

Farmacología de Bemiparina

A. Fernández Pavón

HOSPITAL UNIVERSITARIO "LA PAZ". MADRID.

RESUMEN

Bemiparina es una heparina de bajo peso molecular de segunda generación. Es una sal procedente de heparina no fraccionada obtenida de la mucosa intestinal del cerdo por despolimerización química con un método de betaeliminación en medio no acuoso. Su peso molecular medio es 3.600 daltons. Produce un importante aumento del inhibidor del factor tisular plasmático, lo que aumenta el efecto anti-Xa y contribuye a su efecto antitrombótico.

Palabras clave: Heparina de bajo peso molecular. Bemiparina.

ABSTRACT

Farmacology of Bemiparin

Bemiparin is a second generation low molecular weight heparin. It's a sodic salt derived from non-fractionated heparin of pig's intestinal mucose, obtained by depolymerization methods (Beta elimination). Its molecular weight is 3,600 daltons. It produces an important elevation in the plasmatic levels of the tislular inhibitor factor, which increases the anti Xa effect and is responsible for its good antithrombotic activity.

Key Words: Low-molecular weight heparin. Bemiparin.

Se conocen como heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a todas las fracciones o fragmentos que se obtienen por ruptura de la molécula de heparina clásica o no fraccionada (HNF), mediante distintos métodos de despolimerización química o enzimática. Se consideran HBPM a todos los fragmentos obtenidos con peso molecular que oscile entre 2.000 y 9.000 daltons (con un peso medio de 5.000 daltons), y se con-

sidera HBPM de segunda generación a todo producto con peso molecular menor de 4.000 daltons, condición que en nuestro país sólo cumple la Bemiparina. En la Tabla 1 se reflejan los distintos métodos de obtención de las diferentes heparinas de bajo peso molecular que están comercializadas en nuestro país. Los productos así obtenidos son estructuralmente heterogéneos y pueden presentar acciones biológicas con alguna diferencia

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 en medio no acuoso |

TABLA 2. Pesos moleculares medios en las distintas HBPM

| Heparinas | Peso molecular medio (daltons) |
|-------------------------|--------------------------------|
| Dalteparina | 5.700 |
| Enoxaparina | 4.500 |
| Nadroparina | 4.300 |
| Tinzaparina | 6.500 |
| Bemiparina | 3.600 |
| Heparina no fraccionada | 15.000 |

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



TABLA 3. Distribución por pesos moleculares

| | < 2000 | 2000 - 6000 | > 6000 | > 8000 |
|-------------|--------|-------------|--------|--------|
| Heparina | | | | |
| Bemiparina | 11,7% | 74% | 13,3% | 4,9% |
| Enoxaparina | 17,7% | 59,2% | 23,9% | 11,4% |
| Dalteparina | 1,15% | 51,85% | 49,3% | 28,6% |
| Nadroparina | 6,2% | 64,0% | 29,4% | 15,75% |
| Tinzaparina | <10% | 66% | - | 28% |

por lo que la OMS y la FDA consideran a cada una de las HBPM que hay en el mercado como "fármacos individuales y no intercambiables"¹. Se administran por vía subcutánea, no necesitan control de laboratorio y en los diversos ensayos clínicos realizados han demostrado una eficacia superior a la HNF con mayor seguridad² por lo que han pasado a sustituir a la misma en la profilaxis y el tratamiento de la trombosis.

La Bemiparina es una sal sódica procedente de HNF existente en mucosa intestinal de cerdo. El procedimiento de obtención consiste en una despolimerización química con ruptura de cadenas de heparina por un método de beta - eliminación en *medio no acuoso* lo que la diferencia de otros preparados y da lugar a un grupo terminal muy característico (Tabla 1). Su peso molecular oscila entre 3.000 y 4.200 daltons con un valor medio de 3.600 daltons. En la Tabla 2 se observan los pesos moleculares de las distintas HBPM que reflejan sus diferencias estructurales.

Las HBPM comparten con la HNF la necesidad de formar un complejo con la antitrombina para ejercer su acción de inhibición sobre la trombina (IIa) y sobre el factor Xa. Como

sabemos, para inactivar la trombina es necesaria una longitud de cadena de al menos 18 sacáridos, lo que representa un peso molecular aproximado de 4.800 daltons, conocemos esta inactivación como acción anticoagulante. Por el contrario, para la inactivación del factor Xa basta con un menor número de sacáridos y por tanto un menor peso molecular es la acción antitrombótica.

Estas propiedades nos llevan a comprender que las HBPM tienen mayor capacidad para inactivar el factor Xa que para la inactivación de la trombina (IIa), debido a la menor longitud de sus cadenas. De aquí la importancia de los porcentajes de diferente peso molecular presentes en las HBPM recordando que los fragmentos más pequeños tienen una mayor acción anti-Xa y en consecuencia un buen efecto antitrombótico con un menor riesgo hemorrágico, riesgo que va más ligado a las cadenas de mayor longitud de fragmentos.

En la molécula de Bemiparina existe la siguiente distribución de su masa molecular:

| Porcentaje existente | Peso molecular (daltons) |
|----------------------|--------------------------|
| 11,7% | < 2000 |
| 74% | 2000 – 6000 |
| 13,3% | > 6000 |

Vemos como la Bemiparina presenta el menor porcentaje de fragmentos entre los de 6.000 daltons, en tanto que el mayor porcentaje está en los fragmentos de más de 6.000 daltons. Esta distribución de pesos moleculares comparados con los diferentes preparados se refleja en la Tabla 3. En ella podemos observar como la distribución de la Bemiparina es la más equilibrada de todas y la que posee el mayor porcentaje entre 2.000 y 6.000 daltons³.

Las cadenas más cortas de las HBPM hacen que la absorción por vía subcutánea sea mejor que para la HNF. Este hecho, junto con su eliminación exclusivamente renal e indepen-

TABLA 4. Ventajas biológicas de las heparinas de bajo peso molecular relacionadas con sus propiedades

| Propiedades | Consecuencias |
|--|--|
| Unión disminuida a: Proteínas plasmáticas Productos de activación plaquetar Células endoteliales | Respuesta anticoagulante más controlada. |
| Unión disminuida a: células endoteliales | Mayor biodisponibilidad |
| Unión disminuida a: Macrófagos | Mecanismo de aclaramiento independiente de la dosis. Semivida más larga |

TABLA 5. Comparación de las actividades anti-Xa y anti-IIa de las heparinas de bajo peso molecular

| Heparinas | Actividad anti Xa (UI/ml) | Actividad anti IIa (UI/ml) | Relación anti Xa/ anti IIa |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Bemiparina | 80 - 110 | 5 - 10 | 8 : 1 |
| Dalteparina | 140 - 160 | 50 - 60 | 2 - 3 : 1 |
| Enoxaparina | 100 - 110 | 25 - 30 | 3 - 4 : 1 |
| Nadroparina | 90 - 100 | 25 - 30 | 3 : 1 |
| Tinzaparina | 90 | 50 | 1,5-2,5 : 1 |
| Heparina no fraccionada | 160 - 180 | 160 - 180 | 1 : 1 |

TABLA 6. Resumen farmacocinético de Bemiparina

| Bemiparina (UI) | E max (UI/ml) | T max (h) | T 1/2 (h) |
|-----------------|---------------|-----------|-----------|
| 2.500 | 0,34 | 2-3 | 5,3 |
| 3.500 | 0,45 | 2-4 | 5,4 |
| 5.000 | 0,54 | 3-4 | 5,3 |
| 7.500 | 1,22 | 3-6 | 5,2 |
| 10.000 | 1,42 | 3-6 | 5,4 |
| 12.500 | 2,03 | 2-6 | 5,4 |

diente de la dosis y su mayor biodisponibilidad, hacen que estos fármacos puedan administrarse por vía subcutánea, cada 24 horas, sin necesidad de control analítico y dosificándolos según el peso del paciente. Estas circunstancias favorables para la clínica se resumen en la Tabla 4.

La distribución de los fragmentos tiene también consecuencias en la actividad anti-Xa y anti-IIa y en la relación entre ambas. "In vitro" la Bemiparina presenta una actividad de neutralización sobre el factor Xa de 80 a 110 UI/mg lo que significa 8 veces más que la acción que ejerce sobre la neutralización del IIa que es de 5 a 10 UI/mg, por lo que su relación anti-Xa / anti-IIa es de 8 / 1 (Tabla 5). La HNF neutraliza al factor Xa y al factor IIa en una relación 1:1, en tanto que las HBPM presentan cocientes mayores a favor de la acción anti-Xa³. Su actividad anti- factor Xa / anti-factor IIa será por tanto de 8:1 frente a la relación 1:1 que presenta la HNF. Como vemos, su acción anticoagulante es del mismo rango que la

del resto de las heparinas mientras que la acción antitrombótica es muy diferente y novedosa en relación con otros preparados, todo ello es consecuencia del tamaño de sus fragmentos y de su distribución.

Además sabemos que, cuando se administra heparina *in vivo*, se libera una sustancia con capacidad anticoagulante que no se neutraliza en su totalidad con el sulfato de protamina. Se ha demostrado que esta actividad residual está ligada a la liberación de un inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación que se conoce como inhibidor del factor tisular (TFPI), que es desplazado por la heparina del endotelio, donde se sintetiza y almacena, hasta el plasma, donde aumenta su concentración.

La Bemiparina produce un importante aumento del TFPI plasmático, lo que aumenta su efecto anti-Xa y contribuye a un buen efecto antitrombótico^{4,5}.

En voluntarios sanos la Bemiparina ha demostrado una actividad antifactor Xa dosis-dependiente con una absorción y eliminación que siguen una cinética de primer orden⁶.

La biodisponibilidad de Bemiparina administrada por vía subcutánea, medida con antifactor Xa, en voluntarios sanos fue del 96%. La farmacocinética de la bemiparina se resume en la Tabla 6⁶. En ella vemos que con dosis de 2.500 a 12.500 UI de Bemiparina por vía subcutánea se alcanza una actividad de anti Xa máxima de 0,34 UI/ml a 2,03 UI/ml en un tiempo de 2 a 6 horas. En dicho rango de dosis, la semivida es de 5,2 a 5,4 horas.

La Bemiparina es, por todo lo dicho anteriormente, un producto de segunda generación en el campo de las HBPM, con una relación de anti-Xa / anti-IIa de 8/1 lo que la hace muy peculiar. En los estudios realizados ha sido bien tolerada.

BIBLIOGRAFÍA

1- Ofosu CJ, Modi G, Cerskus AL, Hirsh J, Blajchman MA. Heparin with low affinity to antithrombin III inhibits the activation of prothrombin in normal plasma. *Thromb Res* 1982;28:487-97.
 2- Palmer A, Koppenhagen K, Kirchof B, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997;27:72-84.
 3- Hirsh J, Warkentin TE, Shanghessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular Weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119:64S-94S.

4- Falkon L, Gari M, Saénz Campos D, Antonijoan R, Barbanoj M, Fontcuberta J. Kinetic behaviour of the TFPI and anti-FXa. Effects after injection of a LMWH (RO-11) in healthy subjects. *Thromb Haemost* 1995;73:728-9.
 5- Falkon L, Gari M, Barbanoj M, Amiral J, Fontcuberta J. TFPI and anti-FXa kinetic profiles of a new LMWH, Bemiparin, at therapeutic subcutaneous doses. *Blood Coag Fibrinol* 1998;9:1-5.
 6- Planès A. Review of bemiparin sodium -a new second- generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1551-61.