

1. Heparinas de bajo peso molecular y sangrado grave Recomendación de ajuste de dosis en insuficiencia renal

Las heparinas de bajo peso molecular son fragmentos de la heparina convencional. Para obtener los fragmentos se utilizan diversas técnicas, aunque los procedimientos más frecuentes son los de depolimerización química o enzimática. Las fracciones suelen contener entre 4 a 25 fragmentos moleculares. El término de heparinas de bajo peso molecular se aplica a todas las fracciones o fragmentos con un peso molecular menor de 8.000 daltons, la mayoría tienen pesos moleculares entre 4.000 y 9.000 daltons. Se desconoce el motivo por el que fracciones de heparina con pesos similares, pero diferentes procedimientos de producción, tienen actividades similares.

Heparinas de bajo peso molecular y riesgo de sangrado, revisión de la literatura

La razón actividad antifactor Xa/actividad antitrombina es mayor en las heparinas de bajo peso molecular que en la heparina no fraccionada, por lo que se esperaba un menor riesgo de sangrado a igualdad de actividad antitrombótica. Algunos ensayos clínicos sugieren que esto es así^{1,2}. Sin embargo, un metaanálisis publicado en 1994, que incluye 16 ensayos clínicos randomizados en los que se compara tratamiento con heparinas de bajo peso molecular y heparina no fraccionada, en pacientes con trombosis venosa profunda confirmada mediante examen médico, no consiguió demostrar diferencias en la frecuencia de sangrados mayores. Este metaanálisis incluye 2.045 pacientes y las heparinas de bajo peso molecular evaluadas son dalteparina, minoctoparina, parnaparina, sandoparina, nadroparina, tinzaparina y enoxaparina. El IC_{95%} de la OR conjunta va de 0,36 a 1,16 o lo que es lo mismo, de 2,8 veces menos a 1,16 veces más hemorragias mayores en los tratados con heparinas de bajo peso molecular que en los tratados con heparina no fraccionada³.

En la revisión (no es un metaanálisis) publicada en 1998 sobre complicaciones hemorrágicas de los tratamientos

anticoagulantes, se incluyen 10 ensayos clínicos en los que se compara alguna heparina de bajo peso molecular frente a heparina no fraccionada o frente a otra heparina de bajo peso molecular, en el tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa. Para las heparinas de bajo peso molecular la frecuencia de sangrados mayores oscila entre 0 y 3% en estudios con un número de pacientes tratados que varía entre 67 y 510, la frecuencia de sangrados mortales oscila entre 0 y 0,8%. Para la heparina no fraccionada, en estos estudios el rango de frecuencia de sangrados mayores es de 0 a 7% y la de sangrados mortales entre 0 y 2%. En esta misma revisión, en el apartado de síndromes coronarios isquémicos, se comenta el ensayo clínico ESSENCE, en el que se ha comparado una heparina de bajo peso molecular frente a heparina no fraccionada, en 3.171 pacientes con infarto sin onda Q, tratados entre 45 h a 8 días con enoxaparina 1 mg/Kg/12 h por vía SC o con heparina no fraccionada por vía IV ajustada según tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa), la frecuencia de sangrados mayores, a 30 días, fue de 7% en el grupo de enoxaparina y 6,5% en el de heparina no fraccionada. Respecto al otro gran ensayo clínico en este tipo de indicación, el FRIC, que incluyó en la primera fase del estudio 1.482 pacientes con enfermedad coronaria inestable que recibieron dalteparina 120 UI/kg/12 h o heparina no fraccionada continua por vía IV durante 6 días, el grupo de dalteparina presentó una frecuencia de sangrados mayores en esta fase del estudio de 1,1% frente al 1% del grupo de heparina no fraccionada. En esta revisión se comenta también los factores de riesgo del paciente en el sangrado inducido por heparinas, la edad mayor de 70 años, la insuficiencia renal, la cirugía o traumatismos recientes y el uso concomitante de aspirina, son los factores analizados, aunque en el caso de la insuficiencia renal no se aporta ninguna prueba ni referencia bibliográfica⁴.

El siguiente metaanálisis está publicado en 1999 y de nuevo incluye ensayos clínicos

Índice

1. Heparinas de bajo peso molecular y sangrado grave. Recomendación de ajuste de dosis en insuficiencia renal.
2. Rofecoxib, celecoxib e hipertensión arterial: algunas consideraciones de tipo preventivo.
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 3.1. Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas con ácido acetilsalicílico/salicilatos de administración sistémica y uso exclusivamente infantil, que no requieren prescripción médica.
 - 3.2. Contraindicación del uso concomitante de Repaglinida y Gemfibrozilo.
 - 3.3. Telitromicina (Ketek®): Empeoramiento de Miastenia Gravis.
 - 3.4. Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen Astemizol.
 - 3.5. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de *Camelia Sinensis* (té verde).

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
P^o/ Recoletos 14, 2.^a Planta 28001 Madrid
Tfno. 91 426 92 31/17 • Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org

Este boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad y otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

randomizados que comparan heparinas de bajo peso molecular con heparinas no fraccionadas en el tratamiento de trombosis venosa profunda. La diferencia con respecto a la revisión anterior es que no incluye ninguno de los 9 ensayos clínicos realizados antes del año 91 e incluye 7 ensayos clínicos posteriores al año 1994. En total analizan 11 ensayos clínicos y la OR conjunta varía dependiendo del método estadístico utilizado para su análisis, aunque cuando transforman el resultado en reducción absoluta del riesgo no demuestran diferencias estadísticamente significativas. De nuevo el IC_{95%} de la OR oscila entre 2,5 veces menos a 1,27 veces más hemorragias mayores con heparinas de bajo peso molecular que con heparina no fraccionada en el análisis más conservador⁵.

Por lo tanto podemos concluir de los datos de la literatura que el riesgo de sangrado de heparinas de bajo peso molecular se ha estudiado fundamentalmente en pautas terapéuticas y que, incluso con técnicas de metaanálisis, podemos no tener suficiente poder para detectar diferencias que serían clínicamente relevantes, por ejemplo de 2 veces menos sangrados mayores con heparinas de bajo peso molecular que con heparina no fraccionada. Esta información no existe para pautas profilácticas ni se ha analizado en subgrupos de pacientes, ancianos o pacientes con insuficiencia renal, con un potencial mayor riesgo de sangrado.

Heparinas de bajo peso molecular y función renal

Los estudios de farmacocinética de heparinas de bajo peso molecular se realizan midiendo las concentraciones plasmáticas de actividad de antifactor Xa. En un estudio realizado en 8 pacientes, con insuficiencia renal en estadio terminal, en hemodiálisis, en el que se evaluó la cinética de enoxaparina administrada en una única dosis de 1 mg/kg por vía sc y se midió la actividad plasmática de antifactor Xa durante 24 horas, detectaron un incremento de 2 veces la vida media de eliminación respecto a la información recogida en los estudios realizados en voluntarios sanos. Las estimaciones de las concentraciones en equilibrio estacionario se realizaron simulando el modelo y concluyen que, aunque la proporción de acumulación estimada por intervalo de 12 horas es de 1,6, en equilibrio estacionario las concentraciones estarían dentro del rango terapéutico y que no sería necesario un ajuste de dosis⁶. La interpretación de estos resultados debe hacerse con suma cautela, en primer lugar porque el número de sujetos es muy pequeño, incluso para un estudio de cinética, en segundo lugar porque la comparación de los datos cinéticos se está realizando frente a controles históricos y no frente a un grupo control del mismo estudio y en tercer lugar porque la información cinética en equilibrio estacionario se obtiene mediante un modelo teórico. También se ha publicado un estudio que compara la cinética de enoxaparina en 12 pacientes con aclaramiento de creatinina < 25ml/min con la cinética en 12 pacientes con aclaramiento de creatinina > 88 ml/min después de una única administración de 0,5 mg/kg y encuentra una disminución del aclaramiento renal de 2 veces en los pacientes con insuficiencia renal⁷. Por último,

un estudio de cinética de enoxaparina subcutánea, 40 mg al día durante 4 días, administrada a 12 voluntarios sanos y a 36 pacientes con insuficiencia renal leve a grave demuestra que la vida media de eliminación se incrementa en relación con el grado de deterioro renal y que la relación es más evidente después de dosis repetidas, el aclaramiento de Anti-Xa el día 4 es 39% veces menor en pacientes con deterioro renal severo que en voluntarios sanos⁸. En un hospital norteamericano detectaron un importante incremento del uso de concentrados de hematíes, que asociaron al uso de heparinas de bajo peso molecular. Realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de enoxaparina en un periodo de 7 meses, consideraron pacientes con insuficiencia renal aquellos en los que la creatinina sérica era igual o superior a 2,0 mg/dL. De las 103 historias revisadas encontraron en primer lugar una gran diferencia en las indicaciones para el uso de enoxaparina entre los pacientes con y sin insuficiencia renal, también encontraron diferencias en la frecuencia de sangrado mayor, 2% en pacientes con creatinina inferior a 2 mg/dL frente al 30% en los pacientes con creatinina elevada y diferencias en el uso de productos sanguíneos. No encontraron diferencias en la frecuencia de sangrados menores. Desgraciadamente el diseño del estudio, aunque permite concluir que existe un incremento del riesgo de sangrado mayor en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con enoxaparina, respecto a los pacientes sin insuficiencia renal, no permite conocer si este incremento de riesgo está causado por la enoxaparina, ya que la insuficiencia renal por sí misma incrementa el riesgo de sangrado y los grupos no eran comparables en cuanto a las causas por las que recibieron enoxaparina ni en cuanto a comorbilidad⁹.

En un estudio descriptivo, cuyo objetivo era evaluar el perfil de utilización y la incidencia de reacciones adversas, siguieron prospectivamente a 334 pacientes que recibieron al menos una prescripción de una heparina de bajo peso molecular, en dos hospitales docentes franceses. Encontraron diferentes perfiles de utilización dependiendo de los departamentos y un incremento del riesgo de sangrado en pacientes con deterioro de la función renal¹⁰.

La preocupación sobre qué hacer en los pacientes con función renal alterada en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular se recoge en la literatura. Hay autores que preconizan la monitorización, especialmente en tratamientos prolongados a dosis terapéuticas¹¹ y autores que propugnan reducir las dosis estándares e incluso dan cifras orientativas¹².

Sangrados graves asociados a heparinas de bajo peso molecular comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia

Hemos revisado en la base de Farmacovigilancia española de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) a fecha 21/02/2003, las notificaciones que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: a.- Notificaciones espontáneas (procedentes de profesionales sanitarios, independientemente de que hayan notificado directamente a los Centros de Farmacovigilancia, a los Titulares de comercialización del medicamento o se hayan publicado), b.-Notificaciones graves (muerte, riesgo vital, causa de ingreso o de su prolongación, incapacidad o medicamento relevante), c.- Fármaco sospechoso una heparina de bajo peso molecular, d.- Sangrado (hematoma, hemorragias: sin especificar, retroperitoneal, intracraneal, cerebral, tracto respiratorio, muscular, hemoperitoneo y hematuria). Se han excluido del análisis las notificaciones en las que constara: a.- Trombopenia, hemorragia digestiva (melena, hematemesis, rectorragia, hemorragia digestiva), sangrado en sábana en paciente quirúrgico, b.- indicación quirúrgica o cirugía en observaciones.

En la base de datos FEDRA existen 60 notificaciones que cumplen los criterios de definición de caso. El 81,7% (49 pacientes) se han notificado asociados al uso de enoxaparina, 6 (10%) a nadroparina, 4 (6,7%) a dalteparina y 1 (1,7%) a tinzaparina. En 26 notificaciones (43%) el sangrado se produjo inicialmente en la pared abdominal, independientemente de que hubiera además sangrado retroperitoneal, en otras 12 (20%) constaba como localización del sangrado el retroperitoneo, en una notificación más constaba sangrado intraabdominal. Hay otras 6 notificaciones con sangrado en músculo (excluido músculos de pared abdominal). En 4 notificaciones el sangrado se produjo en el aparato respiratorio. En 3 notificaciones el sangrado se produjo en el sistema nervioso central y en 1 en médula.

En 17 (28%) notificaciones consta, en el periodo previo al diagnóstico del sangrado, la administración de otro anticoagulante/antiagregante plaquetario. En 11 notificaciones es ácido acetil salicílico, en 4 acenocumarol, en 4 tirofiban, en 1 clopidogrel, en 1 eptifibatida. En 4 notificaciones hay más de un fármaco anticoagulante administrado concomitantemente. En 7 (12%) notificaciones constaba el uso concomitante de un corticoide y en 3 (5%) el de un AINE distinto del ácido acetil salicílico.

En 37 (61,7%) notificaciones el paciente es de sexo femenino. En 56 notificaciones consta la edad del paciente. Media de 73,9 años (DE 12,84), mediana 77,5 (Rango 27-98). En 53 notificaciones consta la dosis de heparina de bajo peso molecular que se estaba administrando cuando apareció la hemorragia. La dosis media utilizada en el caso de dalteparina y enoxaparina es superior a las dosis máximas profilácticas, aunque en el caso de dalteparina, nadroparina y enoxaparina hay sangrados comunicados con dosis profilácticas.

Sólo en 20 notificaciones consta el peso del paciente. No se detectan diferencias estadísticamente significativas en el peso de los pacientes de ambos sexos, IC_{95%} en mujeres (58,8-99,1) e IC_{95%} en hombres (62,6-91,2). En 8 (13%) notificaciones no consta la indicación para la que se ha administrado la heparina de bajo peso molecular, en 1 de ellas consta en otra indicación o en observaciones que el paciente presenta una cardiopatía isquémica. En 12 (20%) consta que la heparina se administra de forma profiláctica, en 12 (20%) consta que la indicación es enfermedad tromboembólica venosa o tromboembolismo pulmonar, en 15 (25%) un cuadro agudo isquémico cardíaco.

Cambios en las condiciones de uso de enoxaparina

En Agosto de 2002 se han aprobado modificaciones en las condiciones de uso de enoxaparina, que aparecen recogidas en la ficha técnica de Clexane® y que está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento (en fichas técnicas), al igual que las fichas técnicas del resto de especialidades que contienen una heparina de bajo peso molecular¹³.

Las modificaciones más relevantes corresponden al apartado de Posología y forma de administración, en el que se recoge la forma en que se ha de ajustar la dosis

según el aclaramiento de creatinina (tabla 1). Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. La información cinética en la que se apoya esta pauta de tratamiento aparece en la ficha técnica recogida de la siguiente manera: En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones subcutáneas repetidas de la dosis de 40 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 64 % mayor en el día 4 (IC_{90%}, 137-199%, p<0,001) tras administraciones subcutáneas repetidas de la dosis de 40 mg una vez al día. Con las dosis de 1,5 mg/kg y con 1 mg/kg en pacientes con insuficiencia renal grave el AUC aumentó aproximadamente en un 96%¹³.

Hemos revisado la información contenida en las fichas técnicas del resto de heparinas de bajo peso molecular en relación con insuficiencia renal. Como puede apreciarse, todas las heparinas de bajo peso molecular

se eliminan por vía renal, pero la información disponible sobre su cinética en pacientes con insuficiencia renal es escasa o inexistente y ninguna recoge una recomendación precisa de ajuste de dosis según aclaramiento de creatinina:

Bemiparina: Insuficiencia renal y hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos.

Dalteparina: La vida media se prolonga en los pacientes urémicos. La dalteparina sódica se elimina fundamentalmente por el riñón.

Nadroparina: Se administrará con precaución en insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis dado que la eliminación de la actividad anti-Xa es más lenta en estos pacientes.

Tinzaparina: Debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. Tinzaparina sufre un metabolismo menor en el hígado mediante despolimerización y se excreta a través de los riñones en forma inalterada o casi inalterada.

Conclusiones

1. El sangrado mayor es un **riesgo conocido** del uso de heparinas de bajo peso molecular.
2. Existen factores que incrementan este riesgo y que **contraíndican** completamente su uso: Hemorragias activas, lesiones orgánicas que puedan determinar hemorragia, como la úlcera péptica activa y el ictus hemorrágico no debido a embolismo sistémico, trastornos

Tabla 1. Recomendaciones de ajuste de dosis de enoxaparina en insuficiencia renal grave¹³

Indicación	Posología estándar	Insuficiencia renal grave Clcr < 30 ml/min
Trombosis venosa profunda establecida.	1 mg/kg dos veces al día	1 mg/kg una vez al día
Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	1,5 mg/kg una vez al día	1 mg/kg una vez al día
Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa	40 mg una vez al día 20 mg una vez al día	20 mg una vez al día 20 mg una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados no afectan a la indicación de hemodiálisis.

hemorrágicos importantes ligados a alteraciones de la hemostasia, salvo la coagulación intravascular diseminada no relacionada con la heparina. 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.

3. Existen factores que incrementan este riesgo y que obligan a utilizar con precaución y **monitorizar clínicamente** a estos pacientes: Alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico.
4. Pacientes ancianos (especialmente los pacientes de más de 80 años): Puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica, por lo que se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
5. Peso corporal: En mujeres de menos de 45 Kg y en hombres de menos de 57 Kg, se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con la administración subcutánea de enoxaparina.
6. Se recomienda interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados (AINEs, incluido ketorolaco, antiagregantes plaquetarios,

agentes antiplaquetarios, anticoagulantes orales y trombolíticos).

7. Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. En insuficiencia renal grave enoxaparina tiene estudios cinéticos que permiten realizar recomendaciones concretas de ajuste de dosis.
8. Las heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes entre sí, ni todas tienen las mismas indicaciones aprobadas, ni el mismo grado de conocimiento farmacológico (ensayos clínicos, estudios farmacocinéticos...) por lo que es necesario seguir las indicaciones recogidas en cada una de las fichas técnicas y evitar utilizarlas en condiciones de uso no evaluadas.
9. Los datos procedentes de notificación espontánea indican que, excluidos los sangrados asociados a cirugía y la hemorragia digestiva, el lugar más frecuente de producción de sangrado grave es el abdomen (pared abdominal y retroperitoneo), seguido de hematomas en otros músculos. Es por lo tanto recomendable buscar activamente en estas localizaciones cuando un paciente en tratamiento con una heparina de bajo peso molecular presente signos clínicos y analíticos de sangrado sin otros signos que ayuden a localizar el origen del mismo. ■

Bibliografía

1. Levine MN, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: a randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114:

545-51.

2. Hull RD, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-82. Correction. *ibid.* 327: 140.
3. Leizorovicz A et al. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparins in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
4. Levine MN, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1998; 114 (suppl): 511S-523S.
5. Gould MK, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800-809.
6. Brophy DF. The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparina in end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21(2):169-74.
7. Cadroy Y et al. Delayed elimination of enoxaparina in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991;63:385-90.
8. Sanderink GJ et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic doses of enoxaparina once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thrombosis Research* 2002; 105(3): 225-31.
9. Gerlach AT et al. Enoxaparina and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 771-5.
10. Cestac P et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins: Prospective observational study in medical inpatients. *Drug Safety* 2003; 26(3): 197-207.
11. Busby LT et al. Excessive anticoagulation in patients with mild renal insufficiency receiving long-term therapeutic enoxaparina. *Am J Hematol* 2001; 67(1): 54-6.
12. Collet JP et al. Enoxaparina in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001; 80(1):81-2.
13. Ficha técnica Clexane®. En www.agemed.es. Consulta realizada en Mayo de 2003

Heparinas de Bajo Peso Molecular comercializadas en España: Bemiparina (Hibor®), Dalteparina (Boxol® y Fragmin®), Enoxaparina (Clexane® y Decipar®), Nadroparina (Fraxiparina®), Tinzaparina (Innohep®).