

Heparinas de bajo peso molecular: revisión de la evidencia en sus principales indicaciones de uso

Juan-Carlos Maldonado ⁽¹⁾



OPEN ACCESS

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License

1 Médico; Farmacoepidemiólogo. Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina; Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad Central del Ecuador. Cátedra de Terapéutica Médica, Escuela de Medicina, Universidad de las Américas.

Correspondencia:

Dr. Juan-Carlos Maldonado
E-mail: jcmr72@yahoo.es

Recibido: 02 - Agosto - 2011

Aceptado: 30 - Agosto - 2011

Palabras clave: Heparina de bajo peso molecular, Uso terapéutico, Eficacia, Reacciones adversas, Análisis de costo, Farmacología, Revisión.

Resumen

Las distintas heparinas de bajo peso molecular (HBPM) disponibles en terapéutica tienen un mecanismo de acción similar al de la heparina no fraccionada (HNF) pero con ventajas en el perfil farmacocinético. Diversos estudios han demostrado que las HBPM poseen una eficacia equivalente a la HNF para diversas indicaciones de uso, incluyendo prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso, manejo del síndrome coronario agudo e infarto de miocardio. Algunas reacciones adversas como las complicaciones hemorrágicas y la trombocitopenia son menos frecuentes con las HBPM. Además, han mostrado tener una buena relación coste-efectividad en distintos escenarios clínicos. Es razonable asumir que no existen grandes diferencias en eficacia y seguridad entre las distintas HBPM.

Abstract

Low molecular weight heparins: a review of the evidence in its main indications of use

The various low-molecular-weight heparins (LMWHs) available for therapeutic use have mechanisms of action which are similar to the mechanisms of unfractionated heparin (UH) but with pharmacokinetic advantages. Various studies showed that LMWHs have equivalent efficacy when compared with UH, in a variety of settings, including prophylaxis and treatment of VTE disease, and management of acute coronary syndrome and myocardial infarction. Adverse drug reactions as hemorrhagic complications and heparin-induced thrombocytopenia are less frequent with LMWHs. Moreover, LMWHs have a good cost-effectiveness in the clinical scenarios. It is reasonable to assume that there would not be large differences in efficacy and safety among different LMWHs.

Keywords: Low molecular weight heparin, Therapeutic use, Efficacy, Adverse effects, Cost analysis, Pharmacology, Review.

Introducción

La clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC) de los medicamentos, desarrollada por el centro colaborador metodología estadística de la Organización Mundial de la Salud, organiza las distintas alternativas farmacológicas en niveles subsecuentes que logran diferenciar simultáneamente la estructura química, mecanismo de acción y los sistemas orgánicos que son blanco de los efectos terapéuticos^[1]. En la misma, el nivel B01A corresponde al subgrupo fármaco-terapéutico de los agentes antitrombóticos (**tabla 1**), que incluye el subgrupo químico-terapéutico de las heparinas (B01AB) y a su vez en éste se encuentran contenidos en subniveles independientes de principios activos: la heparina no fraccionada (HNF) en sus formas sódica y cálcica (B01AB01), la antitrombina III (B01AB02), las heparinas de bajo peso molecular (**tabla 2**) y los heparinoides (danaparóide [B01AB09] y sulodexide [B01AB11]).

En este manuscrito se revisan los principales datos de eficacia, seguridad, conveniencia y coste de las heparinas de bajo peso molecular.

Tabla 1. Subgrupos químicos incluidos en el grupo farmacológico de los agentes antitrombóticos (B01A) de la clasificación ATC de los medicamentos.

Código ATC	Subgrupo químico	Fármacos ejemplo
B01AA	Antagonistas de la vitamina K	Warfarina, fenindiona
B01AB	Grupo de la heparina	HNF, HBPM
B01AC	Antiagregantes plaquetarios	AAS, clopidogrel
B01AD	Enzimas	Estreptoquinasa, alteplasa
B01AE	Inhibidores directos de trombina	Melagatran, dabigatran
B01AX	Otros antitrombóticos	Fondaparinux, rivaroxaban

ATC: Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química de los medicamentos [Disponible en: www.whooc.no/atcddd/].
HNF: Heparina no fraccionada
HBPM: Heparina de bajo peso molecular
AAS: Ácido acetilsalicílico

Tabla 2. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) comercializadas en distintos países.

Principio activo	Código ATC
Dalterapina *	B01AB04
Enoxaparina *	B01AB05
Nadroparina	B01AB06
Parnaparina	B01AB07
Reviparina	B01AB08
Tinzaparina	B01AB10
Bemiparina	B01AB12
Ardeparina	Sin código ATC asignado
Certoparina	Sin código ATC asignado

ATC: Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química de los medicamentos de la OMS.
* HBPM incluidas en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador; 8va revisión, 2010.

Perfil farmacológico e indicaciones de uso

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son sales de glucosaminoglucanos sulfatados con una masa molecular menor a 8000 daltons, las cuales se obtienen por fraccionamiento o despolimerización de la HNF. Al igual que la HNF, las HBPM ejercen su actividad anticoagulante por activación de la antitrombina III. Sin embargo, a diferencia de la HNF (con actividad contra la trombina y el factor Xa) las HBPM muestran actividad sobretodo contra el factor Xa debido a que las secuencias de pentasacáridos útiles para actuar existen en apenas el 15% a 25% de sus cadenas. La potencia farmacológica de las HBPM se expresa en términos de unidades anti-factor Xa por miligramo^[2-5]. En comparación con la HNF, las HBPM poseen un perfil farmacocinético más conveniente (**tabla 3**).

Las HBPM tienen como principal indicación de uso el manejo (profilaxis y tratamiento) del tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda [TVP] y tromboembolismo pulmonar [TEP]). En algunos países se ha autorizado el uso de enoxaparina, dalteparina y nadroparina como coadyuvantes del tratamiento para la angina inestable^[2]. Además, pueden ser utilizadas para prevenir la coagulación durante la hemodiálisis y otros procedimientos de circulación extracorpórea.

Las HBPM no están recomendadas para el uso en pacientes con válvulas cardíacas prostéticas ya que no ofrecen una adecuada profilaxis contra el tromboembolismo en esta condición, incluso cuando se emplean a dosis altas.

De las HBPM existentes (**tabla 2**), la dalteparina y enoxaparina constan como principios activos incluidos en la octava revisión (2010) del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador^[6].

Eficacia clínica de las HBPM en la profilaxis

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados, principalmente en aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. Su aparición puede conducir a embolismo pulmonar y muerte súbita. La prevención de estos cuadros es fundamental y puede ser realizada tanto con medidas mecánicas como farmacológicas. A pesar de que la importancia de la prevención del TEV está claramente reconocida, generalmente ocurre una infrutilización de las alternativas^[7-9].

Entre las alternativas farmacológicas disponibles para la **prevención del TEV**, las HBPM han demostrado sólidamente su eficacia y un favorable perfil de seguridad^[10]. Entre los ensayos clínicos sobre este tema, dos de los más relevantes se han efectuado con enoxaparina y dalteparina. En este sentido, en el ensayo MEDENOX se asignó más de mil pacientes a dos brazos de tratamiento (enoxaparina dos regímenes [20 mg o 40 mg diarios por vía subcutánea] vs. placebo) administrados por 6 a 14 días. Los resultados mostraron que enoxaparina ofreció una reducción del 63% en el riesgo de TEV a los tres meses de seguimiento^[11]. Por su parte, en el ensayo PREVENT se comparó en casi cuatro mil pacientes la eficacia de dalteparina (5000 UI diarias por vía subcutánea y por 14 días) contra placebo. A los tres meses de seguimiento, dalteparina logró reducir en un 44% el riesgo de TEV^[12].

Considerando los estudios comparativos entre HBPM y HNF, inicialmente un metanálisis de nueve ensayos clínicos no logró identificar diferencias significativas entre ambos tipos de heparinas para la prevención de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y mortalidad^[13]. Sin embargo, posteriormente el ensayo clínico PREVAIL demostró que en los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, la terapia con enoxaparina era superior a la HNF para la prevención del TEV y que su uso podría ser preferible debido a la favorable relación beneficio/riesgo y mayor conveniencia^[14].

Observaciones similares se han obtenido con fármacos de segunda generación. Por ejemplo, reviparina se ha mostrado más eficaz y mejor tolerada que la HNF para la prevención del TEV en cirugía general y ortopédica, mientras que en la prevención de recurrencias de la TVP posee más tolerabilidad en comparación con los anticoagulantes orales. En algunos trabajos comparativos contra enoxaparina, ha mostrado igual eficacia y aparentemente mejor perfil de seguridad^[15].

En las indicaciones anteriores, nuevas alternativas antitrombóticas tales como fondaparinux, rivaroxaban y dabigatran, han sido investigadas generalmente contra enoxaparina, una comparación que ha sido objeto de debate porque son fármacos que actúan en distintas fases de la trombogénesis y poseen pautas de dosificación distintas^[2, 16]. En este sentido, los nuevos antitrombóticos para alcanzar sus efectos máximos se administran en dosis cercanas a los límites de tolerancia, mientras que las HBPM poseen un mejor potencial de adaptabilidad posológica. Por otra parte, los nuevos anticoagulantes se han asociado con un mayor riesgo de sangrado, excediendo incluso en un 30% el descrito para enoxaparina^[16]. La conveniencia de rivaroxaban y dabigatran en pacientes adultos mayores tampoco sería elevada, por cuanto tienden a mostrar una acumulación renal dependiente de la edad^[2, 16].

Finalmente, en diversos ensayos clínicos conducidos en mujeres embarazadas, las HBPM han mostrado un perfil de seguridad favorable y franca eficacia para prevenir el TEV, así como un beneficio en la disminución del riesgo de otras complicaciones obstétricas asociadas con la trombofilia, tales como pérdidas recurrentes, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, desprendimiento de placenta y muerte fetal intrauterina^[17].

† Eficacia clínica de las HBPM en el tratamiento

Varios ensayos clínicos han comparado la eficacia y seguridad de las HBPM en el **tratamiento del TEV**. Un trabajo que analizó sistemáticamente la literatura sobre el tema, incluyó un total de 101 artículos de los cuales al menos 17 fueron revisiones sistemáticas. Conforme este trabajo, las HBPM más evaluadas fueron enoxaparina (en 13 revisiones sistemáticas), dalteparina (12 revisiones), nadroparina (11 revisiones), tinzaparina (10 revisiones) y raviparina (9 revisiones). En general, existe una fuerte evidencia del beneficio clínico de las distintas HBPM, aunque debido a una variabilidad metodológica importante entre las distintas investigaciones es difícil efectuar análisis específicos^[18].

Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), hace más de 10 años un metanálisis de 16 ensayos clínicos comparativos entre HBPM y HNF, ya reportó que las HBPM ofrecían una reducción del 49% en el riesgo de que ocurra una extensión del trombo. En el mismo estudio no existieron diferencias significativas entre los dos tipos de heparinas respecto a la disminución en el riesgo de recurrencias, hemorragias mayores y mortalidad total^[19].

Posteriormente, otras revisiones sistemáticas han evaluado la eficacia de las HBPM (administradas a dosis fijas por vía subcutánea) en comparación de HNF (administrada a dosis ajustadas por vía subcutánea o intravenosa), para el tratamiento de la TVP^[20, 21]. Uno de estos trabajos incluyó nueve ensayos clínicos (representando más de cuatro mil pacientes) y reportó que en comparación con la HNF, las HBPM reducían significativamente la mortalidad total en un 38% luego de 3 a 6 meses de tratamiento; además, disminuían en un 43% la recurrencia de TEV sintomático, en un 37% la recurrencia de TVP sintomática y en un 58% el TEP^[20]. Una segunda revisión más reciente, efectuó un análisis de 23 estudios abarcando datos de 9587 individuos y encontró resultados similares a favor de las HBPM^[21]. En la misma indicación de uso, el empleo de nuevos anticoagulantes, tales como fondaparinux (un inhibidor selectivo del factor Xa), no se han mostrado superiores a la enoxaparina para el tratamiento inicial de la TVP^[22].

En comparación con los anticoagulantes orales, una revisión sistemática de siete ensayos clínicos no encontró diferencias significativas entre las HBPM y esos fármacos para reducir la mortalidad o el TEV recurrente luego de tres meses de tratamiento^[23]. Un resultado similar se observó en otro ensayo clínico con tinzaparina, luego de seis meses de tratamiento^[24].

Para el tratamiento del embolismo pulmonar (TEP) la eficacia de las HBPM también ha sido evidenciada en varios estudios. Sin embargo

un metanálisis de 12 ensayos clínicos que incluyó estudios efectuados con enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, reviparina y certoparina, no logró encontrar diferencias significativas en el beneficio al comparar las distintas HBPM con la HNF intravenosa^[25]. Una revisión sistemática en la cual se evaluaron distintas intervenciones terapéuticas para el manejo del TEV, también concluyó que las HBPM son modestamente superiores a la HNF en la prevención de la TVP recurrente e igual de eficaces para el tratamiento del TEP^[18].

En subgrupos poblacionales especiales, los resultados obtenidos en las investigaciones han sido en cierta forma parecidos a los anteriores. Así, en el tratamiento inicial del TEV en pacientes con cáncer, las HBPM se han reportado algo mejores que la HNF^[26], mientras que comparadas contra los anticoagulantes orales para el tratamiento a largo plazo del TEV se las ha encontrado superiores para reducir el riesgo relativo de TEV recurrente, pero sin diferencias significativas para disminuir la mortalidad, las complicaciones hemorrágicas y la frecuencia de trombocitopenia^[27, 28]. Utilizadas para el tratamiento del TEV durante el embarazo, las HBPM han mostrado un favorable perfil de eficacia y seguridad^[29], aunque otros autores consideran que la evidencia disponible podría requerir mayor confirmación debido a las variabilidades metodológicas entre los estudios realizados^[17, 18].

Hace poco, el potencial beneficio de las HBPM en el síndrome posttrombótico fue reportado por una revisión sistemática que logró identificar nueve estudios que recolectaron datos relacionados con esta complicación en pacientes bajo tratamiento prolongado luego de una TVP. En el análisis ponderado se encontró una reducción del 87% en la incidencia de úlceras venosas a los tres meses de terapia con HBPM, siendo incluso superiores a los anticoagulantes orales en la recanalización completa de las venas trombosadas^[30].

Para el **manejo del síndrome coronario agudo** (infarto agudo de miocardio [IAM] sin elevación del segmento ST, IAM sin onda Q y angina inestable), algunos estudios han evaluado el beneficio de añadir heparinas al tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Entre las HBPM, la enoxaparina, dalteparina y nadroparina son las que han obtenido en algunos países autorización de uso para el tratamiento coadyuvante de la angina inestable^[2]. Por su parte, la reviparina ha sido aprobada para la prevención de eventos tromboticos agudos en pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea^[15].

Una revisión sistemática sobre siete ensayos clínicos controlados con placebo y conducidos en pacientes con angina inestable tratados con antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico), encontró que la adición de HBPM logró reducir en un 66% el riesgo de mortalidad y de IAM durante el uso a corto plazo (primeros siete días), sin incrementar significativamente el riesgo de sangrado. Sin embargo, no hubo diferencias significativas con el tratamiento a largo plazo (hasta 3 meses) para los mismos desenlaces^[31].

En la misma indicación de uso, otra revisión sistemática de ensayos clínicos conducidos sobre pacientes con angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST, en los cuales se compararon HBPM contra HNF, reportó una disminución del 17% en el riesgo de IAM a favor de las HBPM. No obstante,

no logró encontrar diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento para reducir el riesgo de angina recurrente, mortalidad total o complicaciones hemorrágicas^[32]. Comparadas entre sí como adyuvantes del tratamiento antiagregante en la enfermedad coronaria, el ensayo clínico EVET reportó que enoxaparina tenía una eficacia superior a la tinzaparina tanto en el corto plazo (30 días de seguimiento) como a los seis meses de seguimiento, para reducir el riesgo de eventos isquémicos^[33, 34].

Las HBPM también han sido evaluadas como terapia coadyuvante en el **infarto agudo de miocardio**. Así, en el ensayo clínico ASSENT-3 participaron cerca de seis mil pacientes y se evaluó la mortalidad a los 30 días de seguimiento. Los resultados mostraron que enoxaparina añadida a la fibrinólisis reducía un 26% la frecuencia de nuevas complicaciones isquémicas en comparación con la HNF^[35].

Posteriormente, un ensayo clínico controlado en cerca de 20 mil pacientes portadores de IAM con elevación del segmento ST y sometidos a fibrinólisis de base, comparó dos brazos de tratamiento coadyuvante (enoxaparina vs. HNF) administrados durante las primeras 48 horas de manejo. Sus hallazgos mostraron que la enoxaparina fue superior a la HNF, logrando reducir en un 17% el riesgo relativo de muerte o la recurrencia de IAM en los primeros treinta días de seguimiento, pero que este beneficio se acompañó de un incremento significativo (2.1% vs. 1.4% respectivamente para los fármacos) en el riesgo de complicaciones hemorrágicas^[36]. No obstante, recientemente un trabajo que utilizó un enfoque de análisis Bayesiano^[37], sugirió que las HBPM podrían formar parte de la primera línea de tratamiento para reperfusión coronaria. Este estudio analizó la información de 13 ensayos clínicos con HBPM (ocho contra HNF y cinco contra placebo) en pacientes con IAM con elevación del segmento ST. Los resultados indicaron una reducción del 21% (odds ratio= 0.79; IC95%= 0.67 – 0.94) en el riesgo considerando todos los estudios, pero sin diferencias en comparación con la HNF (odds ratio= 0.74; IC95%= 0.54 – 1.02); además, tampoco hubo un incremento significativo en el riesgo de eventos hemorrágicos^[37].

Finalmente, se ha investigado a las heparinas como coadyuvantes del **tratamiento de la colitis ulcerativa**. Una nueva revisión sistemática en el tema comunicó que en esa indicación el beneficio es dudoso^[38]. Conforme los hallazgos, la HNF es significativamente inferior a los corticosteroides y aumenta el riesgo de hemorragia rectal. A su vez, las HBPM por vía subcutánea no ofrecen ningún beneficio y si se administran en dosis altas formuladas en tabletas para liberación extendida en colon, son mejores que el placebo para lograr una remisión clínica (OR= 2.73; IC95%= 1.3 – 5.6) y alivio sintomatológico (2.25; 1.01 – 5.01), pero no para lograr una curación endoscópica o histológica.

† Intercambiabilidad entre HBPM

Varias HBPM han demostrado eficacia y seguridad equivalentes cuando se han comparado contra HNF intravenosa y contra HNF subcutánea a altas dosis, por lo cual es razonable asumir que no existen diferencias importantes en la eficacia y seguridad de los distintos principios activos.

A pesar de lo anterior, existen pocas comparaciones de HBPM entre sí y las pequeñas variaciones en las características farmacodinámicas y farmacocinéticas que poseen, podrían conducir a ciertas diferencias en la eficacia clínica y seguridad entre las distintas HBPM^[39]. Esto se ha observado ya con enoxaparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina en algunos escenarios clínicos^[40, 41] y en subgrupos específicos de pacientes, como por ejemplo sujetos con falla renal y con síndrome coronario agudo^[33, 34, 42]. Potencialmente, este tipo de diferencias clínicas podrían ser más evidentes con el empleo de altas dosis y tratamientos prolongados^[39], generalmente utilizados con fines de tratamiento antes que para prevención.

Lo anterior obedece a que las potencias de expresión anti-trombóticas difieren entre HBPM específicas. En este sentido, la potencia de las HBPM se encuentra expresada en términos de unidades anti-factor Xa por miligramo y la razón entre la actividad anti-factor Xa y anti-factor IIa. Esta razón (Xa/IIa) difiere para cada HBPM y ninguna de ellas puede ser utilizada de forma intercambiable unidad por unidad^[2-4].

Aunque los estudios conducidos en modelos animales han aportado alguna información respecto a la eficacia anti-trombótica comparada de HBPM entre ellas, los resultados no son directamente aplicables a la trombosis en humanos. Desafortunadamente ese tipo de evaluaciones específicas no se han realizado porque la ejecución de ensayos clínicos con un número suficiente de sujetos son complejos metodológicamente y costosos^[4].

Por lo tanto, varios autores coinciden en que si bien la evidencia actual sugiere que las HBPM ofrecen resultados clínicos similares, existe una falta de bioequivalencia entre los distintos principios activos y no es posible considerar a las HBPM intercambiables entre ellas^[4, 15, 39, 40, 43].

† Seguridad clínica de las HBPM

Los efectos indeseados reportados con las diferentes HBPM son similares a los identificados con la HNF. Aunque ocurren con una menor frecuencia, las principales reacciones adversas descritas para todas las HBPM incluyen principalmente: hemorragia, trombocitopenia y otras reacciones alérgicas, irritación en el sitio de inyección, apareamiento de nódulos inflamatorios, osteoporosis, hipercalemia y elevación en las pruebas funcionales hepáticas^[2].

Algunas revisiones sistemáticas también han evaluado la seguridad comparada de las HBPM, sobretodo en los dos principales efectos indeseados: hemorragia y trombocitopenia. Uno de estos trabajos identificó que las HBPM reducen signifi-

cativamente el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores en comparación con la frecuencia provocada por HNF^[20]. En otra revisión sistemática que comparó las HBPM con anticoagulantes orales, se encontró que las primeras reducen las complicaciones hemorrágicas mayores (disminución del riesgo relativo del 42%) durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, en la misma revisión se efectuó un análisis independiente de los ensayos clínicos que lograron mantener oculto de mejor forma el proceso de asignación a los tratamientos y la evaluación de los distintos desenlaces. Considerando sólo esos estudios, no se encontró diferencias significativas entre las HBPM y los anticoagulantes orales^[23].

En pacientes con IAM sin elevación del segmento ST, un metanálisis comparativo entre enoxaparina y HNF reportó que no había diferencias entre los dos tipos de tratamiento en cuanto el riesgo de sangrado a corto plazo^[44]. Sin embargo, otros autores han comunicado que si se modifican los criterios para clasificar las complicaciones hemorrágicas en ensayos clínicos conducidos sobre pacientes con síndrome coronario agudo, podría existir un mayor riesgo en los pacientes tratados con HBPM^[45].

Debido a que las HBPM tienen el potencial de acumularse en pacientes con disminución de la función renal, podrían asociarse con un mayor riesgo de sangrado. Un metanálisis al respecto que incluyó 18 estudios comunicó que la enoxaparina utilizada a dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal, incrementa entre dos a tres veces el riesgo de hemorragia, por lo cual podría ser necesario efectuar ajustes en la dosificación del fármaco. Lamentablemente, este trabajo no pudo emitir conclusiones adecuadas respecto a otras HBPM, porque mientras para enoxaparina la información fue suficiente (15 estudios disponibles), para tinzaparina (2 estudios) y dalteparina (un estudio) la evidencia científica fue deficiente^[42]. El riesgo de esta complicación en pacientes con falla renal también se ha descrito con la HNF^[46], mientras que los nuevos antitrombóticos podrían conllevar un riesgo elevado particularmente en pacientes de tercera edad^[16] y las complicaciones hemorrágicas de algunos pueden ser mayores comparados con las HBPM.

Se conoce que todas las heparinas en general pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad. Con las HBPM estos efectos indeseados pueden manifestarse como urticarias, posiblemente por liberación local de histamina; o con las características clásicas de una reacción tipo I de apareamiento inmediato. De mayor severidad son la necrosis cutánea debida a vasculitis (reacción de Arthus tipo III) o la trombocitopenia. Lesiones eritematosas bien circunscritas y sin necrosis, son generalmente secundarias a reacciones tardías tipo IV. Todos estos cuadros no dependen del mecanismo de acción y por lo tanto son impredecibles en los pacientes^[2].

La trombocitopenia es una de las reacciones adversas más peligrosas. Su fisiopatología no se comprende totalmente, pero se conoce que obedece a la formación de anticuerpos contra el factor 4 del complejo heparino-plaquetario localizado en la superficie de la plaqueta. Respecto al riesgo para desarrollar el cuadro, en una revisión sistemática no se encontró diferencia significativa entre las HBPM y la HNF^[47]. Algo similar se observó en un ensayo clínico que comparó tres esquemas de tratamiento (HBPM por 5 a 7 días, HBPM hasta por 30 días y HNF por 5 a 7 días), donde la frecuencia de trombocitopenia a largo plazo no fue diferente entre los dos tipos de heparinas^[48]. Estos datos contradicen la

teoría de que el peso molecular sería el principal determinante de la reacción, originada por una hipersensibilidad impredecible. En los pacientes que desarrollan anticuerpos y trombocitopenia, podría ser preferible el empleo de antitrombóticos que posean otros mecanismos de acción, como por ejemplo inhibidores de la trombina.

Por otra parte, se ha postulado que el peso molecular podría ser un factor importante en las reacciones retardadas y en la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas. Una reciente revisión de las publicaciones sobre este problema, comunicó que la probabilidad de presentar reacciones cruzadas es mayor luego de una reacción tardía a HNF antes que a HBPM y que el peso no se correlaciona con el riesgo, por lo cual cada fármaco debería ser considerado por separado. Aparentemente, el fondaparinux conlleva una baja frecuencia de hipersensibilidad, por lo cual sería la mejor alternativa cuando en un paciente existen antecedentes de reacciones alérgicas tardías^[49].

Tabla 3. Perfil farmacológico de las HBPM comparado con el de HNF.

	HBPM	HNF
Actividad	Anti-Xa	Anti-XIIa, XIa, IXa, VIIa, antitrombina
Administración	Subcutánea (SC)	Intravenosa (IV) o SC
Absorción por SC	Acelerada	Lenta
Biodisponibilidad	Mayor al 90%	IV: 100% SC: 30% a dosis bajas y 90% a dosis altas
Ligazón a proteínas	En baja proporción	Importante a proteínas plasmáticas y endotelio
Semivida plasmática	4 horas	IV: 30 minutos SC: 90 minutos
Eliminación	Renal	Renal y hepática
Variabilidad interindividual	Mínima	Extensa
Monitoreo	Generalmente no necesaria. Mediante actividad Anti-Xa.	Mediante TTPA
Dosis para PTEV	>3400 UI anti-Xa diariamente, iniciando 12 horas antes de la cirugía	3500 UI cada ocho horas, o, 5000 UI cada 12 horas, con ajustes postoperatorios

HNF: Heparina no fraccionada
HBPM: Heparina de bajo peso molecular
PTEV: Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes con alto riesgo.

† Conveniencia de uso de las HBPM

Como clase farmacológica las HBPM poseen un perfil farmacocinético que es más predecible al de la HNF. Ofrecen una mayor biodisponibilidad, menor afinidad para unirse a proteínas y una semivida biológica más larga que la HNF; además, pueden ser administradas una o dos veces diarias por vía subcutánea, de forma intradomiciliaria, sin que se requiera efectuar un monitoreo en las cifras de anticoagulación o ajustar regularmente su dosificación; (**tabla 3**). Por todo esto, su conveniencia es mayor a la de HNF^[3, 5, 50]. Aunque el esquema de tratamiento consistente en una administración diaria no se ha demostrado diferente al empleo de dos dosis diarias, podría implicar una mayor probabilidad de falla terapéutica^[51]. Las contraindicaciones e interacciones farmacológicas de las HBPM son similares a las existentes para la HNF^[2].

Tabla 4. Dosis habitualmente recomendadas de las HBPM para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica

Pacientes con riesgo moderado para TEV
Dalteparin 2500 IU SC QD comenzando dos horas antes de la cirugía
Enoxaparin 20 mg SC QD comenzando dos horas antes de la cirugía
Nadroparin 3100 IU SC QD comenzando dos horas antes de la cirugía
Tinzaparin 3500 IU SC QD comenzando dos horas antes de la cirugía
Pacientes con riesgo alto para TEV
Dalteparin 5000 IU SC QD comenzando 10 a 12 horas antes de la cirugía
Enoxaparin 40 mg SC QD comenzando 10 a 12 horas antes de la cirugía
Tinzaparin 50 IU/kg SC QD comenzando dos horas antes de la cirugía

Las dosis recomendadas (fijas en unidades anti-Xa o ajustadas en unidades/kg) para la prevención del TEV son diferentes para cada HBPM, aunque tienen como aspecto común que para pacientes (quirúrgicos o ingresados en servicios clínicos) con riesgo moderado de TEV se utilizan dosis más bajas, mientras que las dosis son mayores para pacientes con riesgo elevado de TEV sometidos a cirugía general u ortopédica; (**tabla 4**). Su administración puede iniciar 12 horas antes del procedimiento y seguir en el postoperatorio por 7 a 10 días o incluso pro-

longarse más en caso necesario. Las dosis utilizadas para el tratamiento del TEV y para la angina inestable, son mayores a las utilizadas en la profilaxis y generalmente ajustadas según el peso corporal de la persona^[2, 3, 7, 50].

✦ Coste asociado al uso de HBPM

Los gastos en salud asociados con el TEV pueden ser significativamente elevados^[52]. Conforme los análisis farmacoeconómicos internacionales, el empleo adecuado de los anticoagulantes ofrece una favorable relación de eficiencia (entre el coste y el beneficio obtenido), principalmente cuando se utilizan en pacientes con riesgo elevado de TEV^[53]. Además, también se ha comunicado que en situaciones donde existe un fármaco anticoagulante más costoso, éste solamente es más costo-efectivo (en relación a otros tipos de anticoagulantes) si se encuentra claramente demostrado que es más eficaz o que reduce substancialmente otros costes directos e indirectos del tratamiento^[53, 54].

En el caso de las HBPM, la evidencia actual sugiere que como clase farmacológica ofrecen resultados clínicos similares, pero por diferencias puntuales farmacodinámicas/farmacocinéticas y la insuficiente información de estudios comparativos (que confirmen o descarten claramente la superioridad de alguna), no se las puede considerar intercambiables entre ellas^[4, 39, 40, 43]. En este sentido, la aproximación farmacoeconómica con diseño minimización de costes (aplicable cuando las alternativas terapéuticas poseen igual eficacia), no es la más apropiada para comparar las distintas HBPM. De ahí que generalmente han sido evaluadas como clase farmacológica contra otras alter-

nativas antitrombóticas, mediante diseños de coste-efectividad. En ese tipo de trabajos se ha reconocido que aunque las HBPM son productos farmacéuticos más costosos que la HNF, logran ofrecer una mejor relación coste-efectividad^[18, 54].

Una revisión sistemática de varios estudios farmacoeconómicos y metanálisis, en los cuales se había comparado la relación coste-efectividad de HNF y las HBPM (enoxaparina, nadroparina, tinzaparina y dalteparina), reportó que éstas últimas son la mejor alternativa cuando se tiene en cuenta dentro del análisis a su conveniencia y las posibilidades de uso en subgrupos particulares de pacientes^[54].

La relación de eficiencia a favor de las HBPM se ha apreciado para la prevención del TEV hospitalario^[55], el tratamiento del TEP^[56] y el tratamiento a largo plazo del TEV en pacientes ambulatorios que habrían merecido como alternativa anticoagulantes orales^[57]. Adicionalmente, la posibilidad de conseguir altas hospitalarias más tempranas en pacientes tratados con HBPM, también representaría un ahorro adicional en los costes de salud^[54, 56].

Algo similar se ha descrito en estudios farmacoeconómicos publicados para enoxaparina y otras HBPM, las cuales se han mostrado más costo-efectivas que la HNF para reducir el costo total de cuidados de salud cuando se las utiliza para la prevención del TEV en pacientes hospitalizados con riesgo elevado^[58, 59].

En el mercado ecuatoriano se han registrado y comercializado al menos tres HBPM^[60], con un rango de costes unitarios comprendido entre US\$ 6 y US\$ 22; (**tabla 5**). Dos (dalteparina y enoxaparina) forman parte del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos^[6]. Conforme a la evidencia científica revisada, el perfil de eficacia, seguridad y conveniencia sería similar para todas ellas, así como su relación coste-efectividad al emplearlas en la práctica clínica habitual.

Tabla 5. Costes unitarios de las HBPM disponibles en Ecuador.

Fármaco	Producto	Proveedor	Concentración*	Valor US\$
Dalteparina	Fragmin®	Pfizer	2500 UI anti-Xa	6.67
			5000 UI anti-Xa	9.72
			10000 UI anti-Xa	10.26
Enoxaparina**	Clexane®	Sanofi	2000 UI anti-Xa	7.62
			4000 UI anti-Xa	10.67
			6000 UI anti-Xa	12.37
			8000 UI anti-Xa	16.18
	Dilutol®	Lazar	2000 UI anti-Xa	6.08
			4000 UI anti-Xa	8.13
			6000 UI anti-Xa	9.36
			8000 UI anti-Xa	12.06
Nadroparina	Fraxiparina®	Sanofi	7500 UI anti-Xa	11.45
			11400 UI anti-Xa	22.87
			19000 UI anti-Xa	22.86

* Todas en forma farmacéutica de solución inyectable y en presentación de jeringuillas precargadas y/o ampollitas.

** 1 mg de enoxaparina sódica equivale a 100 unidades anti-factor Xa.

Costes (PVP) según valor unitario en US\$.

Fuente: referencia 60.

✦ Conflictos de interés

JCM ha cumplido actividades como consultor para el Consejo Nacional de Salud y la Comisión Nacional de Medicamentos Básicos, en procesos relacionados con la revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y su Registro Terapéutico. Además, es consultor del Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador, para la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos.

Presentaciones previas

Un análisis similar de la evidencia científica disponible para las HBPM fue realizado por el autor en el marco de una consultoría técnica:

Maldonado JC. Subgrupo químico de la heparina (B01AB) – Heparinas de bajo peso molecular. Informe sobre principios activos que pueden ser incluidos en los espacios dejados solamente para el subgrupo químico terapéutico. Consultoría Técnica de apoyo en la revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Quito: Consejo Nacional de Salud; 2008.

Referencias

- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011. [Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>].
- Sweetman SC, ed. Martindale – The complete drug reference. Thirty-fifth edition. London: Pharmaceutical Press, 2007.
- Weitz JI. Low-molecular-weight-heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-99.
- Morris TA. Heparin and low molecular weight heparin: background and pharmacology. *Clin Chest Med* 2003; 24: 39-47.
- Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A, Amin AN. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Clev Clin J Med* 2005; 72 (Supp 1): S2-S6.
- Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico. Octava Revisión 2010. Quito: Consejo Nacional de Salud, 2010.
- National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. NICE clinical guideline 92: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
- Jaffer AK. An overview of venous thromboembolism: Impact, risk, and issues in prophylaxis. *Clev Clin J Med* 2008; 75 (Supp 3): S3-S6.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al; for the ENDORSE investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94.
- Jaffer AK, Amin AN, Brotman DJ, Deitelzweig SB, McKean SC, Spyropoulos AC. Prevention of venous thromboembolism in the hospitalized medical patient. *Clev Clin J Med* 2008; 75 (Supp 3): S7-S16.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al., for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
- Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83: 14-19.
- Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al., on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347-55.
- Del Bono R, Martini G, Volpi R. Update on low molecular weight heparins at the beginning of third millennium. Focus on rivaroxaban. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 950 - 59.
- Welzel D, Hull R, Fareed J. Prophylaxis of venous thromboembolism: low molecular weight heparin compared to the selective

anticoagulants rivaroxaban, dabigatran and fondaparinux. *Int Angiol* 2011; 30: 199 - 211.

17. D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, Tersigni C, Di Simone N. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reprod Sci* 2011; 18: 602 - 13.

18. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146: 211-22.

19. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-304.

20. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD001100.

21. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD001100.

22. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al., for the Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73.

23. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002001.

24. Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (finzaparin): a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 638-50.

25. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83.

26. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006649.

27. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al., for the randomized Comparison of Low-molecular-weight heparin versus Oral Therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.

28. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a Cochrane Systematic Review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2008; 27: 21.

29. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-07.

30. Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review. *Am J Med* 2011; 124: 756-65.

31. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low molecular weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-42.

32. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002132.

33. Michalis LK, Katsouras CS, Papamichael N, Adamides K, Naka KK, Goudevenos J, et al. Enoxaparin versus finzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. *Am Heart J* 2003; 146: 304-10.

34. Katsouras CS, Michalis LK, Papamichael N, Adamides K, Naka KK, Nikas D, et al. Enoxaparin versus finzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus finzaparin (EVET) trial at 6 months. *Am Heart J* 2005; 150: 385-91.

35. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.

36. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.

37. Buccelletti E, Spadaccio C, Chello M, Marsiliani D, Carroccia A, Iacomini P, Calabrò G, Gentiloni Silveri N, Franceschi F. A critical review of the efficacy and safety in the use of low-molecular-weight heparin in acute ST-elevation myocardial infarction: a Bayesian approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 701 - 10.

38. Chande N, MacDonald JK, Wang JJ, McDonald JW. Unfractionated or low molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis: a Cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders systematic review of randomized trials. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1979 - 86.

39. Farred J, Walenga JM. Why differentiate low molecular weight heparins for venous thromboembolism? *Thrombosis Journal* 2007; 5: 8.

40. Nenci G. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? No. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 12-13.

41. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, Derlon A, Samii K, Samama CM, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1693-700.

42. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-84.

43. Jeske WP, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Vandenberg C, Brubaker A, Adiguzel C, et al. Differentiating low-molecular-weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 74-85.

44. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.

45. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 111: 4871-79.

46. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004; 125: 856-63.

47. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JA, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product

- type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-88.
48. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 118: 1137-1142.
 49. Weberschock T, Meister AC, Bohrt K, Schmitt J, Boehncke WH, Ludwig RJ. The risk for cross-reactions after a cutaneous delayed-type hypersensitivity reaction to heparin preparations is independent of their molecular weight: a systematic review. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 187 - 94.
 50. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, for the American College of Chest Physicians. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 113 (6 Suppl): 141S-159S.
 51. van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003074.
 52. Tilleul P, LaFuma A, Colin X, Ozier Y. Estimated annual costs of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic events associated with major orthopedic surgery in France. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 473-84.
 53. Fang MC, Minichiello T, Auerbach AD. Cost considerations surrounding current and future anticoagulant therapies. *Cleve Clin J Med* 2005; 72 (Suppl 1): S43-49.
 54. Ward A, Getsios D, O'Brien J, Caro JJ. Economic assessments of low molecular weight heparin in venous thromboembolism. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2004; 4: 39-74.
 55. Wilbur K, Lynd LD, Sadatsafavi M. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in medicine patients—a pharmacoeconomic analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 454-65.
 56. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest* 2005; 128: 1601-10.
 57. Santamaría A, Juárez S, Reche A, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Fontcuberta J; ESFERA Investigators. Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: the ESFERA Study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 518-25.
 58. Hawkins D. Pharmacoeconomics of thrombosis management. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (7 Pt 2): 95S - 99S.
 59. Lynd LD, Goeree R, Crowther MA, O'Brien BJ. A probabilistic cost-effectiveness analysis of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prophylaxis of deep-vein thrombosis following major trauma. *Can J Clin Pharmacol* 2007; 14: e215 - e226.
 60. Vademecum Farmacoterapéutico del Ecuador 2011. Tercera edición. Quito: Sociedad Ecuatoriana de Medicina Familiar; 2011.