el nivel anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, debe aumentarse o reducirse la dosis de dalteparina, respectivamente, utilizando jeringas con otra dosis y debe repetirse la determinación anti-Xa tras administrar 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de dosis debe repetirse hasta que se obtenga el nivel anti-Xa terapéutico.

No se recomienda enoxaparina en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (CICr < 15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Sin embargo, en pacientes con un CICr entre 15 y 30 ml/min se recomiendan 20 mg/día en profilaxis de la ETV y 1 mg/kg/día en el resto de indicaciones, excepto indicación en hemodiálisis.

La IR moderada y grave está asociada a una exposición prolongada a nadroparina lo que aumenta el riesgo de tromboembolismo y de hemorragia en los pacientes que la sufren. La dosis se debe reducir entre un 25% y un 33% en pacientes con IR grave en pacientes en profilaxis de ETV. Sin embargo, nadroparina está contraindicada con fines de tratamiento en pacientes con IR grave.

En el caso de tinzaparina no se recomienda la utilización en pacientes con un ClCr <30 ml/minuto ya que no se ha establecido una posología en esta población. La evidencia disponible demuestra la ausencia de acumulación en pacientes con niveles de ClCr de hasta 20 ml/minuto. Cuando se requiera en estos pacientes, la administración puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa, si el beneficio compensa el riesgo.

5.2. Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las HBPM se deben utilizar con precaución debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado.

En la ficha técnica de Bemiparina se indica que no hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis en este grupo de pacientes. En el caso de enoxaparina³, se advierte que en pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

En la ficha técnica de nadroparina se informa de que no se disponen de datos específicos. Además, se administrará con precaución en pacientes afectados de insuficiencia hepática dado que a nivel clínico se ha informado de algunos casos de elevación de transaminasas, generalmente transitorias.

5.3. Pacientes con edad avanzada

En estos pacientes hay que considerar los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, además de las alteraciones de la función renal. No se necesita ningún ajuste de la dosis, a menos que la función renal esté alterada, en las dosis con bemiparina, dalteparina, enoxaparina (excepto en IAMCEST), nadroparina y tinzaparina. En el caso de dalteparina se indica en ficha técnica que dentro del intervalo de dosis terapéuticas, estos pacientes (especialmente a partir de los 80 años) pueden tener mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y se recomienda una cuidadosa vigilancia.

En el caso de enoxaparina para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, se recomienda no administrar inicialmente el bolo IV. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).

5.4. Pacientes pediátricos

Actualmente ninguna HBPM tiene indicación en pediatría y en todas las fichas técnicas se indica que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y que no se dispone de datos suficientes. En el caso de dalteparina se indica que si se utiliza en estos pacientes, deben monitorizarse los niveles de anti-Xa.

El uso en niños de HBPM aporta beneficios frente a HNF o antagonistas de la vitamina K debido a una respuesta más predecible, facilidad de administración y menor necesidad de monitorización.

Existe experiencia de uso en pediatría con datos de eficacia y seguridad. En profilaxis y tratamiento de ETV el riesgo de hemorragia clínicamente significativa en niños tratados con HBPM se encuentra en torno al 2%⁶.

5.5. Embarazo

La evidencia del uso de HBPM para mantener la anticoagulación terapéutica evitando el daño materno o fetal está basado en gran parte en datos retrospectivos, debido a consideraciones éticas y legales, que hacen que los estudios en mujeres embarazadas sean difíciles de conducir.

➤ **Bemiparina**

Los datos clínicos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria.

➤ **Dalteparina**

No atraviesa la placenta. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Se puede utilizar dalteparina durante el embarazo si es necesario desde el punto de vista clínico.

Se han publicado más de 2.000 casos (estudios, series de casos e informes de casos) sobre la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación con la HNF, se notificó una diátesis hemorrágica menor y una reducción del riesgo de fractura osteoporótica. No obstante, solo existe un número limitado de estudios controlados aleatorios sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular durante el embarazo.

La anestesia epidural durante el parto está totalmente contraindicada en mujeres que reciben dosis elevadas de anticoagulantes. Se recomienda precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia, como las mujeres perinatales. En mujeres embarazadas, durante el primer trimestre de embarazo, se determinaron semividas de la actividad anti-Xa de dalteparina de 4 a 5 horas.

Se han notificado fracasos terapéuticos en mujeres embarazadas con prótesis valvular cardiaca y en tratamiento con dosis anticoagulantes completas de HBPM. No se ha estudiado de manera adecuada el uso de dalteparina en mujeres embarazadas con prótesis valvular cardiaca.

➤ **Enoxaparina**

En humanos, no hay ninguna evidencia de que atravesase la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre.

Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en estas pacientes en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1

mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica.

➤ **Nadroparina**

Hay datos clínicos muy limitados en relación con el paso de nadroparina a través de la barrera placentaria en mujeres embarazadas. Por todo ello y como medida de precaución, el uso de nadroparina durante el embarazo no es aconsejable a menos que los beneficios derivados del tratamiento sean superiores a los posibles riesgos.

➤ **Tinzaparina**

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (más de 2.200 embarazos) que indican que tinzaparina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Tinzaparina no atraviesa la placenta y puede utilizarse durante todos los trimestres del embarazo, si está clínicamente indicado.

La administración de dosis de tratamiento de tinzaparina (175 UI/kg) está contraindicada en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial, debido al riesgo de hematoma espinal. Por ello, la anestesia epidural en mujeres embarazadas debe practicarse siempre una vez ha transcurrido un mínimo de 24h desde la administración de la última dosis de tratamiento de tinzaparina. Las dosis de profilaxis pueden administrarse siempre que se dejen transcurrir un mínimo de 12h entre la última administración de tinzaparina y la colocación de la aguja o catéter.

5.6. Pacientes con bajo peso u obesos

Se disponen de pocos datos en relación a la dosificación de HBPM en pacientes de peso corporal extremo.

➤ **Bemiparina.** La variación de peso afecta a la posología de las indicaciones:

- A. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis: pacientes con peso <60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos >60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI.
- B. Tratamiento de la trombosis venosa profunda: dosis fija de 115 UI anti-Xa/kg peso/día o según el peso corporal en rangos. En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml.

➤ **Dalteparina.** En pacientes extremadamente delgados o con obesidad mórbida debe considerarse la monitorización el efecto anticoagulante de dalteparina. Por otro lado, en las siguientes indicaciones se requiere dosificación según peso:

- A. Prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y hemofiltración en los enfermos con IR crónica.

- B. Prevención secundaria de la ETV en pacientes oncológicos con TVP y/o EP.
- C. Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.
- D. Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.

➤ **Enoxaparina.** En la ficha técnica se indica:

Pacientes con bajo peso corporal: en mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después de una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal.

Pacientes obesos: presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, el AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevada en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.

Las siguientes indicaciones se requieren dosificación según peso:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- Prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Síndrome coronario agudo.

➤ **Nadroparina.** Se requiere ajustes de dosis al peso del paciente.

➤ **Tinzaparina.**

Según ficha técnica, en pacientes con pesos corporales muy bajos o muy altos, puede considerarse una dosis de 50 UI anti-Xa por kg de peso corporal una vez al día, como alternativa a la dosis fija. En pacientes quirúrgicos, la primera dosis se administra 2 horas antes de la intervención. La administración se prolongará una vez al día, durante el tiempo que se considere que el paciente presenta riesgo de sufrir un evento tromboembólico.

Las siguientes indicaciones se requieren dosificación según peso:

- A. Prevención de la coagulación en circuitos extracorpóreos durante hemodiálisis y hemofiltración, en adultos.
- B. Tratamiento de la trombosis venosa y la enfermedad tromboembólica incluyendo la TVP y el EP en adultos.

C. Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.

5.7. Pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar

En estos pacientes la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto¹⁻⁵:

➤ **Bemiparina**

La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas).

➤ **Dalteparina**

Deben transcurrir al menos de 10 a 12 horas para las HBPM. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

En aquellos pacientes que reciben dosis terapéuticas de dalteparina más altas (por ejemplo, de 100 UI/kg a 120 UI/kg cada 12 horas o 200 UI/kg una vez al día), el intervalo debe ser como mínimo de 24 horas.

➤ **Enoxaparina**

A dosis utilizadas para profilaxis

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con ClCr de 15-30 ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/ inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas.

El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

A dosis utilizadas para tratamiento

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja. Para

técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con CICr de 15-30 ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/ inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas.

Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

➤ **Nadroparina**

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o epidural, deben transcurrir al menos 12 horas entre la administración de heparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis de tratamiento, y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural o aguja, y deben tenerse en cuenta las características del producto y el perfil del paciente. En pacientes con insuficiencia renal, se pueden considerar intervalos de tiempo más largos.

La siguiente dosis no se administrará hasta que hayan pasado 4 horas. La administración deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

➤ **Tinzaparina**

Si se programa una anestesia neuroaxial, deben esperarse al menos 12 horas entre la administración de la última dosis de profilaxis y la inserción de la aguja o catéter. No se restablecerá el tratamiento con tinzaparina hasta que hayan transcurrido al menos 4-6 horas desde la anestesia espinal o la retirada del catéter. Por ello, no es compatible la anestesia neuroaxial y el inicio de una trombopprofilaxis con tinzaparina 2 horas antes de la operación.

5.8. Pacientes con válvulas cardíacas mecánicas

➤ **Dalteparina²**

No se han realizado estudios adecuados para determinar la seguridad y el uso efectivo de dalteparina en la prevención de la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvular cardíaca. Las dosis profilácticas no son suficientes para prevenir la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvular cardíaca. No se puede recomendar el uso de dalteparina para este propósito.

En tratamientos prolongados de enfermedad arterial coronaria inestable como, por ejemplo, antes de una revascularización, se debe considerar la reducción de la dosis cuando existe una insuficiencia renal (S-creatinina > 150 micromol/l).

Está contraindicada la administración de dosis altas de dalteparina (usadas, por ejemplo, para tratar trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o enfermedad coronaria inestable) en pacientes que deban recibir anestesia epidural o que se sometan a procesos que requieran punción espinal, debido a un mayor riesgo de sangrado.

➤ Enoxaparina³

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos.

Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

➤ Tinzaparina⁵

Se han notificado fracasos terapéuticos en pacientes con válvulas cardíacas protésicas tratados con dosis anticoagulantes completas de tinzaparina y otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la utilización de tinzaparina en esta población de pacientes.

6. SEGURIDAD

Los efectos adversos (EA) más graves de las HBPM son las hemorragias y la trombocitopenia⁷.

• Hemorragia

Las tasas de riesgo de hemorragia con el uso de HBPM dependen de diversos factores como la edad, la condición clínica, la dosis de HBPM y el uso de otras terapias antitrombóticas. Hay que tener en cuenta que no se pueden revertir completamente con protamina y no se pueden evaluar con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).

El riesgo de hemorragia también aumenta en pacientes con traumatismos o procedimientos invasivos. Existe un mayor riesgo de hematoma espinal o epidural en pacientes que se someten a procedimientos neuroaxiales. Los pacientes sometidos a un procedimiento neuroaxial o cualquier otro procedimiento electivo en el que el riesgo de sangrado supere al riesgo tromboembólico deben asegurarse de que la HBPM se haya suspendido durante un tiempo apropiado para permitir que se resuelva el efecto anticoagulante¹⁻⁵.

Las HBPM no deben administrarse intramuscularmente debido al riesgo de hematoma, e incluso se recomienda evitar la administración simultánea de inyecciones intramusculares¹⁻⁵.

• Trombocitopenia

La trombocitopenia no está relacionada con la dosis, la edad o la vía de administración y puede ser de dos tipos:

- Trombocitopenia tipo I: sin síntomas de trombosis y con una caída leve y transitoria en el recuento de plaquetas dentro de los primeros cuatro días de tratamiento. El recuento de plaquetas se encuentra entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal. Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.
- Trombocitopenia inducida por heparina o tipo II: es más grave y presenta una caída brusca del número de plaquetas. Es una complicación rara (frecuencia de aparición menor del 1%) y grave que puede causar trombosis venosa y arterial o

tromboembolismo pulmonar. Está mediada por anticuerpos inducidos por heparina y se presenta con recuentos de plaquetas inferiores a 100.000/ mm³. Su aparición es más tardía, a los 8-15 días de haber iniciado el tratamiento y puede ocurrir con cualquier exposición a heparina aunque se observa con mayor frecuencia en la HNF. El tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata.

Antes de comenzar la administración de HBPM, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas y posteriormente, de forma regular hasta el final del tratamiento¹⁻⁵.

- **Hiperpotasemia**

Las HBPM pueden suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible.

En pacientes de riesgo, deben determinarse los niveles de potasio antes de iniciarse el tratamiento y controlarse regularmente a lo largo del mismo.

- **Reacciones cutáneas**

Otras reacciones que pueden aparecer, aunque son raras, son las reacciones cutáneas. Las HBPM, que se administran por vía subcutánea, conllevan un mayor riesgo de reacciones cutáneas locales, que suelen consistir en urticarias, aunque también puede presentarse necrosis cutánea debida a vasculitis o trombocitopenia inducida por heparina. Se han descrito algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas. En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

- **Osteoporosis**

Tanto la HNF como las HBPM pueden inducir osteoporosis. Sin embargo, en tratamientos a largo plazo (3 a 6 meses) las HBPM parecen ocasionarla en menor medida.

- **Contraindicaciones**

Entre las contraindicaciones de las HBPM se incluyen:

- A. Hemorragia activa o incremento del riesgo hemorrágico en relación con alteraciones de la hemostasia.
- B. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (como úlcera péptica activa).
- C. Trombocitopenia.
- D. Accidente cerebrovascular hemorrágico.
- E. Endocarditis bacteriana aguda.
- F. Trastorno grave de la función hepática

Por otro lado, la profilaxis debe ajustarse al tiempo especificado en las fichas técnicas y se debe valorar la función renal, ya que el riesgo de hemorragia puede estar incrementado cuando existe alteración renal.

7. CONVENIENCIA

En este apartado se incluyen aquellas características de las HBPM relacionadas con la administración, posología, manejo y seguridad que puedan influir en el cumplimiento terapéutico o en la correcta utilización.

7.1. Descripción de la conveniencia

A. Bemiparina

- Pauta única diaria.
- El ajuste de dosis coincide con las presentaciones por lo que no deberían existir dosis sobrantes lo que evitaría el desperdicio de medicamento.
- No es necesario el ajuste de dosis en IR. Sin embargo, en el caso de IR grave (<30 ml/min) la dosis de tratamiento debe reducirse un 25% (85 UI/kg/día).
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 75 años.
- Presenta autorización para utilizar 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Podría disminuir el riesgo de sangrado quirúrgico y habría que tener en cuenta la posibilidad de la reducción del coste de hospitalización previa a la cirugía del paciente.
- Según se indica en ficha técnica¹, se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria, por lo que deberá administrarse con cuidado en mujeres embarazadas.
- Las jeringas disponen de un dispositivo de seguridad para evitar accidentes una vez administrado el fármaco.



Figura 1. Jeringas de Hibor® 3.500UI/0,2 mL y 10.000 UI/0,4 mL.

B. Enoxaparina:

- Es la única HBPM indicada para el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio. Hay que tener en cuenta que en IAMCEST es necesario el ajuste de dosis en pacientes ≥ 75 años a 75 UI/kg cada 12 horas.

- En el tratamiento de TVP y EP en pacientes no complicados se puede administrar una vez al día (1,5 mg/kg/día), sin embargo, en el resto de pacientes requiere de dos administraciones diarias.
- Presenta indicación para el tratamiento de TVP y EP en pacientes con cáncer y pacientes obesos con dos administraciones diarias.
- Requiere ajuste de dosis en pacientes con IR con un CICr de 30-15 mL/min y no se recomienda administrar con un CICr <15mL/min.
- Aunque no se dispone de información durante el primer trimestre de embarazo, sí se puede utilizar durante el segundo y el tercer trimestre ya que no atraviesa la placenta.
- Actualmente están disponibles presentaciones biosimilares.
- Existen dos tipos de jeringa, presentando una de ellas dispositivo de seguridad. Por lo tanto, es necesaria la garantía de la distribución de estas jeringas con dispositivos.



Figura 2. Jeringa de enoxaparina biosimilar Inhixa®.

C. Tinzaparina:

- Posibilidad de tratamiento en una sola dosis diaria para todos los casos de ETV.
- Autorizada indicación para el tratamiento prolongado a dosis plenas de la ETV en pacientes con cáncer activo.
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 75 años.
- No se recomienda administrar en pacientes con un CICr <30 mL/min. Sin embargo, la evidencia disponible demuestra la ausencia de acumulación en pacientes con niveles de CICr <20ml/min. En esta situación, la dosis debe ajustarse en base a la actividad anti-factor Xa.
- Puede utilizarse durante todos los trimestres del embarazo.
- Dispone del mayor número de presentaciones, en total seis. Aunque esta situación permitiría un mejor ajuste al peso del paciente (cada 10 kg), plantea un problema de seguridad ante la posibilidad de errores de medicación entre las presentaciones. Para evitar errores de isoaparancia presenta un código de colores para cada presentación.



Figura 3. Presentaciones de tinzaparina y ajuste por peso aproximado.

En este punto hay que tener en cuenta la necesidad de eliminar la dosis sobrante. Por ejemplo, en una dosis de 9.000 UI habría que utilizar la jeringa de 10.000UI y eliminar el sobrante (se administrarían 0,45ml de 0,5ml). Esto plantea otra cuestión de seguridad ya que en los tratamientos domiciliarios esta acción la realizaría el paciente.

Guía para una dosificación adecuada para diferentes pesos corporales – 175 UI/kg de peso corporal, para administración subcutánea una vez al día			
	Kg*	Unidades internacionales (UI)	Volumen inyección (ml)
20.000 UI anti-Xa/ml en jeringas graduadas	32-37	6.000	0,30
	38-42	7.000	0,35
	43-48	8.000	0,40
	49-54	9.000	0,45
	55-59	10.000	0,50
	60-65	11.000	0,55
	66-71	12.000	0,60

	72-77	13.000	0,65
	78-82	14.000	0,70
	83-88	15.000	0,75
	89-94	16.000	0,80
	95-99	17.000	0,85
	100-105	18.000	0,90

*Para pacientes con un peso <32 kg o >105 kg, debe utilizarse el mismo cálculo que el indicado anteriormente para establecer la dosis/volumen adecuados.

Figura 4. Dosis de tinzaparina basada en el peso corporal del paciente.

- Dispone de un dispositivo de seguridad tras el pinchazo y de un contenedor individual que facilita el transporte y desecho de las jeringas.

- Incorpora una aguja más fina de 29G que podría contribuir a reducir el dolor de la inyección subcutánea.

7.2. Influencia de la conveniencia en la seguridad

Las diferentes indicaciones y dosis de las HBPM hacen que sea necesario tener una variedad de presentaciones diferentes en el hospital, lo que conllevaría un problema de seguridad debido a posibles errores de confusión entre jeringas y dosis. Hay que tener en cuenta que estos errores aumentarían conforme exista una mayor variedad de HBPM en el hospital o en las unidades de enfermería.

Actualmente las “Heparinas y otros anticoagulantes parenterales”, incluidas las HBPM, se consideran “medicamentos de alto riesgo” por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (delegación española del Institute for Safe Medication Practices o ISMP)⁸. Los medicamentos de alto riesgo son aquellos que cuando no se utilizan correctamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes.

El ISMP y otras organizaciones dedicadas a la seguridad del paciente insisten en la necesidad de establecer procedimientos explícitos para reducir el riesgo de errores cuando se manejan estos medicamentos. Entre estos procedimientos se considera la de estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración, y limitar el número de presentaciones y de concentraciones disponibles, entre otras.

Por otro lado, cuanto mayor sea el número de opciones disponibles de un medicamento (dosis, concentraciones y volúmenes), mayor es la posibilidad de que ocurra un error, es por ello que se recomienda reducir el número de presentaciones de los medicamentos de alto riesgo en la Guía Farmacoterapéutica o en una determinada unidad asistencial⁹.

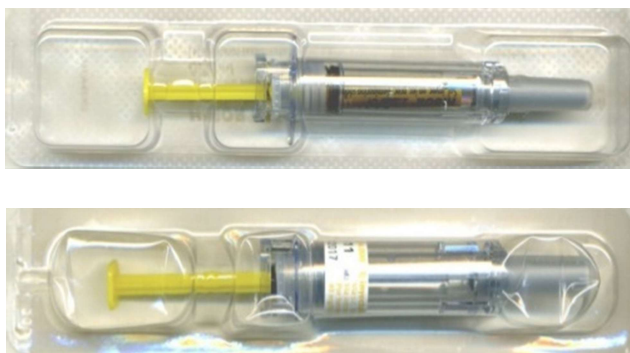


Figura 5. Similitud de las especialidades Hibor® 2.500UI/0,2 mL (arriba) y Clexane® 40 mg/0,4 mL (abajo). Imágenes del ISMP 2015¹⁰.

Hay que tener en cuenta que, aunque se las puede considerar terapéuticamente equivalentes, no son intercambiables y habría que respetar su indicación, dosificación y modo de empleo. Por ello y debido a la complejidad que representa tener diferentes indicaciones, dosificaciones distintas y presentaciones diferentes, uno de los principales factores a tener en cuenta para la utilización de más de una HBPM en un hospital es la seguridad y los errores de medicación.

8. PROPUESTA.

Las HBPM son medicamentos de alto riesgo y conforme exista una mayor variedad de presentaciones de HBPM existiría un mayor riesgo de aparición de errores de confusión.

Hay que tener en cuenta que en los hospitales pequeños en las unidades de cirugía se mezclan pacientes de cirugía con pacientes de medicina interna en un único control de enfermería. Por otro lado, en los hospitales de mayor tamaño existen unidades de planta mixtas en las que se mezclan pacientes de diverso tipo. Por tanto, se propone:

- Establecer procedimientos explícitos en los hospitales para reducir el riesgo de errores entre los que se incluirían **estandarizar** la indicación, dosificación, almacenamiento, distribución y administración.
- **Limitar** el número de presentaciones y de jeringas disponibles a las mínimas posibles. Sería conveniente disponer como máximo de dos HBPM en el hospital y que sea **cada CFT** la que decida cuál de ellas disponer.

Actualmente en los hospitales de la Región se está utilizando enoxaparina, bemiparina y/o tinzaparina. Dalteparina y nadroparina no se está utilizando en ningún hospital ya que presentan una dosificación más compleja. Por tanto, se propone:

- En los hospitales de la Región de Murcia optar solo entre enoxaparina, bemiparina y tinzaparina.
- Utilizar **enoxaparina como HBPM principal para todas las indicaciones**, debido a que es el fármaco con mayor experiencia de uso, presenta una amplia evidencia que sustenta su uso en diversas subpoblaciones de pacientes, se está utilizando en todos los hospitales de la Región y presenta biosimilar.

En el caso de bemiparina o tinzaparina existen ciertas ventajas en determinadas subpoblaciones de pacientes, por lo que se propone que:

- **Bemiparina** se pueda utilizar como segundo fármaco en profilaxis quirúrgica.
- **Tinzaparina** se pueda utilizar como segundo fármaco en el tratamiento y prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos con cáncer activo.

Es necesario tener en cuenta el impacto económico del uso de HBPM en atención primaria, ya que en la actualidad es elevado en todas las áreas de salud. De forma más específica, el impacto económico de bemiparina y tinzaparina a nivel regional es elevado, resultando más coste eficiente enoxaparina. Por tanto, se propone que:

- Desde el hospital se fomente el uso de enoxaparina en los pacientes al alta.
- Se recomienda restringir el uso de bemiparina y tinzaparina a aquellas indicaciones que no comparta enoxaparina. Se propone:

- Bemiparina en la prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa a los anticoagulantes orales y durante un tiempo máximo de 3 meses.

- Tinzaparina en el tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático en pacientes adultos con cáncer activo y en la prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo, durante un periodo de tratamiento recomendado de 6 meses. Debe evaluarse el beneficio de un tratamiento anticoagulante continuado durante más de 6 meses.

La duración del tratamiento y profilaxis en primaria debe ajustarse al tiempo especificado en las fichas técnicas. Se propone:

- Se debería realizar un **análisis periódico** de la utilización de HBPM en primaria para detectar un perfil inusual de prescripción o revisar tratamientos de larga duración.

9. PROTOCOLO

1. Establecer procedimientos explícitos en los hospitales para reducir el riesgo de errores entre los que se incluirían **estandarizar** la indicación, dosificación, almacenamiento, distribución y administración.
2. **Limitar** el número de presentaciones y de jeringas disponibles a las mínimas posibles. Sería conveniente disponer como máximo de dos HBPM en el hospital y que sea cada Comisión de Farmacia y Terapéutica local la que decida cuál de ellas disponer.
3. En los hospitales de la Región de Murcia optar solo entre enoxaparina, bemiparina y tinzaparina.
4. Utilizar **enoxaparina como HBPM principal para todas las indicaciones**, debido a que es el fármaco con mayor experiencia de uso, presenta una amplia evidencia que sustenta su uso en diversas subpoblaciones de pacientes, se está utilizando en todos los hospitales de la Región y presenta biosimilar.
5. **Bemiparina** se pueda utilizar como segundo fármaco en profilaxis quirúrgica.
6. **Tinzaparina** se pueda utilizar como segundo fármaco en el tratamiento y prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos con cáncer activo.
7. Desde el hospital se debe fomentar el uso de enoxaparina en los pacientes al alta.
8. Se recomienda restringir el uso de bemiparina y tinzaparina a aquellas indicaciones que no comparta enoxaparina:
 - Bemiparina en la prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa a los anticoagulantes orales y durante un tiempo máximo de 3 meses.
 - Tinzaparina en el tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático en pacientes adultos con cáncer activo y en la prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo, durante un periodo de tratamiento recomendado de 6 meses. Debe evaluarse el beneficio de un tratamiento anticoagulante continuado durante más de 6 meses.
9. Se debería realizar un **análisis periódico** de la utilización de HBPM en primaria para detectar un perfil inusual de prescripción o revisar tratamientos de larga duración.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ficha técnica Hibor®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta noviembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61907/FT_61907.html
- ² Ficha técnica Fragmin®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta noviembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62567/FT_62567.html
- ³ Ficha técnica Clexane®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta noviembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58503/FT_58503.html
- ⁴ Ficha técnica Fraxiparina®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta noviembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58983/FT_58983.html
- ⁵ Ficha técnica Innohep®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta noviembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77153/FT_77153.html
- ⁶ Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):814.
- ⁷ Hull R, García D, Burnett A. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. UpToDate. [Consultado noviembre 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse-effects?search=heparina%20de%20bajo%20peso%20molecular&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=1#H448320
- ⁸ Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. ISMP-España. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo. 2012. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo.pdf>
- ⁹ Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo 2007. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo..pdf>
- ¹⁰ Alerta ISMP 2015. Riesgo de confusión entre las jeringas precargadas de Hibor® 2500 UI (bemiparina) y Clexane® 40 mg (enoxaparina). Disponible en: http://www.ismp-espana.org/envasado_proclive_error/index?page=5