

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD,
CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

**COMPARACION DE LAS VENTAJAS
FARMACOLOGICAS Y CLINICAS DE LAS
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR VS LAS
HEPARINAS NO FRACCIONADAS**

KENNETH GERARDO SANCHEZ ORTIZ

DRA AYMARA AROCHENA HERNÁNDEZ

SAN JOSE, FEBRERO, 2017

Contenido

Introducción	3
Planteamiento del problema	3
Pregunta	5
Objetivo General	5
Objetivos Específicos	5
Justificación	6
Antecedentes	8
Marco Referencial	11
Fisiología de la coagulación	11
Anticoagulantes	31
Heparinas	32
Heparina No Fraccionada UFH	33
Heparina de Bajo Peso Molecular LMWH	37
Marco Metodológico	40
Método	40
Criterios de Inclusión	40
Criterios de Exclusión	41
Variables	41
Discusión de Resultados	42
Comparación en las complicaciones entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en un infarto agudo de miocardio	42
Comparación en las complicaciones entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en una intervención coronaria percutánea	44
Comparación entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada para prevención trombotoproláctica en cirugía bariátrica	47
Comparación clínica entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en tromboembolismo venoso asociado a insuficiencia renal	49
Efecto de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en los niveles de troponina i cardíaca y creatina quinasa isoenzima mb durante un procedimiento de intervención coronaria percutánea	53
Efecto de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en el potasio sérico, en pacientes con hemodiálisis	55
Comparación en entre el uso de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedad quirúrgica crítica	57

Comparación en el uso de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada después de trombólisis debido a gravedad de embolia pulmonar.....	60
Comparación de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en trombosis del seno venoso cerebral.....	61
Comparación entre la incidencia de trombocitopenia inducida por heparinas, heparinas de bajo peso molecular vs la heparina no fraccionada.....	62
Comparación entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en enfermedad renal terminal.....	64
Comparación entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en pacientes con sepsis.....	64
Comparación entre el riesgo de sangrado en pacientes con insuficiencia renal, heparinas de bajo peso molecular vs heparina no fraccionada.....	67
Comparación de heparinas de bajo peso molecular vs heparina no fraccionada como terapia puente en pacientes con accidente cerebrovascular embólico por fibrilación atrial.....	69
Conclusiones y Recomendaciones	72
Conclusiones	72
Recomendaciones	73
Referencias:.....	74

Introducción

Planteamiento del problema

El presente trabajo de investigación busca comparar farmacológicamente y clínicamente el uso de heparinas de bajo peso molecular vs heparinas no fraccionadas en diversas patologías, siendo estas últimas los fármacos de elección en la mayoría de patologías para uso profiláctico u tratamiento de la trombosis aguda, debido a su gran tiempo en el mercado y múltiples estudios que se han realizado, demostrando su eficiencia. El fin de dicha comparación es demostrar si los fármacos más recientes (heparinas de bajo peso molecular) pueden usarse en las mismas patologías con los mismos fines que las heparinas no fraccionadas, de manera que la diferencia clínica sea igual o mejor.

Son múltiples las patologías en las que se utilizan heparinas para la prevención de trombosis o el tratamiento de esta, sin embargo, como las heparinas de bajo peso molecular son más recientes en el mercado, se dispone de menor cantidad de estudios que prueben y demuestren su calidad frente a su predecesora la heparina no fraccionada, por lo tanto, es de fundamental importancia el probar si es que estos nuevos fármacos, poseen menor, igual o mayor eficiencia que las heparinas no fraccionadas.

Dichas incógnitas se responden, comparando los diferentes resultados de múltiples estudios, en donde se comparan y brindan los datos que obtuvieron al utilizar diversos tipos de heparinas en diferentes patologías. Datos como incidencia de hemorragias menores, mayores, trombosis, muerte, secuelas, entre muchos otros proveen sustento para poder comparar las ventajas del uso de una heparina contra otra.

De esta manera, se podrá saber que el uso de una heparina está sustentado por evidencia científica, ofreciendo mayores posibilidades terapéuticas en diversas patologías, favoreciendo los resultados clínicos de todos los pacientes que reciban dichos tratamientos, en lo que respecta a menor estancia hospitalaria, menores efectos adversos, y mejor evolución clínica.

Ante la situación, expuesta el autor de este trabajo de investigación se plantean la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las ventajas farmacológicas y Clínicas de las Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas?

Pregunta.

Cuáles son las ventajas farmacológicas y Clínicas de las Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas.

Objetivo General

Comparar Farmacológicamente y Clínicamente a las Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas.

Objetivos Específicos

Describir las diferencias Farmacológicas de las Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas en diversas patologías.

Determinar las diferencias Clínicas de las Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas en diversas patologías.

Señalar las ventajas del uso de Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas en diversas patologías.

Justificación

Enfermedades como los accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, descompensaciones diabéticas, entre otras muchas de carácter agudo, son pan de todos los días para médicos generales, además de ser un importante problema de salud que causa gran morbi-mortalidad en los países en donde suceden.

Todas estas patologías además de su tratamiento agudo específico, requieren de un tratamiento anticoagulante, debido a la potencial posibilidad de aparición de trombosis, lo cual empeoraría el cuadro principal produciendo complicaciones prevenibles o incluso le costaría la vida al paciente.

Además, la anticoagulación no solo está confinada a muchas patologías agudas, sino también a patologías crónicas tales como cáncer, insuficiencia cardíaca, flutter atrial, entre otros, en las que antes de comenzar el tratamiento con un fármaco definitivo (warfarina, entre otros) es de importancia la utilización de algún otro fármaco anticoagulante como por ejemplo las heparinas.

¿Ahora, porque utilizar heparinas antes de utilizar un fármaco definitivo como la warfarina? Esto se explica por el mecanismo de acción de la warfarina, la cual es antagonista de la vitamina K, produciendo así una reducción en la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de esta vitamina, aun así, existen factores de la coagulación con un tiempo de vida largo (inclusive días) por lo que el efecto máximo antitrombótico de la warfarina no se manifiesta plenamente, siendo de importancia la utilización de algún otro fármaco anticoagulante mientras se presenta el efecto de la warfarina.

Dicho lo anterior, es conveniente la utilización de las Heparinas, sin embargo, existen 2 tipos fundamentales de heparinas, las de alto peso molecular o heparinas no fraccionadas y las

heparinas de bajo peso molecular. Entonces, ¿Cuál de los dos tipos de heparinas posee mejores ventajas farmacológicas y clínicas?, La respuesta a esta pregunta es importante, ya que si se sabe cuáles son las ventajas y desventajas de cada tipo de heparina, se puede brindar un mejor tratamiento para los pacientes, minimizando efectos adversos de sus patologías y del mismo fármaco.

Lo que trae consigo una disminución de la estancia hospitalaria, beneficiando al paciente afectado ya que disminuye posibilidades de infecciones intrahospitalarias, además beneficia a los demás pacientes, gracias a la menor saturación del servicio médico (Menor utilización de camas, y menor cantidad de pacientes que atender), por lo que se le puede brindar mejor atención a otros consultantes, en un menor tiempo. Y como si fuera poco, la menor incidencia de complicaciones, aparte de beneficiar al paciente, beneficia a las instituciones públicas de salud ya que requieren de menor gasto económico.

Por lo tanto, es de gran importancia el identificar las diferencias farmacológicas y clínicas que posee cada tipo de Heparina, de esa manera se puede mejorar la toma de decisiones para el tratamiento de cada patología en la que está indicada su uso.

Antecedentes

El descubrimiento de la heparina fue hace 100 años, específicamente en 1916 cuando McLean, un estudiante de medicina de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore (Estados Unidos), encargado de investigar la actividad procoagulante de preparaciones de cefalina, descubrió sustancias en el hígado de los perros que tenían propiedades anticoagulantes in vitro y provocaban sangrados en animales de experimentación. (Rocha Hernando, 2014).

Dos años más tarde, el investigador de la misma universidad, William H. Howell junto con McLean, describieron como obtener este anticoagulante y sus propiedades, dándole el nombre de “Heparina”, (Latín: Hepar: Hígado). (Rocha Hernando, 2014).

En 1920, el médico canadiense Charles Best, demostró que el hígado de buey era una mejor fuente de heparina que el hígado de perro, además inició el desarrollo clínico de la Heparina no Fraccionada UFH. (Rocha Hernando, 2014).

En 1933, David Scott y Arthur Charles estandarizaron un método de purificación para la Heparina, hasta lograr la pureza necesaria para iniciar estudios clínicos en paciente. Determinaron que el tejido pulmonar vacuno era la mejor fuente para obtener el anticoagulante. Con estos avances se fomentó que en 1936 el desarrollo del primer estándar internacional para la sal sódica de heparina. (Rocha Hernando, 2014).

Murray describió la eficacia de la Heparina no Fraccionada en modelos experimentales de trombosis y, conjuntamente con Best, realizó en 1936 los primeros ensayos en humanos para la profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso. En 1939, se aprobó el uso clínico de preparaciones de UFH en EEUU y Suecia. (Rocha Hernando, 2014).

En 1937, Chargaff y Olson demostraron el papel de la Protamina como antídoto de la heparina, lo cual era importante para revertir el efecto anticoagulante de la heparina en la clínica humana. Y en 1939 se comenzó a usar el antídoto en humanos. (Rocha Hernando, 2014).

En 1948, Taylor y Moloney, solicitaron la patente (concedida en 1952), para la obtención de heparina a partir del intestino de los cerdos, método más barato y habitual en la actualidad para la obtención de dicho anticoagulante. (Rocha Hernando, 2014).

El paso definitivo para poder generalizar el uso clínico de la heparina, fue la introducción del tiempo de tromboplastina parcial activado por Brinkhous en 1953, test que permitía monitorizar la acción anticoagulante de la heparina. (Rocha Hernando, 2014).

En 1960, Barrit y Jordan publicaron el primer estudio aleatorizado en el que se comparó el uso de heparina y antagonistas de la vitamina k, frente a la no utilización de tratamiento anticoagulante, en pacientes con episodios agudos de tromboembolismo venoso, estudio que se detuvo por motivos éticos (Alta mortalidad). (Rocha Hernando, 2014).

En 1970, Sharnoff publica los primeros resultados del uso de la heparina en la profilaxis de tromboembolismo venosos y, poco más tarde, Kakkar realizó los primeros ensayos multicéntricos que demostraron la eficacia y seguridad de la heparina para esta indicación.

Gracias a los trabajos de investigación realizados en los sesenta y setenta, se permitió identificar y desarrollar las Heparinas de Bajo Peso Molecular LMWH. (Rocha Hernando, 2014).

En 1968 Abidgaard identifica a la Antitrombina AT, como cofactor de la heparina, y en 1973, se describe el mecanismo de acción de la heparina por Rosenberg y Damus, demostrando el cambio conformacional producido en la antitrombina por la heparina, lo que le confiere mayor capacidad inhibitoria a la antitrombina. Además, se demuestran que conforme disminuye el

tamaño de la heparina, disminuye su afinidad por la trombina, más sigue poseyendo la capacidad inhibitoria del factor Xa. (Rocha Hernando, 2014).

La LMWH son usadas por primera vez en 1982 por Kakkar en profilaxis de TEV y en 1985 por Bratt en el tratamiento de TEV. (Rocha Hernando, 2014).

En 1970 y 1980 se demostró que el efecto el efecto de la heparina sobre la antitrombina está dado por una única secuencia de pentasacáridos (en la cadena de la heparina). Gracias a eso en 1983 Choay et al., sintetizaron un primer pentasacárido y en el 2001 el fondaparinux fue el primer pentasacárido sintético disponible para uso clínico. (Rocha Hernando, 2014).

En la actualidad, se inició el desarrollo de otro pentasacárido sintético, el cual permite su administración semanal. Además de la creación de Heparinas de Ultra bajo Peso Molecular, productos en fase de investigación. Sin embargo, tras casi un siglo de existencia de la Heparina, sigue siendo un pilar fundamental en la prevención y tratamiento trombocito. (Rocha Hernando, 2014).



Imagen #1 Jay McLean (1890-1957) descubridor de la heparina.

Marco Referencial

Fisiología de la coagulación

Se requiere de un equilibrio entre coagulación y fibrinólisis para el mantenimiento de la sangre en estado líquido dentro del árbol vascular, y que a la vez se pueda realizar adecuadamente la coagulación en caso de lesión de los vasos. La hemostasia es una respuesta fisiológica normal en la que se interrumpe la salida de sangre mediante la formación de coágulos en las paredes de los vasos sanguíneos lesionados. La formación adecuada del coagulo requiere una interacción, regulación e inhibición de los factores de la coagulación, por lo que es fundamental comprender las características específicas de cada uno.

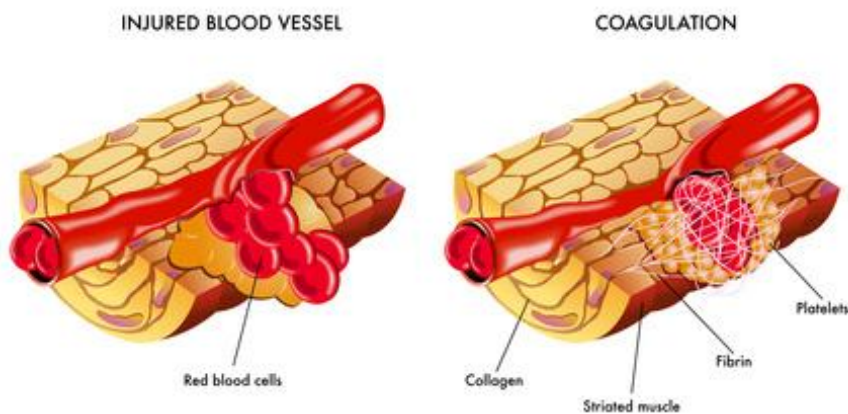


Imagen #2 Formación del Coagulo.

Zimógenos dependientes de Vitamina K

Factor II

La protrombina (Factor II, FII) es un zimógeno sintetizado principalmente en el hígado, que circula en el plasma como una proteína de cadena única de 579 aminoácidos en una concentración de 1,4 μM , y posee una semivida plasmática de 60 horas. (Kaushansky et al., 2016).

La protrombina es activada proteolíticamente por el complejo de protrombinasa (formado por el factor Va, el factor Xa, el calcio y los fosfolípidos aniónicos) formándose la trombina (FIIa). La trombina es una proteasa de dos cadenas de aminoácidos que su principal función es inducir la formación de un coagulo de fibrina al convertir el fibrinógeno en monómeros de fibrina los cuales se polimerizan espontáneamente. (Kaushansky et al., 2016).

Además, la trombina inicia vías procoagulantes al activar los factores V, VIII, XI (estos amplifican colectivamente la formación de trombina y fibrina) y el factor XIII el cual interviene en la estabilización de los polímeros de fibrina, el FII también posee la capacidad de inhibir la fibrinólisis al activar proteolíticamente al inhibidor de fibrinólisis activable por trombina TAFI. (Kaushansky et al., 2016).

La trombina activa receptores PARs del dominio transmembrana expresado en una gran variedad de tipos celulares en la vasculatura, estos receptores (PAR1) desencadenan la liberación del factor Von Willebrand y de selectina P, los cuales promueven la adherencia plaquetaria y de leucocitos, también estimula la producción endotelial del factor activador de plaquetas y leucocitos, así como la producción de quimiocinas, ciclooxigenasa 2 (COX2) y prostaglandinas. (Kaushansky et al., 2016).

La trombina también tiene una función anticoagulante, al unirse al cofactor trombomodulina, es capaz de activar proteolíticamente a la proteína C, que inactiva los cofactores Va y VIIIa. El principal inhibidor fisiológico primario de la trombina es la antitrombina, debido a

esto la heparina y derivados se utilizan clínicamente como anticoagulantes para inhibir la trombina a través de la antitrombina. (Kaushansky et al., 2016).

Factor VII

Es sintetizado en el hígado, circula en el plasma como un zimógeno de cadena única a una concentración de 10 nM, posee una semivida plasmática de 3 a 6 horas. (Kaushansky et al., 2016).

El factor VII es activado proteolíticamente solo cuando forma un complejo con el factor tisular, luego proteasas como la trombina y los factores IXa y XIIa son capaces de cortar el FVII para convertirlo en FVIIa, la activación del factor VII genera la iniciación de la vía común al activar sobre todo al factor X, además el factor VIIa y el Xa no solo son críticos para el proceso de coagulación, sino que también interviene en la cicatrización de heridas, la angiogénesis, remodelación de tejidos e inflamación a través de la activación proteolítica de PAR2. (Kaushansky et al., 2016).

Factor IX

Es sintetizado en el hígado y circula en el plasma como un zimógeno de cadena única a una concentración de 90 nM, posee una vida media de alrededor de 18 a 24 horas, la proteólisis del factor IX por el factor VIIa o por el XIa da como resultado su activación (FIXa), su inhibidor primario en el plasma es la antitrombina, acción potenciada por la heparina. (Kaushansky et al., 2016).

Factor X

También nombrado como Stuart-Prower factor, es sintetizado principalmente en el hígado y circula en el plasma como un zimógeno de dos cadenas de aminoácidos a una concentración de 170 nM, posee una vida media de 34 a 40 horas. Es activado proteolíticamente por complejos enzimáticos del FVIIIa-FIXa (vía Intrínseca) o por el FVIIa (vía extrínseca) formándose así el

Factor Xa, este se asocia de forma reversible con el factor Va en presencia de iones de calcio para formar protrombinasa y el activador fisiológico de la protrombina, además está implicado en la activación de los factores V, VII y VIII. (Kaushansky et al., 2016).

Similar a la trombina el FXa posee otros efectos no relacionados directamente con la coagulación, al activar el PAR1 y el PAR2 desencadenan una señalización intracelular que contribuyen a la cicatrización de heridas, remodelación de tejidos, inflamación, angiogénesis y aterosclerosis. La escisión autocatalítica del FXa produce FXa β , el cual interactúa con el plasminogeno y potencia su conversión mediada por el activador del plasminogeno tisular a plasmina, promoviendo así la fibrinólisis. (Kaushansky et al., 2016).

La antitrombina es un inhibidor primario del FXa, efecto mejorado por la heparina, además existen otros inhibidores del FXa como el inhibidor de la vía del factor tisular TFPI, y el complejo inhibidor de proteasa dependiente de proteína Z ZPI. La heparina de bajo peso molecular LMWH y los derivados sintéticos (fondaparinux) se usan clínicamente como anticoagulantes para aumentar la inhibición del factor Xa mediado por la antitrombina. (Kaushansky et al., 2016).

Proteína C

Desempeña un papel central en la vía anticoagulante, es sintetizada en el hígado y circula en el plasma como un zimógeno de dos cadenas a una concentración de 65 nM, posee una vida media de 6 a 8 horas, es activada mediante proteólisis por la α -trombina en un complejo con la trombomodulina la cual proviene de la superficie de las células endoteliales, dando como resultado la Proteína C Activa APC. (Kaushansky et al., 2016).

La APC forma un complejo con la proteína cofactora S, lo cual posibilita la inactivación proteolítica de los factores Va y VIIIa, de una manera dependiente de calcio y membrana.

Además, la activación de la proteína C es acelerada por el factor plaquetario 4 PF4 que es secretado por las plaquetas activadas, de esta manera se produce APC en las proximidades del sitio de lesión, impidiendo la diseminación de la coagulación. (Kaushansky et al., 2016).

La APC posee un papel importante citoprotector previniendo el daño vascular y el estrés, debido a que posee actividades antiapoptóticas, antiinflamatorias, estabilizadoras de barrera endotelial, así como alteración de la expresión genética, requiriendo unión a EPCR y PAR1. La APC es inhibida por el inhibidor de la proteína C dependiente de heparina y por el activador inhibidor-1 del plasminogeno PAI-1 (principal inhibidor del activador del plasminogeno tisular, contribuye a la fibrinólisis mejorada). (Kaushansky et al., 2016).

Factores Procoagulantes V y VIII

Los factores V y VIII funcionan como cofactores en la coagulación, donde aumentan en gran medida la velocidad catalítica de complejos enzimáticos lo cual genera trombina y factor Xa. (Kaushansky et al., 2016).

Factor V

Se sintetiza en el hígado y circula en el plasma como un procofactor de una sola cadena de aminoácidos a una concentración plasmática de 20 nM, posee una vida media de 12 a 36 horas, aproximadamente el 20 % del FV total en la sangre se almacena en los gránulos α de las plaquetas (captándolo mediante endocitosis del plasma) una vez en el interior de las plaquetas es modificado, siendo parcialmente activado y más resistente a la inactivación por APC. (Kaushansky et al., 2016).

Después de la activación plaquetaria, el FV se hace disponible en el sitio de la lesión alcanzando incluso concentraciones locales 100 veces más que el FV plasmático, la trombina es el activador principal del FV, aunque existen hallazgos que sugieren que en la fase de iniciación

de la coagulación es principalmente el factor Xa el responsable de su activación. (Kaushansky et al., 2016).

Una vez activo el FV, actúa como un cofactor no enzimático dentro del complejo protrombinasa que acelera grandemente la capacidad del FXa para convertir la protrombina en trombina. La APC inactiva al FVa por escisión de este lo que impide su unión con el FXa. (Kaushansky et al., 2016).

Factor VIII

Se sintetiza como un preprocofactor de una única cadena de aminoácidos, después de metabolizarse (intracelular) se secreta como heterodímeros unidos a iones metálicos, el factor VIII maduro (procofactor) circula en un complejo con su proteína portadora VWF a una concentración de 0,7 nM, posee una semivida de 8 a 12 horas, la importancia de circular unido mediante una proteína es la protección de la degradación proteolítica, unión prematura al ligando y la depuración rápida de la circulación. (Kaushansky et al., 2016).

Su síntesis es principalmente hepática, pero también existe producción extrahepática (células endoteliales de muchos tejidos). Su activación es dada principalmente por la trombina y el FXa dando origen a FVIIIa, una vez activado posee función como cofactor para el FIXa en la conversión del FX a FXa (dependiente de fosfolípidos). Varios receptores son responsables de eliminar activamente al FVIII del torrente sanguíneo, como lipoproteínas de baja densidad LDL, proteína relacionada con el receptor 1, entre otros. (Kaushansky et al., 2016).

Proteína S

Es una Glicoproteína dependiente de vitamina K sintetizada principalmente en el hígado, además de células endoteliales, megacariocitos, células de Leydig y osteoblastos, posee una vida plasmática de 42 horas, una parte circula en forma libre por la sangre a una concentración de 150

nM, y otra circula unida a la proteína reguladora del complemento C4BP a una concentración de 200 nM. (Kaushansky et al., 2016).

La proteína S libre sirve como cofactor para la APC en la inactivación de los factores Va y VIIIa, también es un cofactor para TFPI α en la inhibición del factor Xa. La proteína S interviene en la fagocitosis de células apoptóticas, la activación de inmunidad innata, integridad de vasos, angiogénesis, y en la invasión y metástasis local gracias a su interacción con la familia de receptores de tirosina quinasa. (Kaushansky et al., 2016).

Factor de Von Willebrand VWF

Es una gran glicoproteína que se sintetiza exclusivamente en los megacariocitos y células endoteliales, es almacenada en orgánulos de plaquetas y células endoteliales, de donde es liberado por estímulos (en caso de plaquetas) o secretada basalmente (en las células endoteliales). (Kaushansky et al., 2016).

Circula en forma de multímeros a una concentración de 10 nM y posee una vida media de 8 a 12 horas, su aclaramiento es dado por macrófagos, en el hígado y bazo, es requerida para la adhesión normal de las plaquetas a los componentes de la pared del vaso, además posee la función de transportar el FVIII. Los multímeros de VWF son escindidos por la proteasa plasmática ADAMTS-13, disminuyendo su actividad, pero liberando el FVIII. (Kaushansky et al., 2016).

Factor XI

Es sintetizado en el hígado y se secreta como un zimógeno de cadena sencilla de aminoácidos, se encuentra como un homodímero en sangre a una concentración de 30 nM, el cual posee una vida plasmática de 60 a 80 horas, el FXI circula en un complejo con kininógeno de alto peso molecular HK. (Kaushansky et al., 2016).

la activación del FXI a FXIa es catalizada por FXIIa (requiriendo que el FXI este en forma de dímero), la trombina o incluso autoactivación por la presencia de superficies cargadas negativamente. El FXIa activa proteolíticamente al FIX de manera dependiente al calcio. Las regulaciones del FXIa son dadas por la proteasa serpin nexin 1, antitrombina, inhibidor C1, inhibidor de la proteasa α 1, inhibidor de la proteasa dependiente de proteína Z, la α 2-antiplasmina y además de la proteasa inhibidora de tipo kunitz nexin 2 la cual es contenida en las plaquetas. (Kaushansky et al., 2016).

Factor XII

Es sintetizado en el hígado, circula en el plasma como un zimógeno de cadena única de aminoácidos a una concentración de 500 nM, posee una vida media de 50 a 70 horas, la proteólisis por la calicreína produce el factor XIIa el cual activa al factor XI formando el FXIa, además el FXIIa activa a PK (zimógeno altamente homólogo al FXI), otra forma de activación del factor XII es entrar en contacto con superficies cargadas negativamente, lo cual induce un cambio conformacional del FXII a FXIIa (que posee actividad proteolítica limitada). El inhibidor serpin C1 es el principal inhibidor del FXIIa, además de la antitrombina y la PAI-1. (Kaushansky et al., 2016).

Factor Tisular

Conocido como tromboplastina o CD142, es un receptor celular y cofactor de los FVII y VIIa, se expresa en el tejido extravascular, mayormente en fibroblastos y células de músculo liso, generalmente no está expuesto a la sangre, pero los leucocitos y células endoteliales pueden expresarlo en respuesta a una lesión o estímulos como endotoxinas o citoquinas. (Kaushansky et al., 2016).

El proceso de coagulación se inicia cuando existe una lesión que rompe un vaso y permite que los componentes de la sangre entren en contacto con el factor tisular, de esa manera el factor VII se une al tejido extravascular y da comienzo a la cascada de la coagulación, transformándose en FVIIa permitiéndole activar proteolíticamente a los factores IX y X. (Kaushansky et al., 2016).

Trombomodulina

Es una proteína transmembrana de predominio endotelial (también se encuentra en megacariocitos, monocitos y neutrófilos) que posee una función como receptor endotelial para la trombina, interactuando con esta de una manera dependiente de calcio y produciendo una intensificación de la activación de la trombina-dependiente de proteína C más de 1000 veces. La trombomodulina también favorece la conversión del activador de plasminogeno (mediado por la trombina) el cual interfiere con la generación de plasmina. (Kaushansky et al., 2016).

Debido a lo anterior el papel de la trombomodulina como antiinflamatoria es importante, ya que es un cofactor responsable de la producción de APC. El inhibidor de la proteína C es un inhibidor efectivo del complejo trombomodulina-trombina. La eliminación de la trombomodulina es dada por metaloproteinasas (producidas por neutrófilos) lo que produce trombomodulina soluble (niveles plasmáticos normales de 3 a 50 ng/ml) niveles que aumentan en presencia de daño vascular, infección, sepsis o inflamación. (Kaushansky et al., 2016).

Receptor Endotelial de la Proteína C EPCR

Receptor transmembrana que se une a la proteína C y a la APC, se expresa mayormente en las células endoteliales, este receptor aumenta la tasa de activación de la proteína C y altera la función de la APC de anticoagulante a citoprotectora. De esa manera mejora la actividad anticoagulante mediada por APC. (Kaushansky et al., 2016).

El fibrinógeno

Es sintetizado en el hígado y circula en la sangre a una concentración de 7,4 μM , posee una semivida plasmática de 3 a 5 días, también se encuentra en los gránulos α de las plaquetas. Cuando la trombina se une a una molécula de fibrinógeno libera proteolíticamente dos fibrinopéptidos A y dos B. (Kaushansky et al., 2016).

Gracias a este proceso se produce la formación inicial de protofibrillas bicatenarias, estas se agregan en fibras gruesas que se ramifican en una malla de fibras interconectadas entre sí, además durante la polimerización de los monómeros de fibrina otras proteínas plasmáticas se unen a la superficie de la malla (fibronectina, trombospondina y VWF) contribuyendo en la generación, reticulación (mediado por el FXIII, activado por la trombina) y lisis de la fibrina. (Kaushansky et al., 2016).

El factor XIIIa también reticula otras proteínas (PAI-1, vitronectina, fibronectina y α 2-antiplasmina) a la red de fibrina. La fibrina además posee sitios de unión para integrinas que son esenciales para la adherencia plaquetaria. Al terminar la formación de la malla de fibrina, esta puede ser degradada por el sistema fibrinolítico. De esa manera se consolida el tapón plaquetario inicial en un coagulo hemostático sólido. (Kaushansky et al., 2016).

Además de su función procoagulante (Estabilización del tapón hemostático plaquetario inicial), la fibrina puede actuar como “antitrombina I”, debido a que secuestra a la trombina en el coagulo de fibrina en desarrollo, y reduce su actividad catalítica cuando está unida (trombina-fibrina). (Kaushansky et al., 2016).

Factor XIII

Es una glicoproteína heterotetrámero constituida por dos subunidades del factor XIIIa (sintetizado en monocitos, macrófagos, megacariocitos y hepatocitos) y dos del XIIIb

(sintetizado exclusivamente en el hígado y riñón) que es ensamblada en la circulación por el factor heterotetramero XIII-A2B2. Al ser activada por la trombina reticula y estabiliza los coágulos de fibrina, circula en la sangre asociado al fibrinógeno a una concentración de 94 nM y posee una semivida plasmática de 10 días. (Kaushansky et al., 2016).

La incorporación del inhibidor de la plasmina α 2-antiplasmina en el coágulo lo hace resistente al ataque fibrinolítico por la plasmina. La activación del factor XIII por la trombina no es un evento tardío en la coagulación de la sangre, ya que se activa con la misma velocidad de la trombina que la escisión de los fibrinopéptidos del fibrinógeno. (Kaushansky et al., 2016).

Varios procesos de la coagulación son dependientes del FXIII, incorporación de glóbulos rojos en coágulos, la reticulación del factor 3 del complemento (C3) a la fibrina y la retracción del coágulo por las plaquetas. Además, posee importantes funciones durante la regeneración de los tejidos y las infecciones. (Kaushansky et al., 2016).

Inhibidor de Fibrinólisis Activable por Trombina TAFI

Es un zimógeno de una metaloproteasa ligada al zinc, conocida como carboxipeptidasa B, R, o U. Es sintetizado en el hígado, circula en sangre a una concentración de 70 a 275 nM. (Kaushansky et al., 2016).

Es activado proteolíticamente por la plasmina o trombina, reacción que se acelera 1000 veces cuando la trombina se une a la trombomodulina, tras su activación cataliza la eliminación de residuos de arginina y lisina C-terminales en la fibrina, lo cual es importante para la unión y activación del plasminogeno. De esa manera reduce la formación de plasmina en los coágulos, produciendo una disminución de la lisis de este. (Kaushansky et al., 2016).

TAFIa también posee un papel antiinflamatorio, ya que puede escindir las argininas C-terminales de anafilotoxinas como la bradiquinina y péptidos de activación del complemento. No

se han identificado inhibidores de TAFIa, en si posee un mecanismo autoregulator dado por su inestabilidad y vida media menor a 15 minutos. (Kaushansky et al., 2016).

Antitrombina AT

Conocida como AT III, es un miembro de la familia serpin (su nomenclatura es SERPINC1), es sintetizada principalmente en el hígado y circula en sangre como una glicoproteína de cadena única de aminoácidos a una concentración de 2,5 μM , posee una semivida de 60 a 70 horas. (Kaushansky et al., 2016).

Los principales blancos de la AT son el FXa y el FIXa, además inhibe a los Factores XIa y XIIa, y si existe presencia de heparina inhibe al complejo Factor Tisular-FVIIa. La inhibición de la AT es similar a otras serpins, ya que actúa como un sustrato suicida en la que se une covalentemente en proporción 1:1 con la proteasa y bloque su sitio activo. (Kaushansky et al., 2016).

La heparina y sus derivados aceleran la tasa de inhibición de la AT, sea porque producen una activación alostérica en la antitrombina (cambio conformacional de la AT) la cual aumenta en 500 veces la inhibición de los factores IXa y Xa, o por aumento en la velocidad de formación del complejo trombina-antitrombina (denominado mecanismo de planilla) este efecto solo puede ser producido por heparinas de alto peso molecular (UFH). (Kaushansky et al., 2016).

Vía del Inhibidor del Factor Tisular TFPI

Posee la capacidad de inhibir la actividad del factor Xa y del complejo Factor tisular-FVIIa, circula en el plasma a una concentración de 2,5 nM, tiene una vida media de tan solo 2 minutos. La proteína S aceleran en gran medida la inhibición de la capacidad proteolítica del FXa por parte del TFPI, con lo que se consigue regulación en la generación de trombina. La gran

heterogeneidad y múltiples formas de la TFPI ha frustrado la medición con fines clínicos. (Kaushansky et al., 2016).

La importancia del TFPI fue demostrada por la sensibilización de conejos a la coagulación intravascular diseminada desencadenada por el factor tisular, después de inmunodepleción del TFPI. La inactivación completa del TFPI se da por proteólisis de las elastasas derivadas de neutrófilos y la catepsina G, lo que protege la actividad del complejo Factor Tisular-FVIIa durante procesos inflamatorios. (Kaushansky et al., 2016).

Proteína Z / Proteína Inhibidora dependiente de Proteína Z (ZPI)

ZPI es un inhibidor de proteasa de serina (SERPINA10) que inhibe los factores de la coagulación Xa y XIa, circula en el plasma a 60 nM, posee una vida media de 60 horas. La inhibición que produce la ZPI del FXa se incrementa en presencia de la Proteína Z (Glicoproteína dependiente de vitamina K que circula en sangre a una concentración de 40 nM). (Kaushansky et al., 2016).

La combinación de Proteína Z y ZPI retrasa dramáticamente la iniciación y reduce la tasa de generación de trombina en mezclas que contiene protrombina, FV, Fosfolípidos y Calcio, mas no la inhibe en presencia de FVa, lo que sugiere que la principal función de este complejo de Proteína Z y ZPI es amortiguar la respuesta de coagulación antes de la formación del complejo protrombinasa. (Kaushansky et al., 2016).

Se han realizado estudios que los bajos niveles de proteína Z esta débilmente asociado con la trombosis y accidente cerebrovascular isquémico, sin embargo, se requiere más estudios para poder demostrar una asociación definitiva como factor de riesgo para esas enfermedades trombóticas. (Kaushansky et al., 2016).

Caminos de la Hemostasia

En los años sesenta gracias a el avance en la bioquímica de la hemofilia se reconoció que la coagulación de la sangre estaba regulada por una serie secuencial de paso en los que la activación de un factor traía consigo la activación de otro, hasta llegar finalmente a la generación de trombina, se creía que cada factor existía como una proenzima que podía convertirse en una enzima activa.

Después de la identificación de los factores V y VIII como procofactores no enzimáticos para los factores Xa y IXa respectivamente, se continuó dividiendo los eventos de la coagulación en los conocidos sistemas extrínsecos e intrínsecos. Ambas vías convergen para la activación del FX, el que en conjunto al cofactor Va convierten la protrombina en trombina. Imagen 1. (Kaushansky et al., 2016).

A pesar de lo valioso de estos conocimientos, los investigadores reconocieron que las vías intrínsecas y extrínsecas no podían operar independientemente, pensamiento reforzado por la falta de tendencia hemorrágica en personas carentes del FXII el cual tiene un papel en el inicio de la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, mientras que la deficiencia de los factores VIII o IX los cuales corresponden a la misma vía producían sangrado extremo en individuos carentes de estos. (Kaushansky et al., 2016).

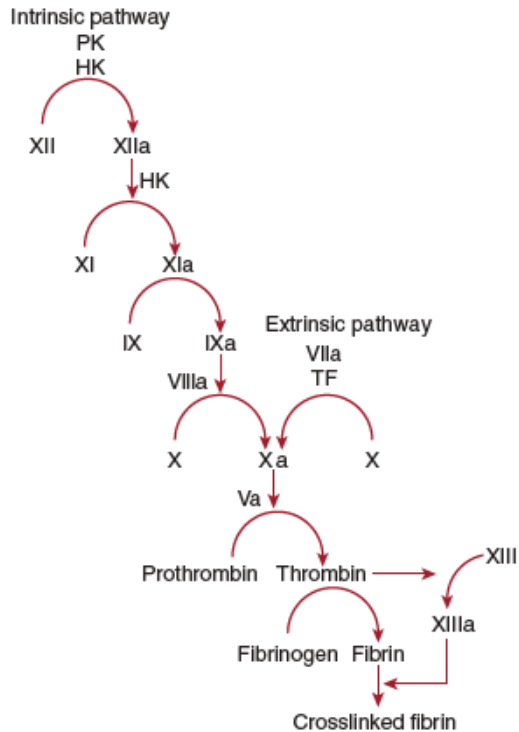


Imagen #3 Modelo de la Casaca de Coagulación, Simplificado. (Kaushansky et al., 2016).

Una observación crucial fue que el complejo Factor Tisular-FVIIa no solo produce la activación del FX, sino que también la del FIX, además debido a que ese complejo es rápidamente inactivado por el TFPI, se hizo evidente que la función del complejo Factor Tisular-FVIIa en la activación del FIX es necesaria para mantener el efecto hemostático del FXa y la producción de trombina. Además, se descubrió que la trombina era capaz de activar directamente el FXI, creando un bucle de amplificación una vez se generó la trombina. (Kaushansky et al., 2016).

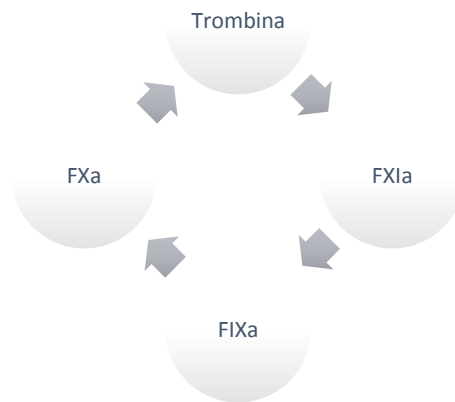


Imagen #4 Bucle de Amplificación. (Kaushansky et al., 2016).

Este último descubrimiento demostró la leve tendencia a la hemorragia en personas deficientes del FXI y la ausencia de sangrado en personas deficientes del FXII. (Kaushansky et al., 2016).

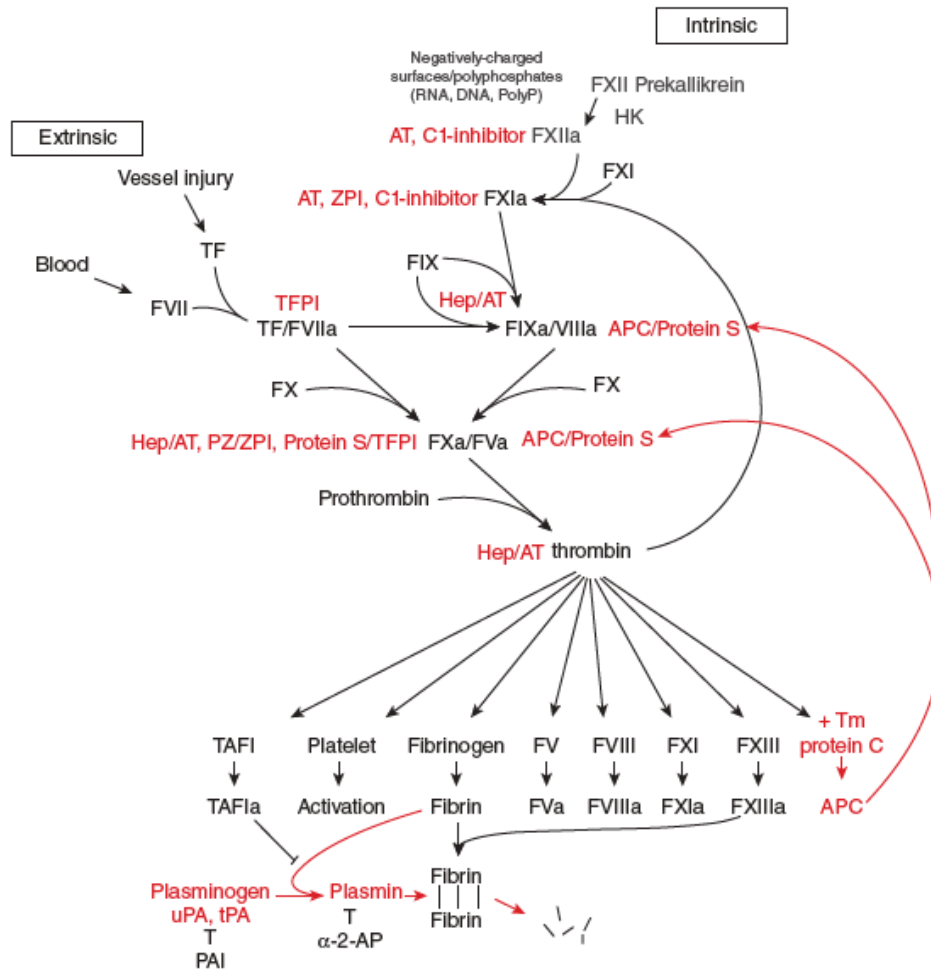


Imagen #5 Modelo revisado de coagulación. Resumen esquemático de las reacciones de coagulación en las que se han realizado varias revisiones en comparación con el modelo clásico de la cascada de coagulación. (Kaushansky et al., 2016).

Coagulación: el papel de las células

El objetivo de la coagulación es evitar la pérdida de sangre donde existe lesión vascular, esto es mediado por la formación de un coágulo de fibrina que sella el sitio de lesión en la pared del vaso. Dicho proceso inicia cuando las células que portan el Factor Tisular son expuestas a las sustancias de la sangre (lesión), este factor actúa como un receptor para el factor VII del plasma, activándolo y creando un complejo Factor Tisular-FVIIa. (Kaushansky et al., 2016).

El complejo Factor Tisular-FVIIa es responsable de la activación del factor X (Xa) y de la activación del factor IX (IXa). El FXa que se formó en la célula portadora del factor tisular interactúa con el FVa para la formación de complejos protrombinasa, los cuales generan pequeñas cantidades de trombina, esta trombina se encarga de la activación plaquetaria, de la activación de los factores V, XI, y del VIII al disociarlo del VWF. El factor Xa que se encuentra más allá de la superficie donde está el factor tisular expuesto es inhibido rápidamente por el TFPI, la AT o el complejo Proteína Z-ZPI. (Kaushansky et al., 2016).

Coagulación: el papel de las Plaquetas activadas

Las plaquetas poseen un papel de gran importancia en la localización de lesiones, ya que se adhieren y agregan al lugar donde el factor tisular se encuentre expuesto, esta activación plaquetaria esta mediada por VWF, trombina, receptores de plaquetas y componentes de la pared vascular (colágeno). (Kaushansky et al., 2016).

La activación del FXI mediada por la trombina, se ve potenciada por poli-P la cual es liberada por las plaquetas activas, una vez se ha formado el FXa se asocia con el FVa que se encuentra sobre las plaquetas, lo cual genera trombina en suficiente cantidad para coagular el fibrinógeno y formar un tapón hemostático, después el FXIII activado por la trombina reticula y estabiliza la fibrina del tapón hemostático, haciendo impermeable. Además, la trombina activa TAFI, que ayuda en la estabilización del coagulo de fibrina. (Kaushansky et al., 2016).

Las NET activan a las plaquetas e inactivan a la TFPI, dando como resultado la formación de un coagulo. Además, las NET interaccionan con el VWF, lo que favorece la adherencia plaquetaria a las NET. (Kaushansky et al., 2016).

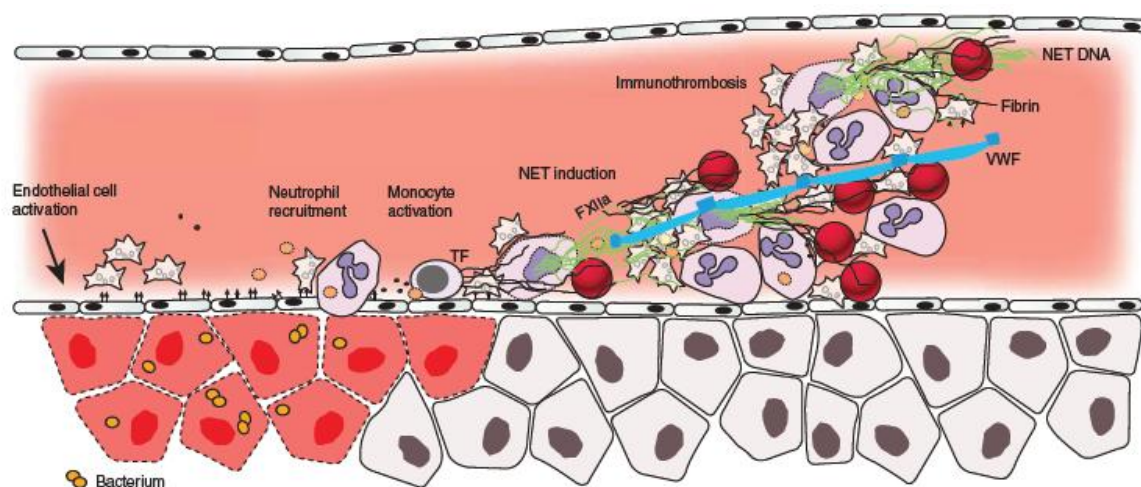


Imagen #7 Inmunotrombosis. (Kaushansky et al., 2016).

Coagulación: el papel de las Células Endoteliales

El principal papel de las células endoteliales es el confinamiento de las reacciones de coagulación al sitio de la lesión, de esa manera previene la extensión del coagulo en áreas donde no existe daño tisular (evitando oclusiones trombóticas en el lecho vascular no lesionado). Para dicha función las células endoteliales poseen dos tipos de actividades anticoagulantes/antitrombóticas. (Kaushansky et al., 2016).

El primero es el sistema de proteína C/proteína S/Trombomodulina/EPCR el cual se activa gracias a la generación de trombina, lo que genera APC en los sitios de lesión, para la posterior inactivación de los cofactores Va y VIIIa, así impide la diseminación de generación de trombina más allá de la lesión. (Kaushansky et al., 2016).

El segundo es la expresión en la superficie de la membrana celular de proteasas inhibitoras (AT y TFPI) las cuales se unen a sulfatos de heparán, e inactivan proteasas. Las células endoteliales también inhiben la activación plaquetaria al liberar inhibidores como las: Prostaciclina PGI₂, Óxido Nítrico NO, y degradando Adenosina ADP por su ecto-ADPasa expresada en sus membranas (CD39). (Kaushansky et al., 2016).

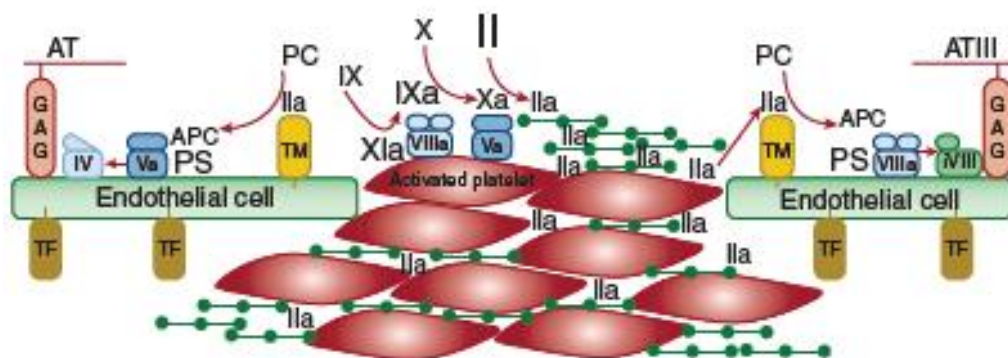


Imagen #8 El papel de las células endoteliales. (Kaushansky et al., 2016).

Anticoagulantes

Los agentes anticoagulantes pueden inhibir la trombogénesis alterando diversas vías dentro de la cascada de la coagulación o atenuando directamente la producción de trombina.

Los inhibidores indirectos, sin embargo, se dirigen y se unen a cofactores plasmáticos naturales, tales como la antitrombina, catalizando su interacción con las enzimas coagulantes.

La trombina media muchas características importantes de la coagulación, incluyendo la transformación del fibrinógeno en fibrina, la activación de las plaquetas y la amplificación de la cascada de la coagulación, esta tiene 3 sitios de unión funcionalmente importantes (sitio catalítico activo y 2 sitios de unión aniónicos, el exosito I y II). (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

El pro-exosito I está presente tanto en la protrombina como en la trombina y se une a los receptores del fibrinógeno, del factor V, del factor VIII, de la trombomodulina y del receptor activado por proteasa plaquetaria (PAR). De este modo, el pro-exosito I media la conversión del fibrinógeno, la activación por retroalimentación de los cofactores coagulantes y la activación plaquetaria. (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

El otro sitio de unión de aniones, el exosito II, está presente únicamente en la trombina y se une a la heparina, factor V, Factor VIII y al receptor plaquetario GPIIb, por lo tanto, el exosito II también media la activación plaquetaria, así como la inhibición por la heparina. (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

Heparinas.

La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son los anticoagulantes de elección en la trombosis aguda debido a su rápido inicio de la actividad antitrombótica. Dado que las heparinas dependen de la presencia de antitrombina para inhibir la coagulación, se consideran anticoagulantes indirectos. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

Las Heparinas son glucosaminoglucanos presentes en los gránulos secretores de las células cebadas, se extrae normalmente de la mucosa intestinal de cerdos en la que abundan células cebadas. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

Cada unidad USP refleja la cantidad de heparina que evita que se coagule durante 1 hora un mililitro de plasma citratado de oveja después de agregarle 0.2 ml de CaCl₂ al 1%. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

El mecanismo de acción no depende de la actividad anticoagulante intrínseca (La cual no poseen), depende de cómo se ligan a la antitrombina y aceleran la velocidad de esta para inhibir diversas proteasas de la coagulación. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

La antitrombina es un polipéptido monocatenario glucosilado el cual es sintetizada en el hígado, y circula en el plasma a una concentración aproximada de 2.6UM. La antitrombina posee la capacidad de inhibir a los factores de la coagulación activados que participan en la vía intrínseca y común, pero posee poca actividad contra el factor VIIa. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

Las heparinas contienen una secuencia de pentasacárido activa la cual es la responsable de unirse a la antitrombina y activarla, una vez activada pueden disociarse y unirse a otra molécula de antitrombina adicional, de esa manera proporciona un efecto anticoagulante continuo. Esta unión produce un cambio conformacional en la antitrombina, lo que acelera la unión e inactivación de los factores de la coagulación (XIIa, IXa, XIa, Xa y trombina). (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

Heparina No Fraccionada UFH.

La Heparina no Fraccionada forma un complejo con la antitrombina, aumentando su capacidad para inhibir a los factores IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa, previniendo la formación de fibrina e inhibiendo la activación plaquetaria inducida por la trombina y los factores V, VIII y XI. A diferencia de las LMWH, las UFH son capaces de unirse simultáneamente con la antitrombina y la trombina. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

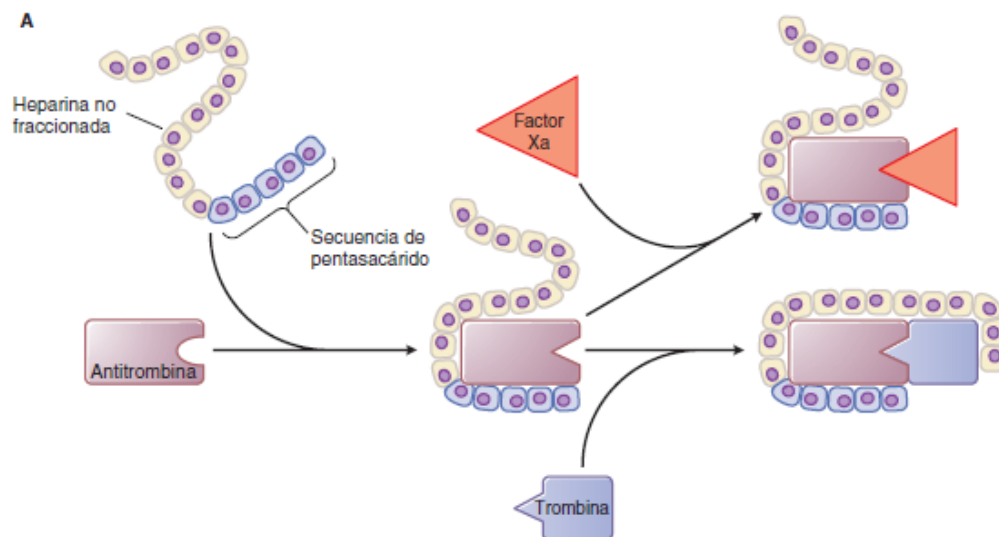


Imagen #9 Mecanismo de acción de la Heparina No Fraccionada. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

La UFH se une fácilmente a las proteínas plasmáticas, lo cual produce una respuesta anticoagulante variable después de la administración parenteral, la depuración de la UFH de la circulación sistémica depende de la dosis y se da por 2 mecanismos independientes. (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

La primera fase es rápida y saturable, se produce cuando la UFH se une a células endoteliales, macrófagos y proteínas locales en donde es despolimerizada. La segunda fase es más lenta y no es saturable, se produce mediante el riñón. (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

A dosis terapéuticas, la UFH se purifica principalmente a través de la despolimerización, con las cadenas de peso molecular más alto siendo eliminadas más rápidamente que las contrapartes de menor peso. Cuando el aclaramiento depende del riñón, las dosis aumentadas o prolongadas de heparina no fraccionada producen un aumento desproporcionado tanto en la

intensidad como en la duración del efecto anticoagulante. (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

Las rutas de administración son inyecciones subcutánea o IV (preferiblemente), en la administración subcutánea requiere dosis grandes, alrededor de 30.000 U/día (Debido a la baja disponibilidad de la UFH por esta vía), mientras que en la administración Intravenosa se obtiene concentraciones plasmáticas terapéuticas rápidamente, estas pueden ser monitorizadas y ajustadas de manera efectiva mediante tasas de infusión. (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

La administración suele realizarse por goteo intravenoso continuo, siendo evaluada por la medición del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT), la obtención de un aPTT mayor de 2 a 3 veces lo normal indica que la dosis de heparina se encuentra en sus concentraciones terapéuticas (0.3 a 0.7 unidades/ml), sin embargo algunas técnicas utilizadas para la medición de la aPTT sobreestimen la concentración plasmática de Heparina (efecto subterapéutico). (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

Al inicio del tratamiento se ajusta la velocidad de goteo cada 6 horas, realizándose también monitoreo con aPTT, y ajustando la dosis de manera que el paciente tenga niveles terapéuticos sostenibles. Siendo de gran importancia ya que la terapia inadecuada con heparina en las 24-48 horas iniciales del tratamiento predispone al tromboembolismo venoso recurrente. (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

Entre las indicaciones clínicas de las UFH se encuentran:

1. Tratamiento de síndromes coronarios agudos.
2. Tratamiento o prevención de tromboembolismo venoso profundo.
3. Fibrilación Auricular.
4. Cardioversión.

5. Trombopprofilaxis para procedimiento Ortopédico.
6. Anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal
7. Prevención de la coagulación durante la diálisis.
8. Terapia puente durante la suspensión temporal de la warfarina.
9. Embolia arterial sistémica.
10. Accidentes cerebrovasculares.
11. Antes o después de una angioplastia, cirugía de derivación coronaria, trombólisis o cirugía vascular periférica.

En pacientes con función renal fluctuante o aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min es más favorable la utilización de UFH en vez de Heparinas de bajo peso molecular, debido al riesgo de acumulación de estas últimas y aumento de sus efectos adversos.

En pacientes con riesgo de hemorragia subyacente o en aquellos críticamente enfermos con disfunción orgánica es mejor opción la utilización de UFH con una vida media y una capacidad de reversión corta.

Reacciones Farmacológicas

Los episodios hemorrágicos se asocian con la intensidad de la anticoagulación, la vía de administración, el uso concomitante de inhibidores de la glucoproteína (gp) IIB / IIIA, la aspirina o la terapia fibrinolítica.

Entre las complicaciones del uso de UFH se encuentran:

1. Hemorragia mayor.
2. Hemorragia Fatal.

3. Trombocitopenia inducida por heparina.
4. Aumento del riesgo de osteoporosis (Tratamiento mayor a 1 mes).
5. Fracturas vertebrales (Tratamiento mayor a 1 mes).
6. Hipercalemia.
7. Aumento de los niveles de AST y ALT, sin signos clínicos de disfunción hepática.

Para la determinación del riesgo de sangrado, lo más importante son los factores de riesgo específicos del paciente, en los que se encuentran:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Insuficiencia renal.
4. Bajo peso corporal.
5. Consumo excesivo del alcohol.

Heparina de Bajo Peso Molecular LMWH.

Las LMWH se ligan a la antitrombina, lo cual acelera la velocidad de la AT para inhibir los factores de la coagulación activos, sobre todo al Factor Xa, sin embargo, las LMWH no son capaces de fijarse simultáneamente a la Trombina y a la AT como si lo hacen las UFH, por lo que su efecto anticoagulante está mediado principalmente en la inhibición del FXa. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

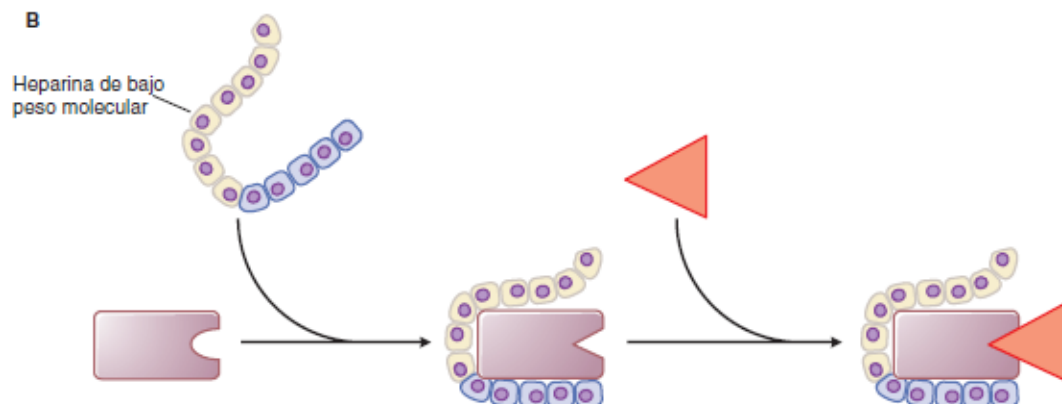


Imagen #10 Mecanismo de acción de la Heparina de Bajo Peso Molecular. (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012).

Poseen mejor biodisponibilidad subcutánea que las UFH, además la depuración renal es independiente de la dosis, y tiene una vida media más larga (17 a 21 horas), se unen en menor medida a proteínas plasmáticas.

Las LMWH se administran sea en dosis fijas para obtener trombopprofilaxis o en dosis ajustadas al peso corporal totas para anticoagulación terapéutica, no suele ser necesario monitorización con laboratorios (actividad anti-Xa) ya que esta es predecible (su efecto máximo es a las 3-5 horas después de la administración de la dosis), solo se usa monitorización en pacientes con alto riesgo (insuficiencia renal, obesidad, embarazo, incumplimiento). Por lo que las LMWH pueden ser utilizadas de manera ambulatoria.

Las indicaciones clínicas son las mismas que las Heparinas No Fraccionadas.

Entre las principales complicaciones del uso de LMWH se encuentran:

1. Hemorragia mayor.
2. Hemorragia Fatal.

Si existe una sobredosis o hemorragia potencialmente mortal, se administra Protamina por vía intravenosa, esta no revierte completamente a las LMWH, pero si puede neutralizar el efecto que tiene las LMWH sobre la Antitrombina, la Protamina invierte completamente la actividad de las LMWH sobre el anti factor IIa, y en un 60% la actividad del anti factor Xa.

Una dosis de Protamina de 1 mg neutraliza 100 unidades de anti Xa o 1 mg de LMWH, en caso de que continúe el sangrado se puede dar una segunda dosis de Protamina de 0,5 mg por 100 Unidades de anti Xa.

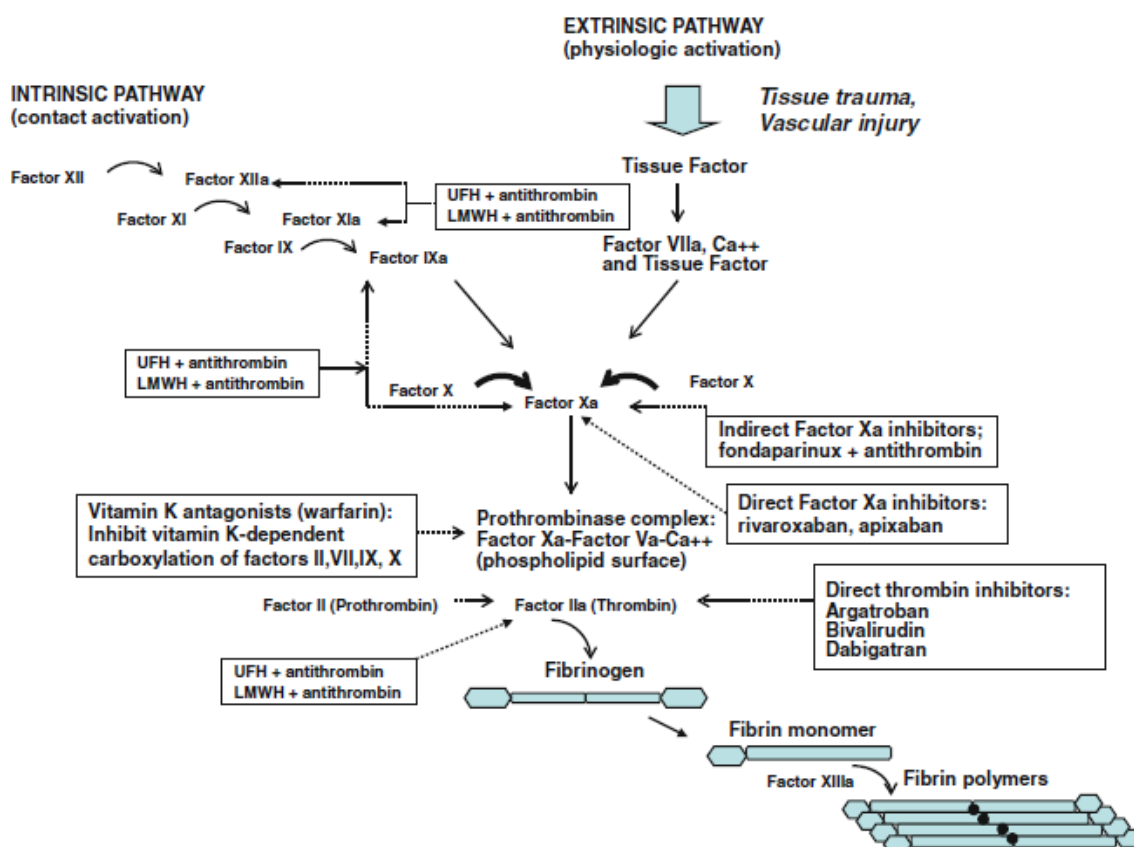


Imagen #11 Fármacos que intervienen en la cascada de la coagulación. (Alquwaizani,

Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

Marco Metodológico

Método.

El presente trabajo de investigación, apoyado con revisión bibliográfica de medicina basada en evidencia, se realizó durante los meses de julio a diciembre del 2016, con la recolección de los artículos, y la comparación de los resultados de los mismos, para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía, de la Universidad Internacional de las Américas.

A lo largo del presente año, se recolectaron múltiples artículos relacionados con el tema de investigación, Comparación De Las Ventajas Farmacológicas Y Clínicas De Las Heparinas De Bajo Peso Molecular Vs Las Heparinas No Fraccionadas, dichos artículos se basaron en los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de Inclusión.

Se revisó 14 estudios entre los años 2012 al 2016 de personas de todos los países del mundo, todos los artículos eran en idioma inglés o español, de personas pertenecientes a cualquier edad, los participantes corresponden tanto a hombres como a mujeres, con factores de riesgo asociados, entre ellos aspectos genéticos, dieta rica en grasas y carnes rojas, con antecedentes patológicos de cáncer, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal, entre otros. Esto para la realización del Análisis, en el que se comparan las diferencias Clínicas y Farmacológicas de las LMWH y UFH.

Se trabajó con estudios recientes, de medicina basada en la evidencia al utilizar los recursos digitales actuales, entre estas bases de datos como PubMed, Binass, biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas en donde se comparará la utilización de los 2 tipos de Heparinas en el mismo Estudio.

Se utilizó 3 artículos entre los años 2012 y 2016 junto con bibliografía de libros, de la edición más reciente, para la elaboración del Marco Referencial.

Criterios de Exclusión

Se descartó utilización de artículos que sean mayor a 5 años de antigüedad, por lo que artículos del 2011 no se utilizaron, de descarto también artículos que correspondan a otro idioma que no sea inglés o español.

Variables

Objetivo	Variable
<p>Describir las diferencias Farmacológicas de las Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas en diversas patologías.</p>	<p>Farmacocinética. Farmacodinamia.</p>
<p>Determinar las diferencias Clínicas de las Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas en diversas patologías.</p>	<p>Evolución Clínica: (Mortalidad, Hemorragias, Trombosis, Secuelas, Tiempo de Internamiento).</p>
<p>Señalar las ventajas del uso de Heparinas de Bajo Peso Molecular Vs las Heparinas No Fraccionadas en diversas patologías.</p>	<p>Beneficios: (Mejoría en: Incidencias, Tasas, etc)</p>

Discusión de Resultados

Comparación en las complicaciones entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en un infarto agudo de miocardio.

En el Estudio Comparison of bleeding complications and 3-year survival with low-molecular weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction: The FAST-MI registry se compara el impacto que tiene las LMWH vs las UFH en términos de eventos hemorrágicos y resultados clínicos a largo plazo en pacientes que padecieron un IAM con o sin elevación del segmento ST. La muestra del estudio fue de 3059 pacientes pertenecientes a 223 centros. Los pacientes fueron reclutados consecutivamente de UCI durante un período de 1 mes. Participaron en el estudio todas las instituciones francesas, hospitales de enseñanza universitaria, hospitales generales y regionales y clínicas privadas con UCI capaces de recibir emergencias de Síndrome Coronario Agudo.

En el estudio se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años si aceptaron participar en el estudio y fueron admitidos dentro de las 48 horas posteriores a la aparición de los síntomas para un IAM caracterizado por la elevación de troponina o MB de creatina fosfoquinasa asociada con al menos uno de los siguientes elementos: Síntomas compatibles con isquemia miocárdica; Nuevas ondas Q patológicas; y cambios en el segmento u onda ST-T compatibles con isquemia miocárdica. Los principales criterios de exclusión fueron: IAM iatrogénico (definido como un infarto miocárdico que ocurre dentro de las 48 horas de un procedimiento terapéutico [bypass, angioplastia coronaria o cualquier otra intervención médica o quirúrgica]); Diagnóstico Síndrome Coronario Agudo invalidado en favor de otro diagnóstico; angina inestable; Y ningún aumento en biomarcadores cardíacos.

En el estudio se demostró que el uso de LMWH se asoció a una reducción de un 27% del riesgo relativo en la mortalidad después de 3 años de seguimiento, en contraste con el uso de UFH. Dato que no se modificó debido al tipo de síndrome coronario agudo, sexo, índice de masa corporal, intervención coronaria percutánea o concentración de creatinina. Además, el uso de LMWH se asoció a una reducción significativa de las hemorragias mayores o de la necesidad de transfusiones en comparación con las UFH. Lo que se interpreta como una mayor supervivencia, y menores riesgos de accidentes cerebrovasculares o reinfaros cuando se utiliza LMWH contra UFH. (Puymirat et al., 2012).

El estudio concluye: Que el uso de HBPM en la práctica clínica se asocia con menos sangrado y una mejor tasa de supervivencia a los 3 años en pacientes con IAM. hallazgos, que se confirmaron en poblaciones con características basales similares, sugieren que la HBPM podría reemplazar la HNF en estos pacientes de alto riesgo como agente antitrombótico de elección en el tratamiento del síndrome coronario agudo. (Puymirat et al., 2012).

	UFH (n= 922)	LMWH (n= 1932)	Adjusted OR or HR (95% CI)	P
Major bleeding	32 (3.5)	33 (1.7)	0.66 (0.36–1.21)	0.17
Any blood transfusion	62 (6.7)	54 (2.8)	0.50 (0.33–0.75)	0.001
Major bleeding or transfusion	65 (7.0)	57 (3.0)	0.51 (0.34–0.76)	< 0.001
Three-year death	254 (27.5)	303 (15.7)	0.73 (0.61–0.86)	< 0.001
Three-year death, MI or stroke	294 (31.9)	387 (20.0)	0.73 (0.62–0.85)	< 0.001

Data are number (%). HR: hazard ratio; LMWH: low-molecular-weight heparin; MI: myocardial infarction; OR: odds ratio; UFH: unfractionated heparin.

Tabla #1 Complicaciones intrahospitalarias y resultados clínicos a los 3 años. (Puymirat et al., 2012).

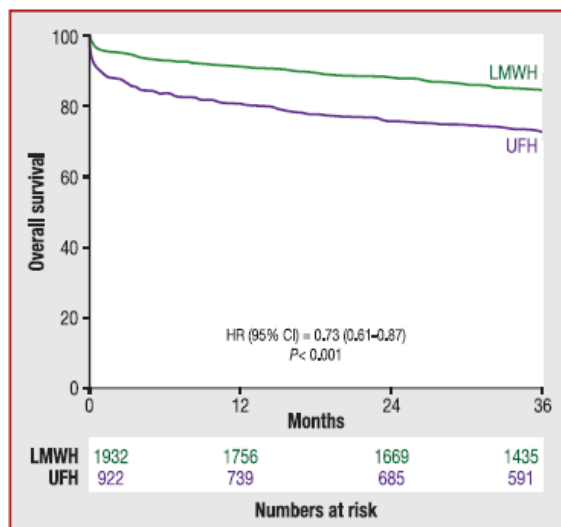


Grafico #1 Supervivencia a 3 años, según el tipo de heparina utilizada. (Puymirat et al., 2012).

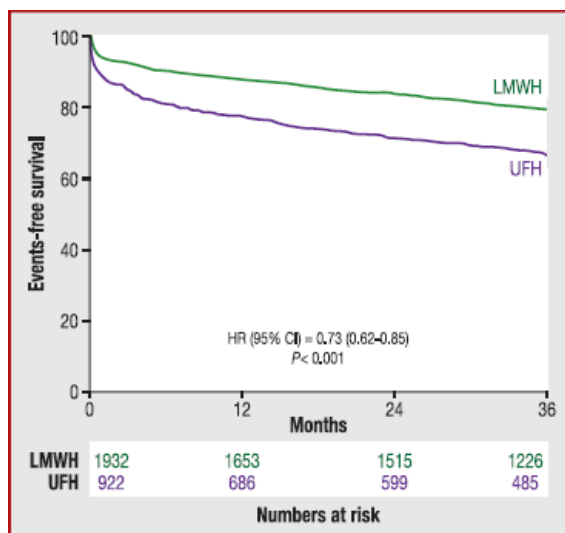


Grafico #2 Supervivencia a 3 años, sin haber padecido infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. (Puymirat et al., 2012).

Comparación en las complicaciones entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en una intervención coronaria percutánea.

En el Estudio Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis se compara la eficacia y

seguridad de la enoxaparina (una heparina de bajo peso molecular) vs UFH durante la intervención coronaria percutánea. La muestra del estudio fue de 30 966 pacientes provenientes de 23 ensayos de los cuales 10.243 (33.1%) fueron sometidos a intervención coronaria percutánea primaria para infarto de miocardio de elevación del ST, 8750 (28.2%) con intervención coronaria percutánea secundaria tras fibrinólisis y 11.973 (38.7%) Con síndrome coronario agudo sin elevación del ST o pacientes estables programados para intervención coronaria percutánea, además un total de 13 943 pacientes (45,0%) recibieron enoxaparina y 17 023 (55,0%) de heparina no fraccionada.

Las LMWH se asociaron a una reducción del riesgo relativo de mortalidad en el grupo de pacientes de mayor riesgo que poseían una elevación del segmento ST, que recibieron intervención coronaria percutánea primaria, en donde se asoció a una reducción del 48% (3,12% al utilizar LMWH y de 6,03% con UFH), y en una reducción del riesgo absoluto de mortalidad en 2,91%. Mientras que en el grupo de pacientes con menor riesgo que poseían una afección estable de la arteria coronaria que recibieron una intervención coronaria, no existió una diferencia significativa en las tasas de mortalidad entre LMWH y UFH. (Silvain et al., 2012).

Las LMWH produjeron una reducción del riesgo relativo y del riesgo absoluto de sangrado mayor en el cohorte general de pacientes en 20% y 1,20% respectivamente. Mientras que en los pacientes con elevación del segmento ST, el uso de LMWH comparado con la UFH produjo una reducción del riesgo relativo del 28%, y del riesgo absoluto en un 1,9%. (Silvain et al., 2012).

La utilización de LMWH se asoció a una reducción del riesgo relativo de muerte por IAM en el cohorte general de pacientes en 32% y riesgo absoluto de 2,01% comparado con el uso de UFH, de igual forma las LMWH se asociaron a una disminución del riesgo relativo y absoluto de

complicaciones por IAM en 25% y 1,52% respectivamente. La reducción del riesgo relativo y del riesgo absoluto de muerte por IAM fue mayor en pacientes con IAM con elevación del segmento ST, siendo de 44% y 3,6% respectivamente. (Silvain et al., 2012).

Se concluye que las LMWH son superiores a las UFH en la reducción de la mortalidad, procesos hemorrágicos mayores, y complicaciones por un IAM al utilizarse durante la intervención coronaria percutánea, efecto que es más destacable en los pacientes con intervención percutánea primaria por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. (Silvain et al., 2012).

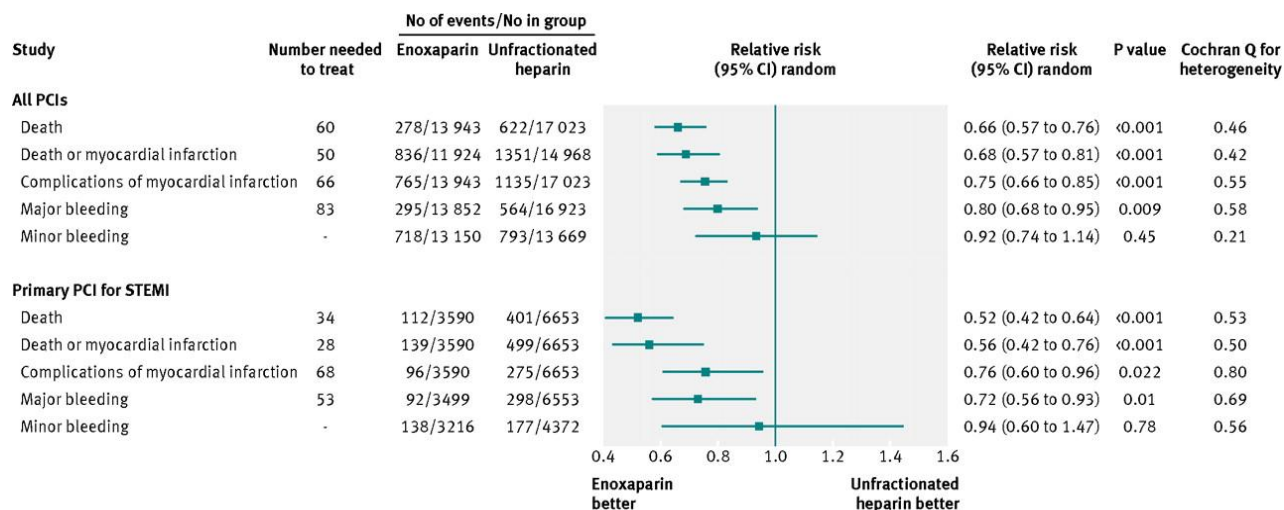


Tabla #2 Tasas de eventos combinados y razones de riesgo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI) y en subgrupo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria. (Silvain et al., 2012).

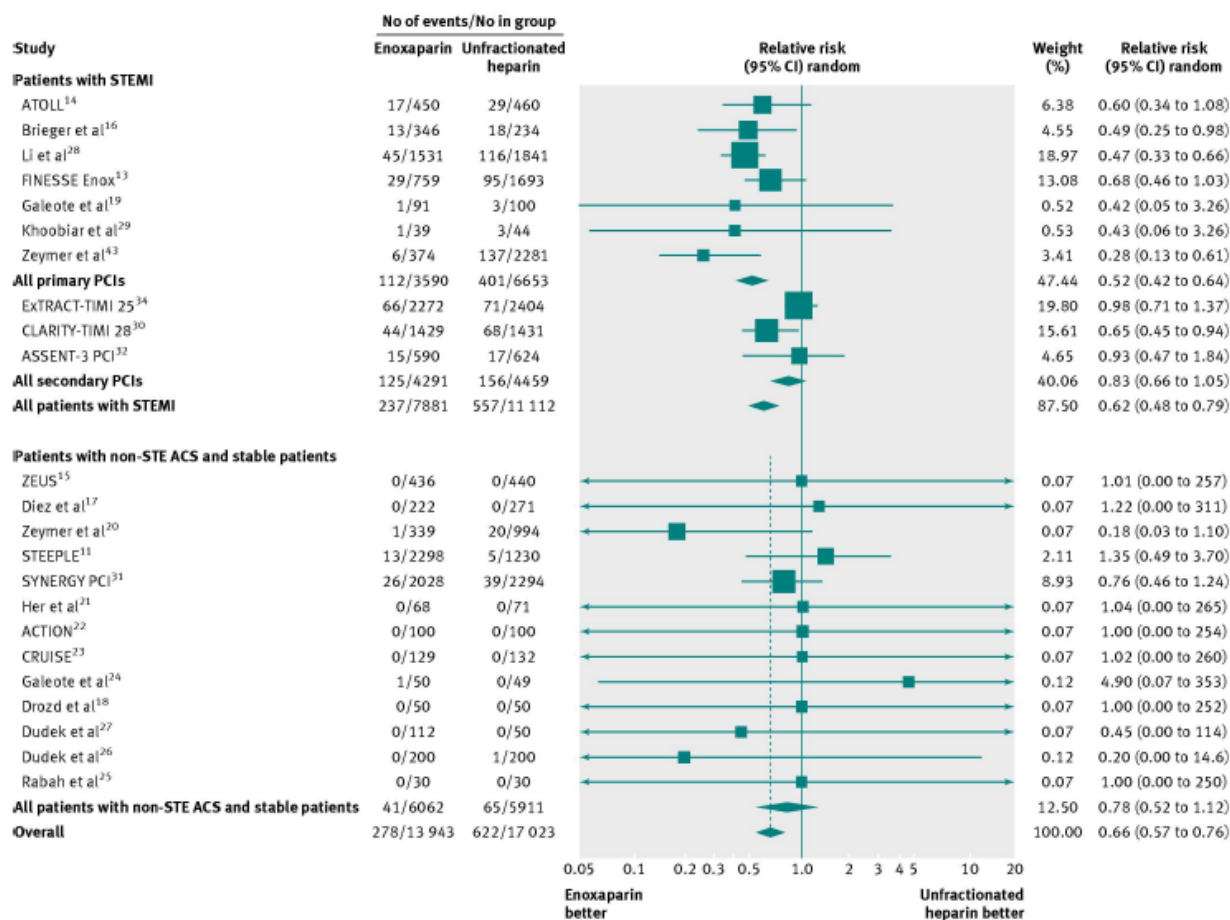


Tabla #3 Mortalidad por todas las causas en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI) tratados con enoxaparina o heparina no fraccionada. (Silvain et al., 2012).

Comparación entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada para prevención trombotrófica en cirugía bariátrica.

En el estudio Comparative Effectiveness of Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism Following Bariatric Surgery se evalúa la efectividad y seguridad de 3 estrategias profilácticas para tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. La cantidad de pacientes que participo en el estudio fue de 24777 que fueron sometidos a cirugía bariátrica entre el año 2007 al 2012.

Se evalúa 3 opciones terapéuticas para profilaxis del tromboembolismo venoso, las cuales son la utilización de un anticoagulante pre y postoperatorio, UFH preoperatorio y UFH

postoperatorio (UFH/UFH), UFH preoperatorio y LMWH postoperatorio (UFH/LMWH) y LMWH preoperatorio y LMWH postoperatorio (LMWH/LMWH).

En el estudio se evaluó las tasas de TEV (diagnóstico médico de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar que requirió tratamiento), hemorragia (sangrado que requirió transfusión o intraoperatoria o postoperatoria, o reoperación) y hemorragia grave (que requirió de 4 U de productos sanguíneos o reoperación) Ocurriendo dentro de los 30 días de la cirugía.

La utilización de LMWH/LMWH tenían una tasa TEV 66% menor que el grupo que utilizo UFH/UFH, mientras la utilización de UFH/LMWH tuvo una tasa de TEV 57% menor al grupo que utilizo UFH/UFH. No se ven diferencias con respecto a la tasa de hemorragia leve a moderada las cuales fueron 1,69%, 1,86% y 1,65% en los grupos UFH/UFH, UFH/LMWH y LMWH/LMWH respectivamente. Las tasas de hemorragia grave fueron similares, con 0,46% para la utilización de UFH/UFH, 0,60% para la utilización de UFH/LMWH y de 0,38% para LMWH/LMWH. (Birkmeyer et al., 2012).

Outcome by Treatment Category	Adjusted Rate	Adjusted OR (95% CI)	P Value
VTE			
UF/UF	0.68	1 [Reference]	
UF/LMW	0.29	0.43 (0.21-0.91)	.03
LMW/LMW	0.25	0.34 (0.19-0.62)	<.001
Low-risk subgroup (predicted risk of VTE <1%)			
UF/UF	0.59	1 [Reference]	
UF/LMW	0.22	0.31 (0.13-0.72)	.006
LMW/LMW	0.21	0.30 (0.16-0.56)	<.001
High-risk of subgroup (predicted risk of VTE ≥1%)			
UF/UF	2.12	1 [Reference]	
UF/LMW	2.36	1.09 (0.27-4.32)	.90
LMW/LMW	1.46	0.37 (0.11-1.22)	.10
Hemorrhage			
UF/UF	1.69	1 [Reference]	
UF/LMW	1.86	1.02 (0.66-1.59)	.93
LMW/LMW	1.65	0.94 (0.63-1.41)	.78
Serious hemorrhage			
UF/UF	0.46	1 [Reference]	
UF/LMW	0.60	1.05 (0.51-2.15)	.90
LMW/LMW	0.38	0.75 (0.38-1.47)	.40

Tabla #4 Comparación multivariada de grupos profilácticos de TEV sobre los riesgos de TEV y hemorragia. (Birkmeyer et al., 2012).

El estudio concluye la heparina de bajo peso molecular es más eficaz que la UFH para la prevención de la TEV postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía bariátrica y no aumenta las tasas de sangrado. (Birkmeyer et al., 2012).

Comparación clínica entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en tromboembolismo venoso asociado a insuficiencia renal.

En el estudio Low-molecular-weight or Unfractionated Heparin in Venous Thromboembolism: The Influence of Renal Function se compara la mortalidad por todas las causas dentro de los primeros 15 días después del diagnóstico de tromboembolismo venoso, además de la tasa de embolia pulmonar fatal, hemorragia fatal, tromboembolismo recurrente y sangrado mayor, al utilizar LMWH vs UFH, todo lo anterior en relación a los niveles de depuración de creatinina.

La utilización de UFH en tromboembolismo venoso asociado a aclaramiento de creatinina mayor a 60 ml/min, tiene una tasa mayor de embolia pulmonar mortal y de mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes que recibieron LMWH. Siendo la tasa de embolia pulmonar mortal por uso de UFH 2,8% y por uso de LMWH 1,2%, y la tasa de mortalidad por todas las causas en 4,5% y 2,4% por el uso de UFH y LMWH respectivamente. (Trujillo Santos et al., 2013).

No existe una tasa significativa en el embolismo pulmonar recurrente en pacientes con aclaramiento de creatinina mayor a 60 ml/min, por uso de UFH 1,3% contra 0,7% por el uso de LMWH, ni en la hemorragia mayor por uso de UFH 0,3% contra 0,3% por el uso de LMWH. (Trujillo Santos et al., 2013).

	UFH	LMWH
Patients, N	1598	1598
Clinical characteristics,		
Gender (male)	719 (45%)	723 (45%)
Mean age (y ± SD)	55 ± 17	56 ± 16
Body weight <70 kg	535 (34%)	559 (35%)
Outpatients	983 (62%)	984 (62%)
Risk factors for VTE,		
Cancer	305 (19%)	295 (19%)
Immobility ≥4 d	336 (21%)	335 (21%)
Postoperative	284 (18%)	289 (18%)
Prior VTE	301 (19%)	297 (19%)
Underlying diseases,		
Chronic lung disease	167 (11%)	158 (9.9%)
Chronic heart failure	103 (6.4%)	98 (6.1%)
Recent major bleeding	64 (4.0%)	62 (3.9%)
Anemia	583 (37%)	586 (37%)
VTE characteristics,		
For patients with PE,	1292	1296
SBP levels <100 mm Hg	114 (8.8%)*	81 (6.3%)
For patients with DVT (N = 15,745)	306	302
Proximal DVT	241 (79%)	222 (73%)
Outcome at 15 d,		
Recurrent DVT	7 (0.4%)	4 (0.3%)
Recurrent PE	20 (1.3%)	11 (0.7%)
Fatal PE	45 (2.8%)†	19 (1.2%)
Major bleeding	27 (1.7%)	17 (1.1%)
Fatal bleeding	4 (0.3%)	4 (0.3%)
Overall death	72 (4.5%)†	39 (2.4%)

Tabla #5 Causas de la muerte según los niveles de depuración de creatinina >60 mL/min.

(Trujillo Santos et al., 2013).

En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 a 60 ml/min, no se mostró una tasa significativa de tromboembolismo venosos recurrente, 0,7% en UFH contra 0% por el uso de LMWH. Además, no se encontró una tasa significativa en estos mismos pacientes respecto al embolismo pulmonar mortal, 3,2% en UFH contra 2,5% por el uso de LMWH. (Trujillo Santos et al., 2013).

	UFH	LMWH
Patients, N	277	277
Clinical characteristics,		
Gender (male)	152 (55%)	158 (57%)
Mean age (y ± SD)	76 ± 10	76 ± 10
Body weight <70 kg	76 (27%)	102 (37%)
Outpatients	176 (64%)	168 (61%)
Risk factors for VTE,		
Cancer	74 (27%)	71 (26%)
Immobility ≥4 d	67 (24%)	70 (25%)
Postoperative	25 (9.0%)	28 (10%)
Prior VTE	45 (16%)	43 (16%)
Underlying diseases,		
Chronic lung disease	32 (12%)	42 (15%)
Chronic heart failure	43 (16%)	35 (13%)
Recent major bleeding	14 (5.1%)	6 (2.2%)
Anemia	135 (49%)	126 (46%)
VTE characteristics,		
For patients with PE,	218	221
SBP levels <100 mm Hg	35 (16%)†	14 (6.3%)
For patients with DVT (N = 186)	59	56
Proximal DVT	38 (64%)	38 (68%)
Outcome at 15 d,		
Recurrent DVT	2 (0.7%)	0
Recurrent PE	3 (1.1%)	1 (0.4%)
Fatal PE	9 (3.2%)	7 (2.5%)
Major bleeding	8 (2.9%)	9 (3.2%)
Fatal bleeding	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Overall death	15 (5.4%)	16 (5.8%)

Tabla #6 Causas de la muerte según los niveles de depuración de creatinina 30-60 mL/min. (Trujillo Santos et al., 2013).

En lo que respecta a la tasa de mortalidad por todas las causas en pacientes que poseían un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min mostro un aumento significativo en los que recibieron tratamiento con UFH 15%, contra los que recibieron LMWH 8.1%. Mas no mostro una tasa significativa de embolismo pulmonar mortal al usar UFH 5.7% contra 2.4% por LMWH. (Trujillo Santos et al., 2013).

	UFH	LMWH
Patients, N	210	210
Clinical characteristics,		
Gender (male)	66 (31%)	59 (28%)
Mean age (y \pm SD)	80 \pm 11	81 \pm 11
Body weight <70 kg	136 (65%)	150 (71%)
Outpatients	108 (51%)	124 (59%)
Risk factors for VTE,		
Cancer	53 (25%)	49 (23%)
Immobility \geq 4 d	73 (35%)	65 (31%)
Postoperative	15 (7.1%)	15 (7.1%)
Prior VTE	31 (15%)	35 (17%)
Underlying diseases,		
Chronic lung disease	19 (9.0%)	26 (12%)
Chronic heart failure	34 (16%)	40 (19%)
Recent major bleeding	9 (4.3%)	8 (3.8%)
Anemia	124 (59%)	123 (59%)
VTE characteristics,		
For patients with PE,	122	130
SBP levels <100 mm Hg	17 (14%)	21 (16%)
For patients with DVT (N = 1016)	88	80
Proximal DVT	68 (77%)	63 (79%)
Outcome at 15 d,		
Recurrent DVT	0	0
Recurrent PE	0	1 (0.5%)
Fatal PE	12 (5.7%)	5 (2.4%)
Major bleeding	5 (2.4%)	7 (3.3%)
Fatal bleeding	1 (0.5%)	0
Overall death	32 (15%)*	17 (8.1%)

Tabla #7 Causas de la muerte según los niveles de depuración de creatinina <30 mL/min.

(Trujillo Santos et al., 2013).

Se muestra un análisis multivariado de los 3 subgrupos de pacientes (aclaramiento de creatinina), donde se demuestra que el uso de UFH en vez de LMWH tenía mayor riesgo de muerte por todas las causas y de mayor riesgo de sufrir embolismo pulmonar fatal. (Trujillo Santos et al., 2013).

Variables	Fatal PE OR (95% CI)	Overall Death OR (95% CI)
UFH as initial therapy (vs LMWH)	2.3 (1.5-3.6)‡	1.8 (1.3-2.4)‡
Creatinine clearance	—	1 (Reference)
> 60 mL/min	—	1.2 (0.8-1.9)
30-60 mL/min	—	2.4 (1.6-3.6)‡
<30 mL/min	—	—
Gender (male)	1.6 (1.1-2.5)*	—
Age ≥70 y	2.0 (1.3-3.0)†	1.7 (1.2-2.5)†
Body weight <70 kg	1.9 (1.2-2.9)†	1.5 (1.1-2.0)*
Cancer	3.5 (2.3-5.3)‡	3.9 (2.9-5.3)‡
Immobility ≥4 d	3.3 (2.2-5.0)‡	3.2 (2.3-4.3)‡
Anemia	—	1.6 (1.1-2.1)†
Symptomatic PE	2.8 (1.4-5.5)†	2.0 (1.3-3.1)†

Tabla #8 Análisis multivariado para la mortalidad general y embolia pulmonar fatal. (Trujillo Santos et al., 2013).

El estudio concluye que, en comparación con el tratamiento con heparina de bajo peso molecular, el tratamiento inicial con heparina no fraccionada se asoció con una mayor mortalidad y una mayor tasa de embolia pulmonar mortal en pacientes con niveles de depuración de creatinina mayores de 60 mL / min o menores de 30 mL / min, mas no en aquellos con niveles de aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml / min. (Trujillo Santos et al., 2013).

Efecto de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en los niveles de troponina i cardiaca y creatina quinasa isoenzima mb durante un procedimiento de intervención coronaria percutánea.

En el Estudio The effect of dalteparin versus unfractionated heparin on the levels of troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in elective percutaneous coronary intervention: a multicenter study se investiga la seguridad y eficacia de la Dalteparina vs Heparina no Fraccionada durante un procedimiento de Intervención Coronaria Percutánea PCI. La muestra del estudio fue de 733 pacientes divididos es 2 grupos (grupo 1: 323, recibieron Heparina no Fraccionada y grupo 2: 410, recibieron Heparina de Bajo Peso Molecular).

En el estudio se tomó muestras de sangre antes y 18-24 h después del procedimiento PCI para determinar los niveles séricos de troponina I cardiaca (cTnI) y de creatina quinasa isoenzima MB. Obteniéndose valores normales antes del procedimiento ICP en ambos grupos, cTnI $<1 \mu\text{g} / \text{l}$ y CK-MB $<25 \mu\text{g} / \text{l}$. Se establecieron criterios de infarto agudo de miocardio postquirúrgico con más de dos veces el límite superior de la normalidad ULN en CK-MB y con más de tres veces la ULN en cTnI.

18 a 24 horas después de la PCI, se mostró un aumento de los niveles de cTnI con respecto a los basales (preoperatorios), el grupo que recibió UFH tuvo niveles postoperatorios de cTnI $1,88 \pm 4,14 \mu\text{g} / \text{l}$ y el grupo que recibió LMWH $1,96 \pm 4,68 \mu\text{g} / \text{l}$. (Zhang et al., 2014).

En el grupo que utilizó UFH se encontró valores de cTnI superiores a $1 \mu\text{g} / \text{l}$, al menos 3 veces ULN, y al menos 5 veces ULN en 97 casos (30%), 43 casos (13,3%), y 23 casos (7,1%) respectivamente. Mientras que en el grupo que recibió LMWH se encontró valores de cTnI superiores a $1 \mu\text{g} / \text{l}$, al menos 3 veces ULN, y al menos 5 veces ULN en 127 casos (31%), 52 casos (12,7%) y 30 casos (7,3%) respectivamente. (Zhang et al., 2014).

18 a 24 horas después de la PCI, se mostró un aumento de los niveles de CK-MB con respecto a los basales (preoperatorios), el grupo que recibió UFH tuvo niveles postoperatorios de CK-MB $15.67 \pm 11.3 \mu\text{g} / \text{l}$ y el grupo que recibió LMWH $12.85 \pm 11.96 \mu\text{g} / \text{l}$. (Zhang et al., 2014).

En el grupo que utilizó UFH se encontró valores de CK-MB superiores a $25 \mu\text{g} / \text{l}$, al menos 2 veces ULN, y al menos 5 veces ULN en 37 casos (11,5%), 10 casos (3,1%) y 0 casos (0%) respectivamente. Mientras que en el grupo que recibió LMWH se encontró valores de CK-MB superiores a $25 \mu\text{g} / \text{l}$, al menos 2 veces ULN, y al menos 5 veces ULN en 33 casos (8,1%), 12 casos (2,9%) y 1 caso (0,2%) respectivamente. (Zhang et al., 2014).

	Group 1 (n=323)	Group 2 (n=410)	χ^2 values	P-values
cTnI				
> 1 $\mu\text{g/l}$	97 (30.0)	127 (31.0)	0.076	0.783
3 \times ULN	43 (13.3)	52 (12.7)	0.064	0.801
5 \times ULN	23 (7.1)	30 (7.3)	0.01	0.919
CK-MB				
> 25 $\mu\text{g/l}$	37 (11.5)	33 (8.1)	2.427	0.119
2 \times ULN	10 (3.1)	12 (2.9)	0.018	0.894
5 \times ULN	0 (0.0)	1 (0.2)	0.00	1.00

Tabla #9 Los valores CK-MB y cTnI postoperatorios en el grupo 1 y grupo 2. (Zhang et al., 2014).

La incidencia global de hemorragia fue 2,8% en el grupo que recibió NFH y de 1,5% en el grupo que fue tratada con LMWH. (Zhang et al., 2014).

	Group 1 (n=323)	Group 2 (n=410)	P-values
Major bleeding	1 (0.3)	0 (0)	1.00
Minor bleeding	2 (0.6)	4 (1.0)	0.60
Total number of bleeding events	9 (2.8)	6 (1.5)	0.21
Bleeding site			
Puncture-site hematoma (< 5 cm)	4 (1.2)	2 (0.5)	0.26
Puncture-site hematoma (>5 cm)	2 (0.6)	4 (1.0)	0.60
Gingival bleeding	2 (0.6)	0 (0)	1.00
Gastrointestinal bleeding	1 (0.3)	0 (0)	1.00
Hematuria	0 (0)	0 (0)	1.00
Thrombocytopenia	0 (0)	0 (0)	1.00
Cerebral bleeding	0 (0)	0 (0)	1.00

Tabla #10 Comparación de episodios hemorrágicos entre el grupo 1 y el grupo 2. (Zhang et al., 2014).

Efecto de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en el potasio sérico, en pacientes con hemodiálisis.

En el estudio Effect of Switching Unfractionated Heparin to Low-Molecular-Weight Heparin on Serum Potassium in Hemodialysis Patients se compara el efecto de los niveles de potasio en pacientes en hemodiálisis, al usar Heparina de Bajo Peso Molecular vs Heparina no Fraccionada. La muestra del estudio fue de 58 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a 2

grupos un grupo recibió UFH, 5000 unidades, y el otro recibió enoxaparina (LMWH), 0,5 mg / kg, al comienzo de cada sesión de hemodiálisis, durante 3 semanas. (Ezzatzadegan Jahromi et al., 2014).

Los niveles basales de potasio en el grupo de pacientes que recibirían UFH era de 4.9 ± 0.7 mEq / L y los que recibirían LMWH era de 4.9 ± 0.8 mEq / L. Después de 3 semanas con tratamiento de UFH los niveles séricos de potasio del grupo eran de $4,9 \pm 0,75$ mEq / L a $4,9 \pm 0,74$ mEq / L. Mientras que los que recibieron tratamiento por 3 semanas con LMWH presentaba una disminución significativa del nivel sérico de potasio $4,5 \pm 0,5$ mEq / L. (Ezzatzadegan Jahromi et al., 2014).

Mean Serum Values	Unfractionated Heparin Group (n = 29)			Enoxaparin Group (n = 29)		
	Baseline	After 3 Weeks	P	Baseline	After 3 Weeks	P
Blood urea nitrogen, mg/dL	45.9 ± 22.9	47.0 ± 22.3	.55	48.9 ± 25.7	48.9 ± 27.5	.98
Creatinine, mg/dL	6.5 ± 3.8	6.4 ± 3.6	.63	5.8 ± 3.6	5.5 ± 3.4	.13
Phosphate, mg/dL	4.1 ± 1.6	4.3 ± 1.5	.14	4.3 ± 1.4	4.7 ± 2.0	.13
Potassium, mEq/L	4.9 ± 0.7	4.9 ± 0.7	.60	4.9 ± 0.8	4.5 ± 0.5	.001

Tabla #11 Mediciones de la función renal y electrolitos antes y después de 3 semanas de tratamiento con heparina no fraccionada y enoxaparina. (Ezzatzadegan Jahromi et al., 2014).

Mientras que en pacientes que además poseían diabetes de base, los que recibieron UFH poseían niveles séricos de potasio de $4,8 \pm 0,5$ mEq / L a $4,8 \pm 0,5$ mEq / L, y los que recibieron LMWH no experimentaron una reducción significativa en los niveles séricos de potasio, los cuales eran de $4,7 \pm 0,6$ mEq / L a $4,4 \pm 0,5$ mEq / L. (Ezzatzadegan Jahromi et al., 2014).

Mean Serum Values	Unfractionated Heparin Group (n = 6)			Enoxaparin Group (n = 14)		
	Baseline	After 3 Weeks	P	Baseline	After 3 Weeks	P
Blood urea nitrogen, mg/dL	37.5 ± 6.8	36.6 ± 5.9	.55	46.5 ± 24.7	43.7 ± 26.7	.20
Creatinine, mg/dL	4.4 ± 1.5	4.5 ± 1.4	.12	5.6 ± 3.6	5.1 ± 3.3	.08
Phosphate, mg/dL	3.5 ± 0.7	3.4 ± 0.6	.68	3.8 ± 1.1	3.9 ± 1.6	.87
Potassium, mEq/L	4.8 ± 0.5	4.8 ± 0.5	> .99	4.7 ± 0.6	4.4 ± 0.5	.057

Tabla #12 Mediciones de la función renal y electrolitos antes y después de 3 semanas de tratamiento con heparina no fraccionada y enoxaparina en pacientes diabéticos. (Ezzatzadegan Jahromi et al., 2014).

El estudio concluye que las LMWH son una alternativa potencial de las UFH en pacientes en Hemodiálisis con Hiperpotasemia. (Ezzatzadegan Jahromi et al., 2014).

Comparación en entre el uso de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedad quirúrgica crítica.

En el estudio Competing Risk Analysis for Evaluation of Dalteparin Versus Unfractionated Heparin for Venous Thromboembolism in Medical-Surgical Critically Ill Patients se evalúa la eficacia de la Dalteparina (LMWH) vs la Heparina no Fraccionada en el tromboembolismo venoso, en pacientes críticos médicos y quirúrgicos. La muestra fue de 3746 pacientes críticos médico-quirúrgicos de 67 unidades de cuidados intensivos (UCI) en 6 países que recibieron Heparina no Fraccionada o Heparina de Bajo Peso Molecular. (Li et al., 2015).

Characteristics	Dalteparin Group* (n = 1873)	UFH Group† (n = 1873)
Age (year): mean (SD)	61.1 (16.5)	61.7 (16.4)
Gender: n, %		
Male	1052 (56.4)	1061 (57.0)
Female	813 (43.6)	801 (43.0)
APACHE II score: mean (SD)	21.4 (7.8)	21.7 (7.8)
History of personal or family VTE: n, %	86 (4.6)	87 (4.7)
Need for vasopressors: n, %	805 (43.2)	872 (46.8)
End-stage renal failure: n, %	60 (3.2)	58 (3.1)

Tabla #13 Características basales del grupo Dalteparina y UFH. (Li et al., 2015).

Se presentó 205 casos de trombosis venosa profunda de la pierna proximal (PLDVT), de los cuales 109 eran los que recibieron UFH y 96 era los que recibieron LMWH. De los 96 pacientes que recibieron LMWH contra los 109 que recibieron UFH el promedio de edad era 60,2 vs 61,8, sexo femenino 51,04% vs 43,12%, puntaje APACHEII 22,6 vs 22,4, historia de

tromboembolismo venoso 6,25% vs 8,26%, diagnóstico de enfermedad renal terminal 5,21% vs 2,75% y requerimiento de vasopresores 47,92% vs 55,96%. (Li et al., 2015).

Teniendo una incidencia acumulada a los 30, 60 y 90 días de PLDVT de 11,8%, 12,2% y 16,2% respectivamente, para los pacientes que recibieron LMWH contra 15,7%, 17,7% y 15,7% para los pacientes que recibieron UFH. (Li et al., 2015).

De los pacientes que recibieron LMWH 386 murieron antes de desarrollar una trombosis venosa profunda de la pierna proximal (PLDVT) contra 426 pacientes que recibieron UFH. Además, se reportó 24 casos de diagnóstico embolismo pulmonar en pacientes tratados con LMWH contra 43 casos diagnosticados en pacientes tratados con UFH. (Li et al., 2015).

Hubo 24 pacientes con incidencia de Tromboembolismo Pulmonar (PE) reportados en el grupo de Dalteparina, mientras que 43 pacientes fueron diagnosticados con PE en el grupo UFH. Dalteparina se asoció con un número significativamente menor de PE en comparación con la HNF en el análisis univariado, con un SHR de 0,58 (P-valor 0,03) para el análisis de riesgo competitivo y un HR de 0,58 (P-valor 0,03) para el método específico de la causa. (Li et al., 2015).

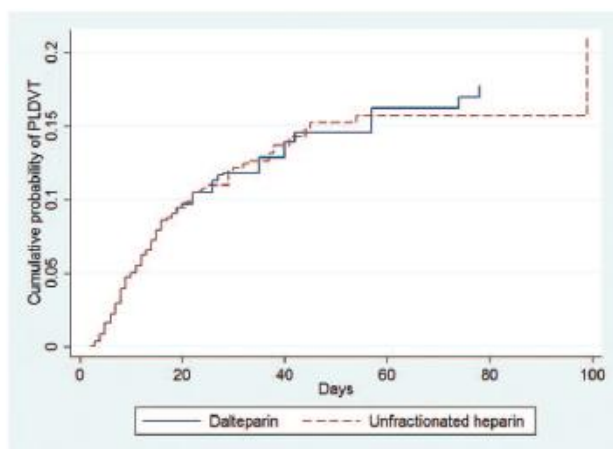


Grafico #3 Curvas de incidencia acumulada de trombosis venosa profunda de la pierna proximal (PLDVT) en Dalteparina y grupo UFH. (Li et al., 2015).

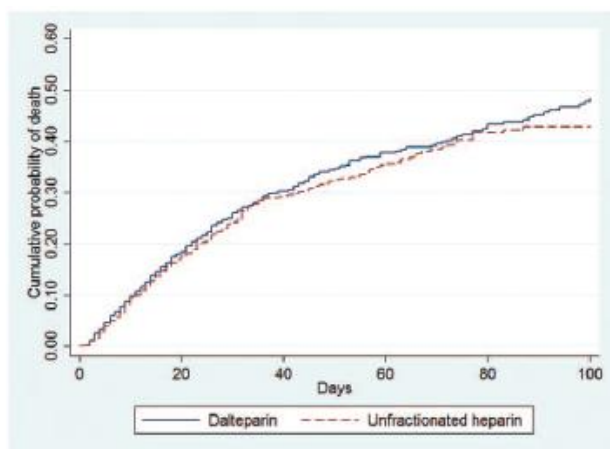


Grafico #4 Curvas de incidencia acumulada de muerte en pacientes con Dalteparina y heparina no fraccionada (UFH). (Li et al., 2015).

Method	PLDVT				PE			
	Dalteparin (n = 1873)	UFH (n = 1873)	Statistics* (95% CI)	P-Value	Dalteparin (n = 1873)	UFH (n = 1873)	Statistics* (95% CI)	P-Value
Univariate analysis								
Fine and Gray model	96 (5.13) [†]	109 (5.82) [†]	0.92 (0.71–1.21)	0.56	24 (1.28) [†]	43 (2.30) [†]	0.58 (0.35–0.95)	0.03
Cause-specific analysis			0.92 (0.70–1.21)	0.54			0.58 (0.34–0.96)	0.03
Multivariable analysis [‡]								
Fine and Gray model	96 (5.13) [†]	109 (5.82) [†]	0.92 (0.70–1.21)	0.56	24 (1.28) [†]	43 (2.30) [†]	0.54 (0.31–0.94)	0.02
Cause-specific analysis			0.92 (0.68–1.23)	0.57			0.51 (0.30–0.88)	0.01

Tabla # 14 Evaluación de la Dalteparina frente a la UFH. (Li et al., 2015).

El estudio concluye que no se encontró diferencia significativa entre la Dalteparina y la UFH en PLDVT, pero la Dalteparina redujo significativamente el riesgo de PE en pacientes críticos-médicos quirúrgicos en comparación con la UFH. (Li et al., 2015).

Comparación en el uso de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada después de trombólisis debido a gravedad de embolia pulmonar.

En el estudio *Should Low-Molecular-Weight Heparin be Preferred Over Unfractionated Heparin After Thrombolysis for Severity Pulmonary Embolism?* Se investiga la efectividad y seguridad de la LMWH después de la terapia trombolítica en tromboembolismo pulmonar. La muestra del estudio fue de 249 pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo que requirieron trombólisis. Fueron divididos en 2 grupos según la Heparina que recibieron después del tratamiento trombolítico, 122 pacientes recibieron LMWH y 127 UFH. (Senturk et al., 2015).

De 15 pacientes que presentaron episodios hemorrágicos importantes, 5 eran del grupo que recibieron LMWH contra 10 de UFH, mientras que los episodios de hemorragia menor ocurrieron en 28 pacientes, 11 pacientes que recibieron LMWH y 17 que recibieron UFH. La incidencia de muerte por todas las causas fue de 8,2% y 17,3% en los pacientes que recibieron LMWH y UFH respectivamente. (Senturk et al., 2015).

En la investigación se realizó un análisis de regresión logística para los factores de confusión, el cual encontró que las 2 opciones de tratamiento “LMWH y UFH” no estaban asociados a un mayor riesgo de mortalidad a 30 días. El estudio concluye que el tratamiento sea con LMWH o UFH presentan una eficacia similar, aunque el régimen con LMWH presentaba una menor tendencia a la hemorragia en comparación con el de UFH. (Senturk et al., 2015).

Outcome	LMWH Group (n = 122)	UFH Group (n = 127)	Unadjusted OR (95% CI)	P Value
Major hemorrhage	5 (4%)	10 (7.9%)	0.50 (0.17-1.51)	NS
Minor hemorrhage	11 (9%)	17 (13.4%)	0.64 (0.29-1.43)	NS
30-Day mortality	10 (8.2%)	22 (17.3%)	0.43 (0.19-0.94)	.031
Concomitant diseases	67 (54.9%)	60 (47.2%)	1.36 (0.83-2.24)	NS
Clinical severity (massive/submassive)	81/41	105/22	2.16 (0.91-5.14)	NS

Tabla #15 Eventos adversos, muerte y hemorragia según grupos de tratamiento para todos los pacientes. (Senturk et al., 2015).

El estudio concluye que los regímenes de HBPM presentaron una eficacia similar en los 2 grupos de pacientes con PE y PE masivos. Además, mostró que, aunque las tasas de mortalidad y las tasas de recurrencia de PE fueron similares entre los 2 tratamientos, el régimen de LMWH tuvo una menor tendencia a la hemorragia. (Senturk et al., 2015).

Comparación de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en trombosis del seno venoso cerebral.

En el estudio Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial se evalúa la eficacia y la seguridad de la LMWH vs UFH en la trombosis del seno venoso cerebral (ECVC). La muestra fue de 66 pacientes diagnosticados con CVST mediante venografía por resonancia magnética (MRV). Se evaluó la muerte y recuperación en un periodo de 3 meses en la que se les administro a 34 pacientes LMWH y a 32 UFH. (Misra et al., 2012).

De los 66 pacientes, se produjo 6 muertes durante la estancia hospitalaria, los cuales habían recibido UFH, ($P = 0,01$). En lo que respecta a la recuperación en el grupo que recibió LMWH 2 tuvieron recuperación deficiente (5,9%), 2 tuvieron recuperación parcial (5.9%) y 30 tuvieron recuperación completa (88.2%), en el grupo que recibió UFH 4 tuvieron recuperación deficiente (12,5%), 1 tuvo recuperación parcial (3,1%) y 20 tuvieron recuperación total (62,5%). (Misra et al., 2012).

Out come	LMWH <i>N</i> = 34 (%)	UFH <i>N</i> = 32 (%)
Death during hospital	0 (0)	6 (18.8)
3 months functional outcome^a		
Complete recovery	30 (88.2)	20 (62.5)
Partial recovery	2 (5.9)	1 (3.1)
Poor	2 (5.9)	4 (12.5)

Tabla #16 Resultados de pacientes con trombosis del seno venoso cerebral (CVST) en heparina no fraccionada (UFH) y heparina de bajo peso molecular (LMWH). (Misra et al., 2012).

El estudio concluye que la heparina de bajo peso molecular dio como resultado una mortalidad hospitalaria significativamente inferior en CVST en comparación con la UFH. (Misra et al., 2012).

Comparación entre la incidencia de trombocitopenia inducida por heparinas, heparinas de bajo peso molecular vs la heparina no fraccionada.

¿En el estudio Is the Incidence Trend of Heparin-Induced Thrombocytopenia Decreased by the Increased Use of Low-Molecular-Weight-Heparin? Se compara la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) al usar LMWH vs UFH. En el estudio se revisaron todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron en el hospital entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013 y que recibieron LMWH o UFH para la prevención o dosis terapéuticas durante el ingreso. La muestra total fue de 46638 pacientes. (Al-Eidan, 2015).

El principal parámetro para sospecha clínica de trombocitopenia fue: la caída del recuento de plaquetas $\geq 50\%$ de una línea base, tomándose el recuento de plaquetas antes comenzar el tratamiento con la heparina y cada 2 o 3 días desde el inicio del tratamiento, durante las primeras 2 semanas. El origen de la trombocitopenia se confirma mediante la detección de Anticuerpos inducidos por la heparina en suero mediante ELISA. (Al-Eidan, 2015).

	2011	2012	2013	Total
Heparin				
No. of patients receiving UFH	10175 (70)	8825 (58)	6890 (41)	25890 (56)
No. of patients receiving LMWH	4309 (30)	6450 (42)	9989 (59)	20748 (44)
Total No. of patients received UFH and LMWH	14484	15275	16879	46638
HIT assay				
Positive HIT assays	47 (5)	40 (5.4)	29 (6.3)	116 (5.6)
Negative HIT assays	906 (95)	701 (94.6)	433 (93.7)	1953 (94.4)
Total HIT assays performed	953	741	462	2069

Data is presented as No. (%). HIT, Heparin-induced thrombocytopenia; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

Tabla #17 Número anual de pacientes hospitalizados que recibieron heparina y número de ensayos de HIT realizados con los resultados de la prueba HIT. (Al-Eidan, 2015).

Year	Heparin		P value
	UFH	LMWH	
2011	4.42(3.27-5.87)	0.46(0.08-1.53)	<0.0001
2012	4.19(3.00-5.72)	0.47(0.12-1.27)	<0.0001
2013	3.48(2.28-5.10)	0.50(0.18-1.11)	<0.0001
Total	4.09 (3.35-4.95)	0.48 (0.23-0.89)	<0.0001

Data is presented as incidence rate (95% confidence interval). HIT, Heparin-induced thrombocytopenia; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

Tabla #18 Tasas anuales de incidencia de HIT por mil pacientes. (Al-Eidan, 2015).

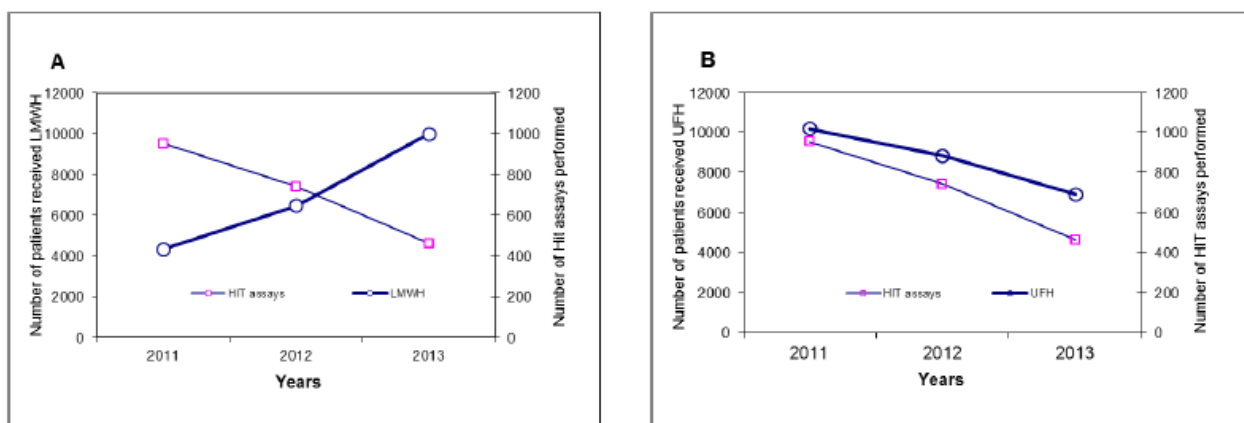


Grafico #5 “A” muestra una correlación entre el número anual de pacientes que recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el número anual de ensayos de trombocitopenia inducida por heparina (HIT). “B” muestra la correlación entre el número anual de pacientes que reciben heparina no fraccionada (UFH) y el número anual de ensayos de HIT. (Al-Eidan, 2015).

El estudio concluye en el período de tres años, se identificó una tasa de incidencia decreciente de HIT en pacientes adultos hospitalizados que pueden atribuirse al uso creciente de LMWH sobre la UFH. (Al-Eidan, 2015).

Comparación entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en enfermedad renal terminal.

En el estudio Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis se compara la eficacia y seguridad de las LMWH vs la UFH en pacientes con enfermedad renal terminal. En este estudio se realiza una revisión sistemática de 19 estudios y un metaanálisis con 4 estudios. (Palamaner et al., 2015).

Study	LMWH		UFH		Risk ratio	95% CI
	Events	No. of HD sessions	Events	No. of HD sessions		
<i>Borm et al., 1986</i>	4	10	4	10	1.00	0.34–2.93
<i>Schrader et al., 1988</i>	80	5,045	69	5,197	1.19	0.87–1.64
<i>Saltissi et al., 1999</i>	17	1,111	35	1,141	0.50	0.28–0.89
<i>Lord et al., 2002</i>	32	378	21	382	1.54	0.90–2.62
Total	133	6,544	129	6,730	1.00	0.62–1.62

Tabla #19 Tasas de eventos de comparación entre LMWH y UFH para la trombosis del circuito extracorpóreo. (Palamaner et al., 2015).

“En esta revisión sistemática y meta-análisis se observó que las LMWH eran similar a la UFH con respecto a la trombosis del circuito extracorporeal y las complicaciones hemorrágicas”. (Palamaner et al., 2015).

El estudio concluye que puede ser seguro utilizar las tres LMWH aprobadas por la FDA en pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD), recibiendo hemodiálisis intermitente regular. (Palamaner et al., 2015).

Comparación entre las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en pacientes con sepsis.

En el estudio Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a metaanalysis of randomized controlled trials se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento

con LMWH en pacientes sépticos. En dicho estudio se eligen 11 ensayos para la realización de un metaanálisis, los 11 ensayos conforman 594 pacientes que se dividieron en 2 grupos, 329 pacientes que recibieron LMWH y 265 UFH.

El metaanálisis sugiere que el tratamiento con HBPM parece reducir la mortalidad a 28 días y la puntuación APACHE II, así como la mejora de las citoquinas proinflamatorias y la actividad anticoagulante entre los pacientes sépticos, mas no hubo diferencias significativas en la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. (Fan, Jiang, Gong, & Zou, 2016)

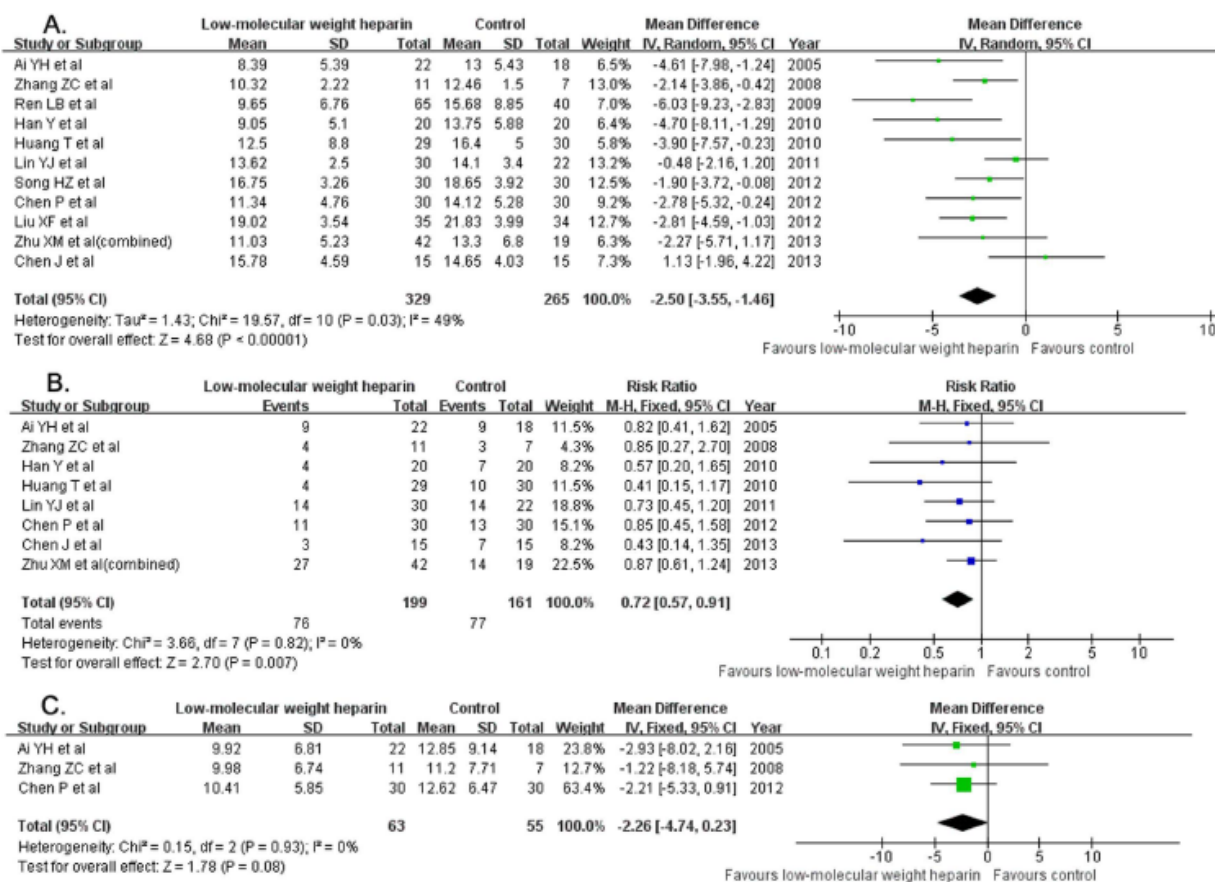


Tabla #20 Evolución clínica de los ensayos elegibles que comparaban la heparina de bajo peso molecular al tratamiento habitual (UFH). Puntaje APACHE II (A); Mortalidad a 28 días

(B); Duración de la estancia de la unidad de cuidados intensivos (C). (Fan, Jiang, Gong, & Zou, 2016).

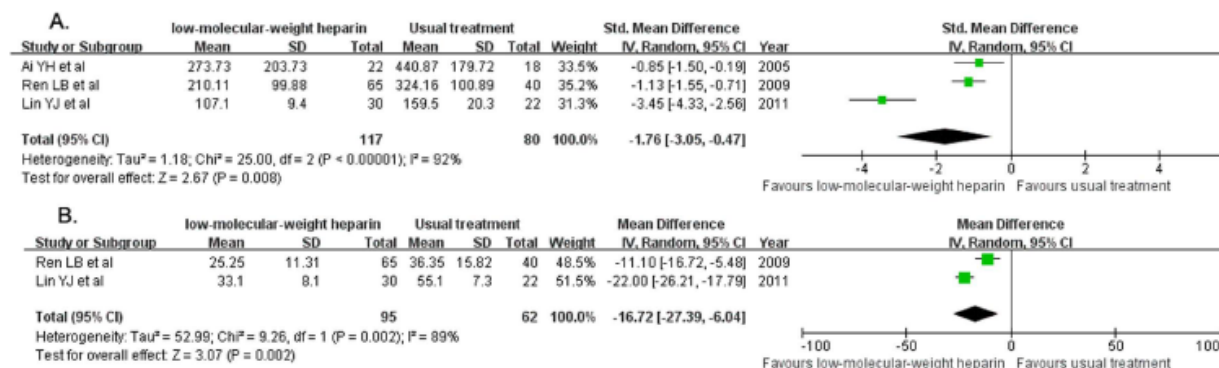


Tabla #21 Cambios en las citosinas proinflamatorias séricas de los ensayos elegibles comparando la heparina de bajo peso molecular con el tratamiento habitual (UFH). Interleucina -6 (A); Factor de necrosis tumoral- α (B). (Fan, Jiang, Gong, & Zou, 2016).

El tratamiento con LMWH en pacientes con sepsis produce muchos efectos beneficiosos, sin embargo, aumenta significativamente los eventos hemorrágicos 3.82 (95% CI 1.81–8.08). En donde se aumentó los eventos hemorrágicos gastrointestinales, y sangrados por operación invasiva (Sin embargo, estos eventos fueron leves y no necesitaron manejo especial), “Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de eventos hemorrágicos en el uso de HBPM”. (Fan, Jiang, Gong, & Zou, 2016).

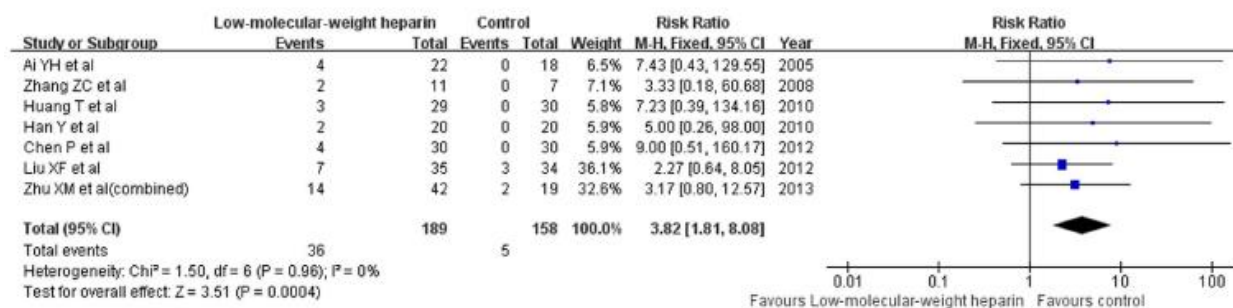


Tabla #22 Riesgo de complicaciones hemorrágicas totales, comparando la heparina de bajo peso molecular con el tratamiento habitual (UFH). (Fan, Jiang, Gong, & Zou, 2016).

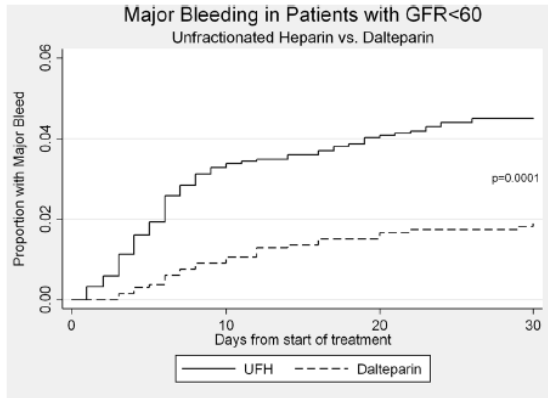
Comparación entre el riesgo de sangrado en pacientes con insuficiencia renal, heparinas de bajo peso molecular vs heparina no fraccionada.

En el estudio Treatment with Dalteparin is Associated with a Lower Risk of Bleeding Compared to Treatment with Unfractionated Heparin in Patients with Renal Insufficiency se comparó la incidencia de hemorragia clínicamente significativa en pacientes con Enfermedad crónica renal CKD que reciben dosis terapéuticas de Dalteparina a la de pacientes con CKD que reciben dosis terapéuticas de UFH. La población eran pacientes de 18 años de edad o mayores que recibieron dosis terapéuticas de Dalteparina o UFH intravenosa para las indicaciones clínicas incluyendo tromboembolismo venoso o arterial (TEV), fibrilación auricular y puente antes de la cirugía e infarto de miocardio.

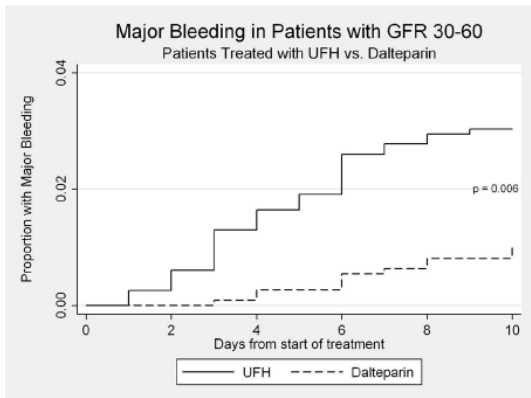
La dosificación terapéutica se definió como la documentación de al menos 10.000 unidades al día durante un mínimo de 3 días, o la heparina no fraccionada administrada durante al menos 3 días con documentación de aPTT > 50s. El deterioro renal se definió por la tasa de filtrado glomerular TFG, derivado de las ecuaciones de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD), con niveles de corte de 30 ml / min y 60 ml / min. La población fue de 3186 pacientes que presentaban una TFG <60 ml / min, los cuales fueron tratados con dosis terapéuticas de Dalteparina o UFH. De estos, 1321 (41.5%) fueron tratados con Dalteparina y 1865 (58.5%) fueron tratados con UFH. (Park et al., 2015).

Hubo un total de 80 episodios de hemorragia mayor en los 10 días posteriores a la iniciación de la anticoagulación. Los tipos más comunes de sangrado encontrados en los cohortes fueron hemorragias gastrointestinales, intraabdominales e intratorácicas. Los pacientes con TFG <60 ml / min tratados con Dalteparina tuvieron significativamente menos probabilidades de

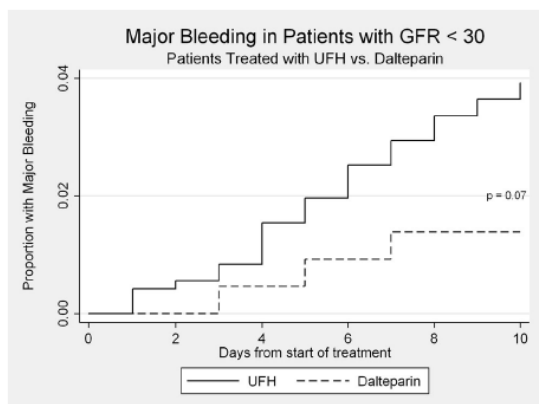
experimentar una hemorragia mayor que los pacientes tratados con heparina no fraccionada (1,14% frente a 3,49%, $p < 0,001$). (Park et al., 2015).



Grafica #6 Eventos hemorrágicos importantes en pacientes tratados con heparina no fraccionada vs Dalteparina. (Park et al., 2015).



Grafica #7 Eventos de hemorragia mayor para subgrupos con TFG de 30-60mL / min. (Park et al., 2015).



Grafica #8 Eventos hemorrágicos mayores para el subgrupo con TFG <30 ml / min. (Park et al., 2015).

El estudio concluye que la Dalteparina a dosis terapéuticas no da lugar a mayores casos de hemorragia clínicamente significativa. Nuestros hallazgos sirven como evidencia convincente de que los mayores problemas de seguridad para el uso de Dalteparina pueden no estar justificados y, por lo tanto, la facilidad de uso y la farmacocinética estable de las LMWH pueden hacer que esta terapia sea preferible a la monitorización frecuente de aPTT y los defectos inherentes de farmacocinética impredecible para la UFH. Sugerimos que la Dalteparina se use con mayor confianza en dosis terapéuticas para pacientes en hospitales con insuficiencia renal leve a moderada. (Park et al., 2015).

Comparación de heparinas de bajo peso molecular vs heparina no fraccionada como terapia puente en pacientes con accidente cerebrovascular embólico por fibrilación atrial.

En el estudio Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Low-Molecular-Weight Heparin vs. Unfractionated Heparin as Bridging Therapy in Patients with Embolic Stroke due to Atrial Fibrillation se compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la heparina de bajo peso molecular frente a la heparina no fraccionada como terapia puente en pacientes con accidente cerebrovascular embólico por fibrilación auricular.

El estudio se realizó en dos centros de neurología en Namazi Hospital y Faghighi Hospital (Shiraz Medical University afiliados Hospitales, Shiraz, Irán). Todos los sujetos fueron reclutados consecutivamente en el ensayo de octubre de 2013 a febrero de 2015. El seguimiento de los participantes finalizó el 15 de mayo de 2015. Los pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 75 años, el accidente cerebrovascular isquémico agudo documentado por la tomografía computarizada cerebral (TC) o la resonancia magnética (RM), y la fibrilación atrial (AF) confirmada por electrocardiograma (ECG) o seguimiento por 24h con Holter fueron incluidos en el estudio. Se utilizó una muestra de 74 pacientes.

En 10 pacientes (27,03%) del grupo UFH y en 4 pacientes (10,81%) en el grupo LMWH se observó el resultado final compuesto del nuevo accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio (MI) y / o muerte en el período de seguimiento. La aparición de un nuevo accidente cerebrovascular isquémico en el período de seguimiento se observó en dos pacientes (5,4%) en el grupo UFH y 0 en el grupo LMWH. No se observó infarto de miocardio (MI) en el período de seguimiento en ningún paciente. (Feiz et al., 2016).

La mortalidad en el período de seguimiento se produjo en ocho pacientes del grupo UFH (21,6%) y en cuatro pacientes (10,8%) en el grupo LMWH. Todas las hemorragias durante el período de seguimiento se observaron en siete pacientes (18,9%) en el grupo UFH y en cinco pacientes (13,5%) en el grupo LMWH. La hemorragia sintomática del SNC en el período de seguimiento se observó en cuatro pacientes (10,8%) en el grupo UFH y en tres pacientes (8,1%) en el grupo LMWH. La hemorragia asintomática del SNC en el período de seguimiento fue observada en un paciente (2,7%) en el grupo de HNF y no se observó en el grupo de LMWH. (Feiz et al., 2016).

	LMWH group	UFH group	Relative risk(CI 95%)	p-value
Death related to stroke	1(2.7%)	3(8.1%)	1.5(0.315–32.039)	0.615
day 7day 90	4(10.8%)	8(21.6%)	2(0.601–8.107)	0.345
New ischemic stroke	0	2(5.4%)	N/A ²	0.493
day 7	0	0		
day 90				
CNS hemorrhage	3(8.1%)	5(13.5%)	1.66(0.037–0.179)	0.751
Non-CNS hemorrhage	2(5.4%)	2(5.4%)	1(0.133)	1.000
Days to reach INR ratio	5.32 2.64	6.11 2.35	0.122–0.310	0.182

¹Data are means (mean SD) or numbers (%).

²N/A: not applicable. Since, the incidence of new ischemic stroke in LMWH group is 0, the relative risk analysis could not be performed.

Tabla #23 Resultados primarios y secundarios. (Feiz et al., 2016).

El estudio concluyo “Hasta donde sabemos, este es el primer ensayo clínico aleatorizado realizado para comparar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la LMWH y la UFH, en la que se incluyeron pacientes con accidente cerebrovascular isquémico puramente debidos a la fibrilación auricular (FA). Este estudio demostró que 60 mg de LMWH subcutánea dos veces al día tiene la misma eficacia y seguridad en comparación con la UFH intravenosa en este grupo de pacientes. Más importante aún, puede utilizarse con una vía de administración más conveniente y puede permitir a los pacientes usar LMWH en el hogar, lo que reduce la duración de la hospitalización y el costo total de la hospitalización. (Feiz et al., 2016).

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

Farmacológicas:

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular poseen mayores ventajas farmacocinéticas que las No Fraccionadas, al tener una buena biodisponibilidad subcutánea y mayor tiempo de vida media, permitiendo que el tiempo de administración entre cada dosis sea mucho mayor.

La depuración de las Heparinas de Bajo Peso Molecular no es dependiente de la Dosis, por lo que las alteraciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco se verán mucho menos afectadas que las concentraciones plasmáticas de Heparinas No Fraccionadas debido a que su depuración es dependiente de la Dosis y además es saturable.

El efecto Anticoagulante de las Heparinas de Bajo Peso Molecular es más predecible que las No Fraccionadas, además de que no se necesitan de estudios monitoreo para verificar su acción, al contrario de las Heparinas No Fraccionadas que requieren un control estricto.

Clínicas:

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular, han demostrado tener mejores beneficios que las No Fraccionadas como menor riesgo de Sangrado Mayor, Tromboembolismo Venoso, Tromboembolismo Pulmonar y Riesgo de Muerte Intrahospitalaria.

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular presentan menor incidencia de producir Trombocitopenia Inducida por Heparinas, en comparación con las No Fraccionadas.

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no requieren de administración por goteo continuo como las Heparinas No Fraccionadas, lo que favorece a que el paciente este menos tiempo en el Centro Medico, evitando posibles infecciones nosocomiales, y reduciendo costos en servicios de Salud.

Recomendaciones

Se recomienda aumentar el uso de Heparinas de Bajo Peso Molecular, ya que han demostrado beneficios en muchas patologías, en lo que respecta a disminución de efectos adversos clínicos y farmacológicos, además de facilitar la labor del médico para controlar el efecto antitrombótico del fármaco.

La utilización de Heparinas de Bajo Peso Molecular no solo favorece al paciente, sino también a los Centros de Salud, en donde se disminuirán los gastos en “Profesionales calificados requeridos para vigilar la administración del Fármaco (UFH)”, y además promoverá a menor cantidad de internamientos (para la administración de UFH), ya que las LMWH permiten la administración extrahospitalaria.

Se recomienda la realización de más estudios clínicos, donde se comparen a la vez las Heparinas de Bajo Peso Molecular y las Heparinas No Fraccionadas, en más patologías, ya que a pesar de existir múltiples estudios donde se comparen estas opciones profilácticas, no se puede extrapolar los resultados y beneficios de dichos tratamientos en otras patologías donde se requieran.

Referencias:

Al-Eidan, F. (2015). Is The Incidence Trend Of Heparin-Induced Thrombocytopenia Decreased By The Increased Use Of Low-Molecular-Weight-Heparin?. *Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases*, 7(1), 2015029. <http://dx.doi.org/10.4084/mjhid.2015.029>

Alquwaizani, M., Buckley, L., Adams, C., & Fanikos, J. (2013). Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Current Emergency And Hospital Medicine Reports*, 1(2), 83-97. <http://dx.doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6>

Birkmeyer, N., Finks, J., Carlin, A., Chengelis, D., Krause, K., & Hawasli, A. et al. (2012). Comparative Effectiveness of Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism Following Bariatric Surgery. *Archives Of Surgery*, 147(11), 994. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2012.2298>

Ezzatzadegan Jahromi, S., Saleh Mahmoodi, M., Behroozi, F., Roozbeh, J., & Emamghoreishi, F. (2014). Effect of Switching Unfractionated Heparin to Low-MolecularWeight Heparin on Serum Potassium in Hemodialysis Patients. *Iranian Journal Of Kidney Diseases*, 8(6), 475-480. Retrieved from <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/1413/726>

Fan, Y., Jiang, M., Gong, D., & Zou, C. (2016). Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*, 6, 25984. <http://dx.doi.org/10.1038/srep25984>

Li, G., Cook, D., Levine, M., Guyatt, G., Crowther, M., & Heels-Ansdell, D. et al. (2015). Competing Risk Analysis for Evaluation of Dalteparin Versus Unfractionated Heparin for Venous Thromboembolism in Medical-Surgical Critically Ill Patients. *Medicine*, 94(36), e1479. <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000001479>

Liu, Z., Ji, S., Sheng, J., & Wang, F. (2014). Pharmacological effects and clinical applications of ultra low molecular weight heparins. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 8(1), 1-10. <http://dx.doi.org/10.5582/ddt.8.1>

Misra, U., Kalita, J., Chandra, S., Kumar, B., & Bansal, V. (2012). Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *European Journal Of Neurology*, 19(7), 1030-1036. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03690.x>

Palamaner Subash Shantha, G., Kumar, A., Sethi, M., Khanna, R., & Pancholy, S. (2015). Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis. *Peerj*, 3, e835. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.835>

- Park, D., Southern, W., Calvo, M., Kushnir, M., Solorzano, C., Sinnet, M., & Billett, H. (2015). Treatment with Dalteparin is Associated with a Lower Risk of Bleeding Compared to Treatment with Unfractionated Heparin in Patients with Renal Insufficiency. *Journal Of General Internal Medicine*, 31(2), 182-187. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-015-3466-4>
- Puymirat, É., Aissaoui, N., Silvain, J., Bonello, L., Cuisset, T., & Motreff, P. et al. (2012). Comparison of bleeding complications and 3-year survival with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction: The FAST-MI registry. *Archives Of Cardiovascular Diseases*, 105(6-7), 347-354. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2012.04.002>
- Rocha Hernando, E. (2014). Historia de la heparina. *Angiología*, 66(5), 277-278. <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2014.05.001>
- Senturk, A., Ucar, E., Berk, S., Ozlu, T., Alt nsoy, B., & Dabak, G. et al. (2015). Should Low-Molecular-Weight Heparin be Preferred Over Unfractionated Heparin After Thrombolysis for Severity Pulmonary Embolism?. *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(4), 395-399. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029614564863>
- Silvain, J., Beygui, F., Barthelemy, O., Pollack, C., Cohen, M., & Zeymer, U. et al. (2012). Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 344(feb03 1), e553-e553. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e553>
- Trujillo Santos, J., Schellong, S., Falga, C., Zorrilla, V., Gallego, P., Barrón, M., & Monreal, M. (2013). Low-molecular-weight or Unfractionated Heparin in Venous Thromboembolism: The Influence of Renal Function. *The American Journal Of Medicine*, 126(5), 425-434. Retrieved from [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(13\)00011-9/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(13)00011-9/abstract)
- Zhang, G., Cui, W., Li, Y., Gao, X., Wei, Q., & Cao, X. et al. (2014). The effect of dalteparin versus unfractionated heparin on the levels of troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in elective percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*, 25(6), 510-515. <http://dx.doi.org/10.1097/mca.0000000000000128>
- Brunton, L., Chabner, B., & Knollman, B. (2012). *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica* (12th ed., pp. 849-876). Mc Graw Hill.
- Feiz, F., Sedghi, R., Salehi, A., Hatam, N., Bahmei, J., & Borhani-Haghighi, A. (2016). Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Low-Molecular-Weight Heparin vs. Unfractionated Heparin as Bridging Therapy in Patients with Embolic Stroke due to Atrial Fibrillation. *Official Journal Of The Zeenat Qureshi Stroke Institute*, 9(1), 35-41. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4925764/pdf/jvin-9-1-7.pdf>
- Kaushansky, K., Lichtman, M., Prchal, J., Levi, M., Press, O., Burns, L., & Caligiuri, M. (2016). *Williams Hematology* (9th ed., pp. 1915-1966). Mc Graw Hill Education.