

¿Heparinas de bajo peso molecular son todas efectivas?

¿Low molecular weight Heparines, are they all effective?

JOSÉ N. MARÚN • BARRANQUILLA

Introducción

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) provienen de la despolimerización de la molécula original de heparina no fraccionada (HNF). Éstas pueden ser por ácido nítrico, bencilación, precipitación con etanol, heparinasa y eliminación beta. Así produce un tipo de heparinas de peso molecular entre 4.000 y 6.500 Daltons con acciones anticoagulantes y antitromboticas muy heterogéneas.

Esta despolimerización conduce a los siguientes cambios:

1. Cambios en su actividad anticoagulante, con mayor actividad antifactor Xa y menor actividad antitrombínica.
2. Mejoría de la farmacocinética, con disminución de su carga aniónica y la unión a proteínas y células endoteliales, conduciendo a una mejor absorción por vía subcutánea y su vida media más prolongada.
3. Disminución de unión a plaquetas y factor 4 plaquetario, con menor incidencia de trombocitopenia por heparinas.

El grado de acción entre las HBPM es diferente, debido a una disparidad bioquímica. Esta disparidad produce cambios menores o mayores entre ellas, produciendo entidades muy parecidas pero nunca comparativas.

Características de la HBPM

- Fracciones de 2.000 a 5.000 Daltons
- Menos de 18 monosacáridos
- Inhibe a factor Xa
- Más antitrombótico que anticoagulante
- Menos trombocitopenia
- Dosificación en mg/u
- Más acción en el sistema trombótico venoso que arterial

Dada la disparidad bioquímica entre las heparinas de bajo peso molecular, aunque tengan funciones muy parecidas deben considerarse medicamentos farmacológicamente diferentes.

Mecanismo de acción de HBPM (heparinas de bajo peso molecular)

- a. Inhibe antiproteasas de serina, con mayor unión a factor Xa más que el factor II a y IXa, tiene además efecto antitrombínico.

- b. Liberación endotelial del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), con acción independiente de antitrombina.
- c. Inhibición del complejo factor VIIa/factor tisular, no dependiente de antitrombina.
- d. Inhibición de efectos procoagulantes de leucocitos dependiente de antitrombina.
- e. Efectos profibrinolíticos, no dependientes de antitrombina.
- f. Interacción con factor II de la heparina no dependiente de antitrombina.
- g. Unión con macromoléculas proteicas del plasma como glicoproteínas ricas en histidina, vitronectina y fibronectina. Efecto independiente de antitrombina.
- h. Interacción con plaquetas independiente de antitrombina.
- i. Interacción con citoquinas y factores del crecimiento, no dependiente de antitrombina.
- j. Efectos antiinflamatorios y antiproliferativos, no dependiente de antitrombina.

Disparidades entre las heparinas de bajo peso molecular

- a. Diferencias estructurales entre las HBPM, producidas por el proceso de purificación conduce a diferencias químicas en la proporción de monosacáridos y disacáridos, acción a la antitrombina carga y sulfatación, que condicionan acciones biológicas diferentes, tales como las mencionadas arriba.
- b. Todas son sales sódicas, excepto la nadroparina que es una sal cálcica
- c. La enoxaparina y nadroparina en algunos estudios han mostrado menor grado de sangrado.
- d. Tienen diferentes acciones anti factor Xa; sin embargo, lo que se documenta *in vitro* no se ha demostrado *in vivo*. Es por eso que los resultados clínicos de una HBPM

Dr. José N. Marún Chagín: Médico Hematólogo Clínica CECAC. Docente Universidad del Norte. Barranquilla

Correspondencia: e-mail: josemarun2001@yahoo.com

Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

no es equiparable a otras y sus resultados son válidos únicamente para el estudio de esa heparina.

Algunas diferencias estructurales y funcionales de las diferentes heparinas se resumen en la Tabla 1.

Estudios comparativos

Debido a las características bioquímicas diferentes, su acción sobre estos enunciados son menor o mayor dependiendo de su estructura. A pesar de esto no se han demostrado diferencias clínicas entre estas HBPM.

En todos los estudios se han comprobado en forma significativa ventajas entre HBPM sobre las HNF; sin embargo, todos los estudios entre las HBPM no han demostrado en forma significativa ventajas de una sobre la otra debido a que los estudios no son completos ni son comparativos con el tipo de pacientes. Las HBPM deben considerarse diferentes entre sí y la función anti Xa y IIa menor o mayor se compensa con otros efectos no dependientes de antitrombina.

En algunos estudios realizados se da cierta ventaja al uso de enoxaparina sobre tinzaparina y otras, como en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, sin embargo en esos estudios los pacientes tienen riesgos diferentes.

Es posible que la enoxaparina tome ventajas sobre las otras HBPM debido a que ésta ha formado parte de muchos estudios comparativos y publicaciones.

Otro estudio demostró que el uso de dalteparina o enoxaparina fue superior a HNF en reducción de mortalidad.

En muchos estudios más se demostró que varias HBPM eran igualmente efectivas en eventos tromboticos especialmente venoso, miocárdicos y superiores a HNF. En la Tabla 2 se resumen algunos estudios.

Costo

Esto depende del país de estudio debido a que en algunos sitios se usan heparinas producidas por el propio país y en

otros no, por lo cual el costo es totalmente diferente. En España la enoxaparina es la HBPM menos costosa.

Conclusiones

1. En este momento las HBPM se consideran entidades farmacológicas distintas. Esto quiere decir que las HBPM aunque son similares, sus estructuras no deben considerarse iguales sino distintas unas de otras. A pesar de estas diferencias, los estudios clínicos no han demostrado efectividad superior de una HBPM sobre la otra en forma significativa según la declaración de autoridades como la World Health Organization (WHO) y United States, Food and Drug Administration (US-FDA) en 1993 y el American Collage of Chest Physicians (ACCP).
2. Los diferentes métodos de fraccionamiento sobre la HNF para producir HBPM, produce variaciones físicas y químicas alterando su actividad biológica, antifactor Xa y anti -IIa, alterando su relación, potencia antitrombótica y capacidad de liberar el inhibidor del factor tisular que podría afectar las equivalencias de las HBPM relacionada con su dosis.
3. Los efectos clínicos de las HBPM son diferentes en grado de potencia y eficacia; sin embargo, una diferencia de una propiedad se puede compensar con la eficacia de otra, conduciendo al mismo efecto antitrombótico o anticoagulante.
4. El uso de HBPM cualquiera que sea en un país u otro, más que todo dependerá del precio, disponibilidad y oportunidad. Es de anotar que las HBPM genéricas deben cumplir con las mismas especificaciones de las comerciales para poder ser aprobadas en cualquier país.

Bibliografía

1. Pérez Requejo JL. Las heparinas regulares no fraccionadas y las heparinas de bajo peso molecular. En: Altman R. Trombosis- Fisiología, mecanismos de

Tabla 1. Diferencias en las heparinas de bajo peso molecular.

Nombre genérico (Nombre comercial)	Características en preparación Despolimerización	Peso molecular (Daltons)	Relación anti Xa/IIa	Vida media plasmática (minutos)
Dalteparina (Fragmin)	Óxido nitroso	5.819 Da	2.1 /1.	119
Enoxaparina (Clexane)	β eliminación alcalina	4.371 Da	2.7/1	129
Nadroparina (Fraxiparina)	Óxido nitroso	4.855 Da	3.2/1	129
Tinzaparina Sódica (Imnotep)	β eliminación por heparinasa	5.819 Da	1.9/1	120
Ardeparina (Normiflo)	Despolimerización oxidativa	6.000 Da	2/1	180
Certoparina (Sandoparina)	Deaminación	4.500 Da	2/1	270
Parnaparina (Fluxun)	Depolimerización oxidativa /H ₂ O	4.500 Da	2.25/1	134

Tabla 2. Algunos estudios clínicos hasta el 2.000 de las HBPM comparadas con HNF.

Estudio	Número de pacientes	Tipo de HBPM	Tiempo administración	Resultados
Reducción del daño miocárdico con el tratamiento prolongado con HBPM en enfermedad coronaria inestable	1.276	Dalteparina	40 Días	El tratamiento a largo plazo con HBPM disminuye el número de IM en pacientes con enfermedad coronaria inestable
FRISC II		Dalteparina	5-7 Meses	Redujo muerte, reinfarto, revascularización y uso de HNF
ESSENCE	3.171	Enoxaparina	14 Días	Enoxaparina fue superior a HNF en la reducción de eventos isquémicos en pacientes con angina inestable o infarto no Q
REDUCE	625	Reviparina	28 Días	La administración de reviparina disminuye la reestenosis pos ACTP.
FRICS	1.482	Dalteparina	6-45 Días	Las HBPM son al menos tan efectivas como las HNF para reducir nuevos eventos isquémicos en IM
TIMI IIA: estudio de complicaciones hemorrágicas entre las HNF y enoxaparina	3.910	Enoxaparina	14 Días	Enoxaparina menos hemorragias que las HNF
TIMI IIB: estudio entre HNF y enoxaparina en angina inestable y el infarto no Q	3.910	Enoxaparina	43 Días	Redujo con enoxaparina hasta 205 muertes y eventos isquémicos graves en comparación con HNF
ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.				
Modificado de Bermúdez A, Bermúdez P, Cano P, Medina R, Núñez P, Restrepo H, et al. Heparinas de bajo peso molecular en la cardiopatía isquémica metabólica. Bases moleculares: experiencia clínica y resultados. AVFT 2000; 19: 82-97.				

enfermedad y tratamiento. Buenos Aires: Editorial akadia; 2005.p.333-57.

- Pavón Fernández A.** Avances y controversias de las heparinas de bajo peso molecular. XLII reunión nacional de la AEHH y XVI congreso de la SETH, Simposios. *Haematologica* 2000; **85**: 97-100.
- Brosa Riestra M, Rubio-Terrés C, Nadipell V, Casado Collado A, Martínez Brotons F.** Análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. *Farm hosp (Madrid)* 2003; **27**: 210-8.
- Juárez HU.** Síndromes isquémicos coronarios agudos sin elevación del segmento ST: ¿Porque las heparinas de bajo peso molecular? ¿Por qué enoxaparina? *Arch Cardiol Mex* 2004; **74** (Suppl 2): 423-8.
- Gómez-Sandoval P, Diez-Gutiérrez F, Carpintero-Mediavilla LA, Gutiérrez A, Carrera-Díaz S, Vaquero-Puerta C, et al.** Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología* 1999; **3**: 125-36.

Medicación oral en la diabetes mellitus tipo 2

Oral medication in type 2 diabetes mellitus

GUSTAVO MÁRQUEZ • COROZAL (SUCRE)

Cada vez están más claras las indicaciones de tratamiento con antidiabéticos orales con diferentes recomendaciones y algoritmos. Estos agentes tienen su lugar solos o en combinaciones racionales, sinérgicas, complementando efectos que apuntan a mayor secreción de insulina y/o aumento de la sensibilidad a la misma. Dichas combinaciones aumentan la efectividad y reducen efectos colaterales adversos por utilizar generalmente dosis inferiores a las manejadas con monoterapia.

También se ha avanzado en el concepto de utilizar cuando se requiera, combinaciones de agentes orales desde un comienzo y algunas veces en combinación con insulina teniendo como puntos de referencia la HbA1c, y el tiempo de

Dr. Gustavo Márquez Salom: Profesor Adjunto de Medicina, División de Lípidos y Diabetes, Universidad Nacional de Colombia. Presidente Federación Diabetológica Colombiana. Corozal, Sucre.
Correspondencia: e-mail: piedegus@yahoo.es
Recibido: 26/VII/07 Aceptado: 26/VII/07