

## Heparinas de Bajo Peso Molecular en ancianos a dosis terapéutica y profiláctica

Dr. Rafael Ros Vidal. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

### 1 INTRODUCCIÓN

El tratamiento más extendido hoy en día para la Enfermedad TromboEmbólica Venosa (ETE) es: inicialmente, Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) los primeros días y AntiCoagulantes Orales (ACO) a largo plazo, durante 3, 6, 12 meses o incluso de forma indefinida dependiendo de la causa.

Los Ancianos (>70-75 años) constituyen un grupo que padece con frecuencia esta enfermedad y representan un colectivo cada vez mayor en nuestra sociedad y en nuestras consultas por el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población. También precisan tratamiento profiláctico de ETE en numerosas ocasiones ya que la edad es un factor de riesgo independiente para TVP, las encamaciones, el reposo y la patología asociada son frecuentes.

Este grupo presenta generalmente un mayor riesgo de hemorragia ante cualquier tipo de terapia anticoagulante por las patologías asociadas (cardiovasculares, sobre todo HTA), la politerapia a la que están sometidos habitualmente, mereciendo especial interés los AINEs para la patología osteoarticular y los antiagregantes para la enfermedad cardiovascular, y una mayor incidencia de traumatismos. Además, el envejecimiento se asocia a menudo con insuficiencia renal, como refleja un estudio epidemiológico español con 1.059 individuos, en el que el 67% de las personas >70 años presentaron un aclaramiento de Creatinina <60 ml/min [1]; esto puede favorecer una acumulación de los fármacos que se eliminan principalmente a través del riñón, como es el caso de las HBPM, con lo que el riesgo hemorrágico puede aumentar aún más con este tratamiento.

Por esta alta frecuencia de alteración renal en los ancianos y la posibilidad de acumulación de las HBPM, es importante conocer su función renal. En los pacientes geriátricos, la Creatinina sérica (Cr) infravalora la presencia de insuficiencia renal por la reducción de la masa muscular, principal fuente de Cr endógena; para valorar de forma adecuada la función renal es necesario el cálculo del Aclaramiento de Cr (Fórmula de Cockcroft-Gault).

El desarrollo de las HBPM fue impulsado por sus mejores propiedades farmacocinéticas, como una semivida más larga y una biodisponibilidad mayor que la Heparina No Fraccionada (HNF), así como una respuesta a la dosis más previsible, por lo que no suele ser necesario el control analítico durante el tratamiento. Esto facilita la terapia ambulatoria, que es especialmente beneficiosa para el paciente anciano, en el que el ingreso se asocia con frecuencia a desorientación-agitación, riesgo de infecciones nosocomiales

La eliminación de las HBPM depende de la longitud de la cadena de glicosaminoglicanos (peso molecular). Así, las de mayor peso molecular (Tinzaparina, peso molecular medio de 6.500 Dalton, Dalteparina 5.700 D) se eliminan principalmente por el Sistema Retículo-Endotelial (SRE) y las de menor peso (Bemiparina 3.600 D, Nadroparina 4.300 D, Enoxaparina 4.500 D) lo hacen fundamentalmente a través de riñón. La HNF tiene un peso medio de 15.000 D y se elimina a través del SRE hepático.

Los pacientes geriátricos son excluidos de la mayoría de Ensayos Clínicos realizados sobre HBPM y ETE por la mayor dificultad para completar el estudio o firmar el consentimiento informado por deterioro cognitivo, por las enfermedades concomitantes, por la propia edad, que es con frecuencia un criterio de exclusión. Así, la información sobre estas cuestiones planteadas es escasa, como el riesgo de hemorragia en ancianos durante el tratamiento con HBPM o la acumulación de actividad anti-Xa en ancianos.

Vamos a analizar los estudios más relevantes, por diseño y tamaño muestral, sobre HBPM en ancianos y en insuficiencia renal, como tratamiento anticoagulante y como profilaxis de ETE.

### 2 COMENTARIOS

Nagge y cols. [2] publicaron en el 2002 un trabajo de revisión de estudios que analizaban la utilización de HBPM en pacientes con insuficiencia renal: de las 304 citas obtenidas en la búsqueda, se seleccionaron finalmente 5 estudios prospectivos que investigaban la acumulación de actividad anti-Xa tras la administración de HBPM en pacientes no dializados con trastorno de la función renal:

- Hory y cols. [3] comprobaron que el aclaramiento de creatinina se correlacionaba de manera significativa con la semivida anti-Xa tras la administración i.v. de una dosis diaria de Cy 222 (250U anti-Xa/Kg, en España no se utiliza) en 24 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) comparada con 10 voluntarios sanos. El aclaramiento de la actividad anti-Xa de Cy 222 se mostró alterado de manera significativa en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina <10ml/min).

- Cadroy y cols. [4] compararon la cinética de una sola administración s.c. de Enoxaparina sódica (50 UI/Kg) en 12 pacientes con IRC, con aclaramientos de creatinina entre 5 y 21 ml/min, frente a 12 voluntarios sanos. En este estudio se observó una prolongación de la actividad anti-Xa tras la administración de la HBPM, aunque no fue posible determinar un valor límite de aclaramiento de Cr para este efecto de acumulación.

- Otros dos estudios investigaron la farmacocinética de la administración de Nadroparina cálcica en pacientes con IRC: Goudable y cols. [5] demostraron una prolongación de la actividad anti-Xa en pacientes con aclaramientos de Cr inferiores a 50 ml/min (n=19) tras la administración de un sólo bolo iv de Nadroparina frente a voluntarios sanos (n=12), aunque no se observó una correlación significativa entre el aclaramiento de Cr y el aclaramiento de la HBPM. En este mismo sentido, Mismetti y cols. [6] encontraron datos que apoyan la existencia de una relación entre la función renal y el aclaramiento del efecto anti-Xa de la Nadroparina en un estudio con 3 grupos (uno de ellos con alteración de la función renal: aclaramiento de Cr  $62 \pm 6$  ml/min) de 12 personas tratadas con una inyección sc diaria de esta HBPM (180 UI/Kg durante 6-10 días).

- Siguret y cols. [7] estudiaron la farmacocinética de la administración diaria de Tinzaparina sódica (175 UI/Kg) sc durante 10 días en 30 pacientes ancianos (>70 años) con enfermedad tromboembólica, con una gran proporción de individuos con alteración de la función renal (aclaramiento de Cr medio de  $40,6 \pm 15$  ml/min, intervalo de 20 a 72 ml/min). Tras 10 días de tratamiento y al contrario que en el resto de estudios, no se observaron datos de acumulación de actividad anti-Xa, ni en pacientes con aclaramientos de Cr muy bajos (20 ml/min).

Los autores de esta revisión concluyen que no está justificado utilizar como valor umbral para el aumento del riesgo de acumulación de las HBPM el aclaramiento de Cr de 30 ml/min, que era el objetivo fijado al inicio de la misma. A su vez, reconocen que la respuesta farmacocinética al trastorno de la función renal de las distintas HBPM puede ser variable y señalan la necesidad de estudios cinéticos de cada una de las HBPM.

En concordancia con los datos que se reflejan en esta revisión, Mahe y cols. [8] han publicado en el año 2007 un estudio farmacocinético prospectivo, aleatorizado y doble ciego en 65 pacientes para valorar si existe acumulación de actividad anti-Xa en pacientes ancianos (>75 años) con IRC (aclaramiento Cr entre 20 y 50 ml/min) que reciben tromboprolifaxis con Enoxaparina (40 mg/día sc; 4.000 UI/día ) y Tinzaparina (4.500 UI anti-Xa/día sc) a dosis profilácticas durante un periodo mínimo de 8 días. En el grupo de la Enoxaparina (28 pacientes), la actividad anti-Xa se incrementó de forma significativa entre el día 1 y el 8, demostrándose la presencia de acumulación del efecto anti-Xa. En el grupo de la Tinzaparina (27 pacientes), no se detectó acumulación ni aumento de la actividad anti-Xa. No se registraron diferencias significativas en cuanto a episodios de hemorragia (posiblemente por un tamaño muestral corto). No hubo ningún caso de Trombopenia Inducida por Heparina (TIH) para ninguna de las dos HBPM.

Chow y cols. [9] encontraron una correlación lineal entre el aclaramiento de Cr y las concentraciones de anti-Xa, con datos de acumulación del efecto anti-Xa con aclaramiento de Cr <30 ml/min en un estudio farmacocinético en 18 pacientes ancianos (75 años de edad media) con diferentes grados de insuficiencia renal que recibieron Enoxaparina

(1mg/Kg/12 horas).

Respecto al riesgo hemorrágico en ancianos, según el RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica en España) [10], en pacientes ancianos >80 años hay mayor frecuencia de hemorragias en los tres primeros meses del tratamiento de la ETEV (3,4%) frente a los <80 años (2,1%), mayor que la incidencia de recurrencia de TVP (2,1%); pero este grupo tiene una elevada incidencia de Tromboembolismo Pulmonar (TEP) mortal (3,7%), que supera la incidencia de hemorragia mortal (0,8%). Es decir, que aunque los ancianos presentan mayor índice de hemorragias, el mayor peligro que amenaza sus vidas es el TEP, por lo que la edad no debe suponer un inconveniente para la anticoagulación.

En la práctica diaria no se ha establecido correctamente la incidencia y gravedad de las complicaciones hemorrágicas de las HBPM en los ancianos.

Merli [11] publicó en 2001 una revisión sobre la eficacia y seguridad, en pacientes ancianos, de las HBPM para el tratamiento de la TVP y/o el TEP y concluyó que no existían datos que indicaran un aumento de la incidencia de hemorragias graves en relación con la edad. Sin embargo, los datos de farmacovigilancia y los informes de casos han comunicado complicaciones hemorrágicas graves relacionadas con el uso de las HBPM a dosis terapéuticas, principalmente en ancianos. Así, en Francia en el año 2.000, las hemorragias graves y fatales comunicadas en pacientes >75 años tratados con varias HBPM llevó a las autoridades francesas a alertar a los médicos sobre el uso de las HBPM en poblaciones especiales como los ancianos con deterioro de la función renal asociada a la edad. De los distintos casos descritos se pueden realizar algunas reflexiones: los pacientes presentaban con frecuencia insuficiencia renal leve o moderada, pero no siempre se evaluó el aclaramiento de Cr; habitualmente, se utilizaban de forma simultánea varios fármacos que interfieren con la hemostasia (AINEs, warfarina, antiagregantes, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina); no se monitorizó la actividad anti-Xa en ningún caso; no se detectó sobredosificación de HBPM. En estudios más antiguos también se observó un aumento de la incidencia de hemorragias mayores en edad avanzada con HNF y con anticoagulantes orales [12].

Así, el American College of Chest Physicians (ACCP) publicó unas Guías Basadas en la Evidencia sobre tratamiento antitrombótico en ETEV en 2004 [13], en el que recomienda la utilización de HNF iv mejor que HBPM en pacientes con insuficiencia renal severa (Grado 2C).

Pautas y cols. [14] realizaron un estudio observacional en 200 pacientes de un hospital geriátrico en tratamiento con Tinzaparina (175 UI/Kg una vez al día) durante un máximo de 30 días, con el fin de evaluar su perfil de seguridad. Se incluyeron pacientes >70 años con un aclaramiento de Cr >20 ml/min que precisaban anticoagulación. El aclaramiento medio de Cr fue de  $51,2 \pm 22,9$  ml/min. Se hicieron controles periódicos del recuento de plaquetas y del nivel de actividad anti-Xa. Se detectaron 2 casos de trombopenia inducida por heparina (TIH, 1%) y se modificó la dosis de HBPM en 26 pacientes que superaban el límite superior recomendado de actividad anti-Xa para Tinzaparina (1,5 UI/ml). Se registraron 3 episodios hemorrágicos mayores (1,5%), lo que está dentro del rango descrito en los estudios clínicos controlados en pacientes tratados con HBPM en dosis de tratamiento (edad media 60-65 años); en 2 de ellos, las interacciones de fármacos antitrombóticos (HBPM, ACO, antiagregantes) probablemente contribuyeron al episodio. No se observó correlación entre la actividad anti-Xa y el aclaramiento de Cr o la edad. El 23,5% de los pacientes no recibió la dosis recomendada precisa (160-190 UI/Kg/24h); la mayoría de los casos se debieron a que no se disponía de una medición reciente del peso del paciente. El estudio concluyó que la Tinzaparina puede emplearse con seguridad a dosis de tratamiento en pacientes muy ancianos siempre que se administre una dosis exacta ajustada al peso del paciente y se hagan controles periódicos de plaquetas y actividad anti-Xa. Un estudio comparativo con y sin control de actividad anti-Xa ayudaría a valorar la necesidad del mismo en pacientes geriátricos. En otro estudio observacional (Cestac y cols. [15]) se investigó la incidencia de reacciones farmacológicas adversas provocadas por las HBPM. De todos los pacientes estudiados, 99 ancianos fueron tratados con enoxaparina o

tinzaparina a dosis terapéuticas y se registró una incidencia global de episodios hemorrágicos (graves y leves) del 7%. No se controló la actividad anti-Xa. La edad y el aclaramiento de Cr se asociaron a un mayor riesgo de hemorragia. Parte de las hemorragias se debieron a una sobredosificación de las HBPM.

Siguret y cols. [16] evaluaron 3 estrategias para mejorar la seguridad de las HBPM en pacientes ancianos:

- Sustituir la HBPM por HNF en insuficiencia renal grave (aclaramiento de Cr <30 ml/min), como recomienda la ACCP [13]. En contra de esta opción, hay un estudio retrospectivo de cohorte publicado en 2004 [17], en el que se observó un aumento similar de las complicaciones hemorrágicas graves en pacientes con insuficiencia renal (media de aclaramiento de Cr de 38 ml/min) que recibieron tratamiento anticoagulante con Enoxaparina y con HNF. De los 620 pacientes estudiados, 373 tenían 75 años o más; la incidencia de hemorragias graves fue del 26,3 por 1000 personas/día con HNF y 20,7 con Enoxaparina. La frecuencia global de hemorragia aumentó al empeorar la función renal. Son necesarios otros estudios comparativos para aclarar si la HNF es más segura que las HBPM en estos pacientes.

- Utilizar dosis iniciales bajas de HBPM en ancianos con insuficiencia renal. Esta estrategia no ha sido evaluada en el tratamiento de la ETEV y es cuestionable en esta patología porque la anticoagulación eficaz en las primeras horas es fundamental para evitar el TEP y la recurrencia.

- Controlar la actividad anti-Xa para detectar una sobredosificación y/o un efecto acumulativo, como se realizó en el estudio mencionado anteriormente de Pautas y cols. [14] con Tinzaparina. Los rangos terapéuticos de actividad anti-Xa son distintos para cada una de las HBPM. Un inconveniente para esta estrategia es que muchos centros no disponen de la medición de este parámetro en el momento oportuno.

El artículo concluye que se necesitan más estudios que determinen la estrategia más apropiada de dosificación de las HBPM en pacientes ancianos, y en especial, en aquellos con insuficiencia renal.

Como comentarios finales, me gustaría hacer hincapié en la importancia de conocer el peso exacto de los pacientes ancianos para la mejor dosificación de la HBPM que se administre, que como hemos visto en algunos trabajos, es un motivo frecuente de utilización de una dosis inadecuada, y en el paciente geriátrico con ETEV puede tener unas repercusiones más graves que en otros grupos de edad porque tienen mayor incidencia de TEP mortales, que se favorecerían con una dosis baja de HBPM y mayor predisposición a las hemorragias, que podrían aumentar en casos de sobredosificación.

También quisiera resaltar la necesidad de conocer el estado de la función renal (mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina) porque, aunque se precisen más estudios que nos aclaren la influencia de la insuficiencia renal en el riesgo de acumulación de las HBPM e identificar un nivel de este aclaramiento que marque un aumento del riesgo de acumulación de la actividad anti-Xa, ya está suficientemente claro que la mayoría de las HBPM se acumulan en mayor o menor grado en pacientes con alteración de la función renal, incluso cuando se utilizan de forma profiláctica. También está suficientemente demostrado que las HBPM presentan diferencias en su estructura (peso molecular) y en su farmacocinética que hacen que no sean clínicamente intercambiables. Así, la Tinzaparina, parece que por su mayor peso molecular, tiene menor eliminación renal y puede aportar mayor seguridad en pacientes ancianos donde la insuficiencia renal es casi fisiológica. Estas ventajas que parece tener la Tinzaparina pueden esclarecerse en un ambicioso estudio multicéntrico internacional que está aún en marcha sobre la utilización de la Tinzaparina frente a HNF en ETEV en ancianos con alteración de la función renal (estudio IRIS) que pretende completar un tamaño muestral de 900 pacientes y puede ser difícil que se repita un estudio similar por la complejidad que entraña la inclusión de este tipo de pacientes, motivo por el cual están excluidos en la mayoría de ensayos clínicos. Si se confirmara la seguridad de alguna HBPM en los ancianos (y en este aspecto, la que más datos a favor tiene es la Tinzaparina), se podría prescindir del cálculo del aclaramiento de Cr y de los controles de la actividad anti-Xa, que

hoy día se recomiendan como la forma de actuación más segura para disminuir el riesgo hemorrágico en este grupo de edad, además del recuento plaquetario periódico recomendado en cualquier grupo de edad, para detectar precozmente la TIH y evitar su repercusión clínica.

La Heparina No Fraccionada se presenta generalmente como la alternativa más segura a las HBPM en algunas situaciones; por ejemplo, la ACCP la recomienda en casos de insuficiencia renal severa. Pero en ancianos, su monitorización es más dificultosa y en algún estudio ya comentado, se ha observado incluso mayor incidencia de hemorragias graves comparado con HBPM.

La utilización de los AntiCoagulantes Orales también expone a un mayor riesgo de hemorragia en ancianos, que generalmente precisan controles más frecuentes. En pacientes con enfermedades concomitantes, politerapia y déficit cognitivos y funcionales, que son situaciones frecuentes en edad avanzada, su uso es problemático y las HBPM, que ya han demostrado su seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa, son una buena alternativa.

1. Otero A, Abelleira A, Gayoso P. Occult chronic kidney disease (OCKD), and cardiovascular risk factors. Epidemiologic study. *Nefrología* 2005; 25(3): 275-87.
2. Nagge, J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002; 162: 2605-2609.
3. Hory B, Claudet MH, Magnette J, et al. Pharmacokinetic of a very low molecular weight heparin in chronic renal failure. *Thromb Res* 1991; 63: 311-317.
4. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385-390.
5. Goudable C, Saivin S, Houin G, et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine®) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991; 59: 543-545.
6. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, et al. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacokinetics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). *Thromb Haemost* 1998; 79: 1162-1165.
7. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin administered once daily (175 anti-Xa IU/Kg): anti Xa and anti IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000; 84: 800-804.
8. Mahe I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2007; 97(4): 581-586.
9. Chow SL, Zammit K, West K, et al. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 586-590.
10. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al.; RIETE investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006; 91(8): 1046-51.
11. Merli GJ. Treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low molecular weight heparin in the geriatric patient population. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 93-106.
12. Ribera JM en: Encuentro con expertos en el Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. Madrid 2006.
13. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
14. Pautas E, Gouin I, Bellot O, et al. Safety profile of tinzaparin administered at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002; 25(10): 725-733.
15. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf* 2003; 26: 197-207.
16. Siguret V, Pautas E, Gouin I. Low molecular weight heparin treatment in elderly subjects with or without renal insufficiency: new insights between June 2002 and March 2004. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(5):366-370.
17. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi, R, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004; 125: 856-86