

Características de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

A. Fernández Pavón

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA. HOSPITAL "LA PAZ". MADRID.

RESUMEN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen a partir de la heparina no fraccionada (HNF) por diversos procedimientos, obteniéndose unos productos con un peso molecular entre los 3.000 y los 9.000 daltons. La heparina tiene una acción anticoagulante que ejerce mediante la formación de un compuesto ternario, uniéndose a la antitrombina y a la trombina (IIa), para lo que se necesitan 18 sacáridos. La otra acción antitrombótica sólo necesita 5 sacáridos para unirse a la antitrombina e inhibir el factor X activado. Como las HBPM tienen una gran proporción de cadenas de menos de 18 sacáridos, poseen una mayor capacidad antitrombótica (anti-Xa) que anticoagulante (anti-IIa). Además tienen una menor afinidad por las proteínas plasmáticas, por las células endoteliales y por los macrófagos que la HNF. Tienen una mayor biodisponibilidad y una eliminación más lenta, por lo que la vida media es más prolongada que en la HNF. Las HBPM tienen una respuesta antitrombótica predecible y no necesitan control de laboratorio, salvo en caso de insuficiencia renal importante, obesidad mórbida o embarazo. En estos casos hay que medir la actividad anti-Xa. Existen menos complicaciones hemorrágicas y trombopenia que con la HNF. Las HBPM disponibles en España son bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina cuyas características se revisan y se insiste en que son fármacos distintos y no intercambiables.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son sustancias heterogéneas obtenidas a partir de la heparina clásica o no fraccionada (HNF), mediante distintos métodos de despolimerización química o enzimática, con lo que se consiguen productos que son diferentes estructuralmente y que poseen distinta capacidad anticoagulante/antitrombótica^{1,2}. En la Tabla 1 se muestran los métodos de obtención de las HBPM comercializadas en nuestro país.

Los fragmentos obtenidos presentan diferencias estructurales y diferente porcentaje de pesos moleculares con un rango entre 3.000 y 9.000 daltons, lo que supone entre 7 y 30 sa-

ABSTRACT

Low-Molecular-Weight Heparins (LMWH)

Several procedures are used to yield low molecular weight (from 3000 to 9000 daltons) heparins (LMWH) from molecules of non-fractionated heparin (NFH). Anticoagulation is the most important action of heparin and it is exerted through the formation of a ternary compound that links to antithrombin and thrombin (IIa) in presence of 18 saccharides. For the antithrombotic action of heparin only 5 saccharides are needed which mediate the linkage to antithrombin and inhibit the activated factor X. Since LMWH present a high rate of chains with less than 18 saccharides, the antithrombotic activity (anti-X) is higher than the anticoagulant activity (anti-IIa). Moreover, LMWH have less affinity for plasma proteins, endothelial cells and macrophages than NFH. LMWH show more bioavailability and less clearance rate compared to NFH. Also, the half-life of LMWH is longer than the half-life of NFH. LMWH response is predictable and laboratory control is not necessary, except for critical conditions including renal failure, morbid obesity or pregnancy. In these conditions the anti-Xa activity has to be measured. The LMWH induce less antihemorrhagic and thrombopenic complications as compared to NFH. The LMWH available in Spain include bemiparine, dalteparine, enoxaparine, nadroparine and tinzaparine. The present study reviews the features of these agents and their different properties, emphasizing that these agents are not exchangeable.

cáridos, y un valor medio de 5.000 daltons (17 sacáridos). Las porciones con peso molecular entre 2.000 y 8.000 daltons se encuentran en los preparados de HBPM en porcentajes superiores al 60% mientras que en la HNF no representa más del 15%. En la Tabla 2 se presentan los pesos moleculares medios de las diferentes heparinas de bajo peso molecular en relación con los rangos de los mismos.

Con los conocimientos actuales no se puede relacionar el peso molecular con una mejor o peor eficacia del preparado lo que, además de ser un razonamiento simplista, no se corresponde con la eficacia clínica demostrada por los diferentes productos.

Correspondencia: A. Fernández Pavón. Servicio de Hematología. Hospital "La Paz". Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.



MECANISMOS DE ACCIÓN

La acción antitrombótica de las HBPM, como ocurre en la heparina clásica, no es propia de su molécula, sino que necesita la presencia de uno de los inhibidores fisiológicos más importantes de la coagulación, la antitrombina, capaz de neutralizar a diversas serín-proteasas de la coagulación y, dentro de las mismas fundamentalmente a la trombina y al factor X activado (Xa). Cuando existe heparina circulante, la antitrombina sufre un cambio en su forma que hace más accesible su centro activo lo que acelera su actividad inhibitoria de forma importante³. La heparina se une a la antitrombina mediante un pentasacárido específico que se encuentra sólo en un tercio de las cadenas de la HNF.

La longitud de la cadena de heparina no influye en la inhibición del factor Xa. No importa si tiene muchos o pocos sacáridos, lo que importa es que exista el pentasacárido. Conocemos a esta inhibición como acción antitrombótica (Figura 1). Por el contrario, la neutralización de la trombina requiere la formación de un complejo ternario para lo que se necesitan, al menos, 18 sacáridos, es lo que conocemos como acción anticoagulante (Figura 1).

Por esto las HBPM, con una gran proporción de cadenas de menos de 18 sacáridos (Tabla 3), poseen una mayor capacidad de inhibición de la función anti-Xa que de la función anti-IIa, con un cociente de actividad anti-Xa/anti-IIa siempre mayor de 1, pero con diferencias entre los distintos productos. Existe la tendencia de utilizar este cociente de actividad anti Xa/anti IIa como hecho diferencial de las HBPM, pero no hay evidencia que apoye la idea de que diferentes cocientes se relacionen con mayor o menor eficacia clínica. Estos preparados serán capaces de controlar la cascada de la coagulación desde un lugar clave, el factor Xa. Hoy sabemos más de la inhibición del Xa que de la inhibición de la trombina, pero en las HBPM no se conoce bien la relación del efecto antitrombótico y la actividad anticoagulante de estos fármacos⁴. La importancia del efecto anti-Xa parece ampliamente demostrada a la luz de los trabajos clínicos y experimentales con preparados de muy bajo peso molecular e incluso del pentasacárido.

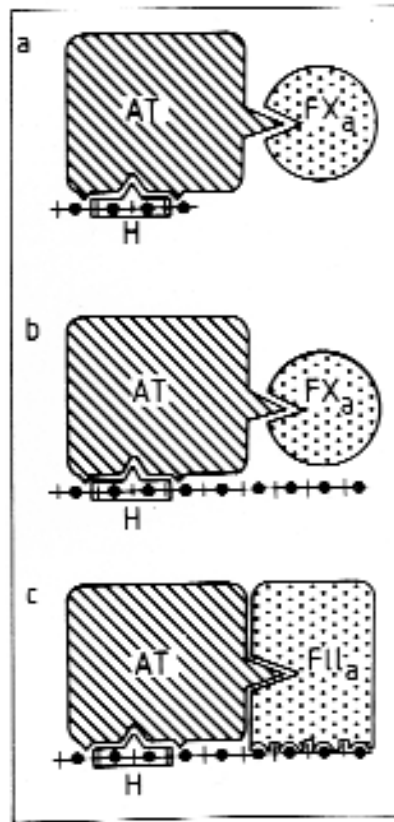


Figura 1. Mecanismo de acción de la heparina. a. Esquema representativo de la acción del pentasacárido esencial para la formación del complejo antitrombina (AT) y heparina (H). b.- Esquema de la acción antitrombótica del complejo AT+H inhibiendo el factor Xa para lo que no necesita formar un complejo ternario. c. Esquema de la acción anticoagulante del complejo AT+H inhibiendo a la trombina (FIIa) mediante la formación de un complejo ternario.

Las diferencias de las HBPM con la HNF no sólo son estructurales, sino que, al acortar sus cadenas, su carga aniónica es menos potente lo que tiene como consecuencia una menor afinidad por las proteínas plasmáticas, por las células endoteliales y por los macrófagos, afinidad que es muy intensa para la HNF, adquiriendo de esta manera nuevas e interesantes características biológicas^{5,6}.

TABLA 1. Métodos de obtención de las distintas HBPM

Dalteparina	Despolimerización con Ácido Nítrico + Cromatografía de intercambio iónico (gel filtración).
Enoxaparina	Benzilación + Despolimerización alcalina.
Nadroparina	Despolimerización con Ácido Nítrico + Precipitación con etanol.
Tinzaparina	Despolimerización enzimática con heparinasa.
Bemiparina	Despolimerización beta eliminación medio no acuoso.

TABLA 2. Pesos moleculares medios y distribución de fragmentos en las distintas HBPM

Heparinas	Peso molecular medio (daltons)	Rango de pesos Moleculares (%)
Dalteparina	5.700	2.000-9.000 (90%)
Enoxaparina	4.500	2.000-8.000 (> 68%)
Nadroparina	4.300	2.000-8.000 (75- 95%)
Tinzaparina	6.500	2.000-8.000 (60-72%)
Bemiparina	3.600	2.000-6.000 (50-75%)
HNF	15.000	2.000-8.000 (< 15%)

HNF = Heparina no fraccionada.

TABLA 3. HBPM: Relación de pesos moleculares y acción antitrombótica/anticoagulante

	Rango de pesos moleculares	% (2.000-6.000 D)	Relación ANTI X a/ ANTI II a
Dalteparina	2.000-9.000	56%	2,3:1
Enoxaparina	3.000-8000	64%	3,3:1
Nadroparina	2.000-8.000	65%	3,0:1
Tinzaparina	3.000-6.000	42%	1,9:1
Bemiparina	3.000-4.200	75%	8:1

FARMACOCINÉTICA

Las diferencias farmacocinéticas que sabemos de interés clínico indudable son:

- **Biodisponibilidad:** Las cadenas cortas de heparina se absorben mejor por vía subcutánea, y como consecuencia de ello, las HBPM presentan una biodisponibilidad del 90 al 96% frente al 15 – 29% de biodisponibilidad de la HNF.

- **Metabolismo:** La HNF presenta dos mecanismos de eliminación: uno rápido y saturable de unión a células endoteliales y macrófagos, y otro más lento, renal con una cinética de eliminación de primer orden, dosis dependiente. En las HBPM el metabolismo es independiente de la dosis, fundamentalmente renal, lento y prácticamente completo a las 24 horas. Su velocidad de aclaramiento es distinta entre los diferentes preparados existentes.

- **Vida media:** La vida media de las HBPM es mayor a la de la HNF. Administradas por vía subcutánea, y medida como actividad anti Xa, es de unas 4 horas. Tras administración endovenosa es de unas 2 horas frente a los 45–60 minutos de la HNF. Este hecho es seguramente secundario a su menor afinidad por las células endoteliales. Todas estas propiedades están resumidas en la Tabla 4.

CONTROL DE LABORATORIO

Las consecuencias clínicas de una farmacocinética más favorable que la de la HNF son:

1. Una respuesta antitrombótica predecible cuando son utilizadas por vía subcutánea, según el peso del paciente, en una o dos dosis diarias.

2. No necesitan control de laboratorio.

Existen sin embargo situaciones en las que se recomienda control analítico. Son éstas:

- Insuficiencia renal importante (creatinina \geq 3 mg/100 ml) en la que se puede acumular el fármaco y alargar su vida media.
- Obesidad mórbida.
- Embarazo.

En las dos últimas situaciones se pierde la relación peso/volumen corporal, necesiéndose probablemente comprobar que si la dosis aplicada según el peso es suficiente.

Las HBPM no alteran las pruebas básicas de la coagulación, como son la actividad de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), por lo que no son estas las técnicas de control, sino que se debe utilizar la valoración mediante técnica cromogénica de la actividad anti-Xa que debe mantenerse entre 0,5–1,0 UI anti-Xa/ml.

COMPLICACIONES

Las HBPM presentan menos complicaciones que la HNF. La menor longitud de la cadena de sacáridos de las

TABLA 4. Diferencias de las HBPM con consecuencias farmacocinéticas

Ventajas	Consecuencias
<i>Unión disminuida a:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Proteínas plasmáticas • Proteínas de la pared vascular 	Elevada biodisponibilidad
<i>Unión disminuida a:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Células endoteliales • Macrófagos 	Vida media prolongada por eliminación regular
<i>Interacción disminuida con:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas • Productos de activación plaquetar • Proteínas con acción en la hemostasia primaria 	Efecto antitrombótico más eficaz y más seguro
Elevada concentración de cadenas de < 18 sacáridos	Mayor efecto anti-Xa



HBPM hace que su carga negativa sea también menor que en el caso de la heparina clásica, por lo que también presentan menor reactividad frente a las plaquetas, y como consecuencia existe una menor incidencia de trombopenia inducida por heparina.

Las complicaciones hemorrágicas de la heparina están ligadas a su acción antitrombina y son dosis dependientes, por lo que la presencia de hemorragias mayores con el uso de HBPM es mucho menos frecuente. Como sabemos, la acción de la HNF se puede neutralizar con la administración de sulfato de protamina. Con HBPM también puede utilizarse el sulfato de protamina en caso de necesidad, aunque dicha neutralización sea parcial para estos preparados porque la actividad anti Xa se neutraliza solo parcialmente, sin embargo, en estudios experimentales, se ha comprobado el control de la hemorragia.

CONCLUSIONES

Todo lo esbozado hasta aquí hace que deba revisarse el concepto de que la heterogeneidad de las HBPM no parece reflejarse en su comportamiento clínico. Estudios bioquímicos

confirman que las HBPM difieren en la intensidad de sus efectos antitrombóticos mediados o no por la antitrombina, lo que puede tener una gran relevancia en sus distintas aplicaciones. Por ello han sido reconocidas como diferentes tanto por la OMS como por la FDA, por lo que se ha recomendado que deben probar su eficacia y seguridad en estudios lo más amplios posibles, en cada una de las opciones terapéuticas. Podemos decir que en el caso del tratamiento de la enfermedad tromboembólica existen ya suficientes estudios que demuestran que las HBPM son, al menos, igual de eficaces que la HNF, con mayor comodidad y seguridad, lo que está provocando una revolución en el manejo de las TVP. No existen todavía estudios comparativos entre distintas HBPM.

Se puede concluir que son conocimientos demostrados que:

- Las HBPM son drogas distintas y no intercambiables (OMS y FDA).
- Acción anticoagulante con predominio de acción anti-Xa frente a la anti-IIa.
- A una misma actividad anti-Xa las diferentes heparinas no presentan igual potencia antitrombótica, ni en estudios clínicos ni en experimentales.
- Con cada producto varía también su capacidad antitrombótica y los riesgos hemorrágicos de cada producto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Barrowcliffe TW. Low molecular weight heparins. *Br J Haematol* 1995;90:1-7.
- 2- Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Low molecular weight heparins: Pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998;82:3L-10L.
- 3- Hirsh J. Low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1993;70:204-6.
- 4- Rosenberg RD. Biochemistry and pharmacology of low molecular weight heparin. *Semin Haematol* 1997;34:2-8.
- 5- Bara L, Samama M. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand* 1990;536:57-61.
- 6- Fareed J, Hoppensteadt DA. Pharmacology of the low molecular weight heparins. *Semin Thromb Haemostas* 1996;22:13-8.