Los "Informes farmacoterapéuticos":

Contienen información *sobre medicamentos o grupos de medicamentos de alto coste y/o alta prevalencia.*

Tienen el objetivo *de proporcionar información relevante para orientar la toma de decisiones terapéuticas en la prescripción hospitalaria (incluyendo aquellas realizadas desde las consultas externas o al alta hospitalaria y que continúan en el domicilio del paciente con seguimiento por el médico de AP).*

Han de ser valorados *en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica/Uso racional del medicamento por parte de los equipos multidisciplinares en ellas representados. De dicha valoración se deben derivar decisiones que supongan la mejor adecuación terapéutica en términos de eficacia, seguridad y costes así como de seguimiento de dicha adecuación y de los resultados en los pacientes.*

IFT 2/2018 - Noviembre 2018

Actualización del IFT 1/2016

SELECCIÓN EFICIENTE DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

1. INTRODUCCIÓN

La reciente aparición de las enoxaparinas biosimilares (enoxaparina Rovi® e Inhixa®) ha supuesto una modificación en el escenario de la selección eficiente de las distintas heparinas, lo que ha motivado la actualización del IFT 1/2016.

En España, actualmente, están comercializadas cinco heparinas de bajo peso molecular (HBPM): Bemiparina, Dalteparina, Enoxaparina, Nadroparina y Tinzaparina. Aunque presentan algunas diferencias en cuanto a peso molecular, efecto Xa/IIa y método de fraccionamiento, no muestran diferencias relevantes en su actividad.

2. SELECCIÓN EFICIENTE DE HBPM

1.- CRITERIOS DE INDICACION: **Tabla I**

Las diferentes HBPM actualmente disponibles en el mercado nacional comparten indicaciones**:** **profilaxis** de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía y en pacientes médicos no quirúrgicos; **tratamiento de la trombosis venosa profunda** con o sin tromboembolismo pulmonar y prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En la **prevención secundaria** sólo tienen indicación:

- Bemiparina. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa a los anticoagulantes orales y durante un tiempo máximo de 3 meses.
- Dalteparina. Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.
- Tinzaparina. Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.

Tinzaparina no está indicada en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar grave, es decir, en pacientes adultos de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica.

Enoxaparina y nadroparina están indicadas en el **tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.**

Por último, enoxaparina está indicada en el **tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST** (IAMEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). La dosis recomendada de enoxaparina es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea (sc), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía sc cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis sc, seguido de 1 mg/kg sc para las dosis siguientes); duración 8 días como máximo o hasta el alta.

2.- CRITERIOS DE SEGURIDAD:

Se debe valorar la **función renal,** ya que el riesgo de hemorragia puede estar incrementado cuando existe alteración de la función renal. Ajustar la dosis en pacientes con alteración renal (**tabla II**), es conveniente consultar la ficha técnica de cada medicamento. Nadroparina está contraindicada con fines de tratamiento (trombosis venosa profunda, angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q) en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min).

Entre las **contraindicaciones de las HBPM** se incluyen:

- Hemorragia activa o incremento del riesgo hemorrágico en relación con alteraciones de la hemostasia, excepto las debidas a coagulación intravascular diseminada (CID) no inducida por heparina.
- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (como úlcera péptica activa).
- Trombocitopenia.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico.
- Endocarditis bacteriana aguda.

La profilaxis debe ajustarse al tiempo especificado en sus fichas técnicas, en todo caso no debe prolongarse más allá del tiempo de inmovilización del paciente.

3.- CRITERIOS DE COSTE: **Figura I. Tablas III y IV.**

Los costes relevantes que se deben valorar en la selección de HBPM son los efectivos en la prestación farmacéutica extrahospitalaria, por ser su impacto muy superior a los costes hospitalarios (en el 2017 el gasto en HBPM en el SESCAM: se aproximó a los 9 millones de euros). En las comparativas, los costes que se reflejan se corresponden con precios oficiales de venta al público a los que se aplica dentro del Sistema Nacional de Salud la deducción prevista en el RD Ley 8/2010: 15% para enoxaparina, dalteparina y nadroparina, y 7,5 % para bemiparina, enoxaparina biosimilar, y tinzaparina.

Tabla I. Dosificación de HBPM en distintas indicaciones

Medicamento	Profilaxis ETV en cirugía		Profilaxis ETV en pacientes médicos no quirúrgicos		Tratamiento de la TVP con o sin TEP	Prevención secundaria ETV (TVP y/o TEP)	Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q
	Riesgo moderado ETV (cirugía general, ortopédica y traumatológica)	Riesgo elevado ETV (cirugía ortopédica y traumatológica)	Riesgo moderado ETV	Riesgo elevado ETV			
Bemiparina (Hibor®)	2500 UI s.c./día (1.ª dosis 2 h antes de IQ o 6 h después) (7-10 días)	3500 UI s.c./día (1.ª dosis 2 h antes de IQ o 6 h después) (7-10 días)	2500 UI s.c./día (7-10 días)	**3500 UI** s.c./día (7-10 días)	**115 UI/kg/día** s.c. (7 ± 2 días)	**3500 UI** s.c./día (máximo 3 meses)*	---
Dalteparina (Fragmin®)	**2500 UI s.c./día** (1.ª dosis 2-4 h antes IQ). Seguir con 2500 UI s.c./día (Administrar mientras exista riesgo y hasta deambulación)	**2500 UI s.c.** (1.ª dosis 2-4 h antes de IQ y 12 horas después), seguir con 2500 UI s.c./12 h o 5000 UI s.c./día (Administrar mientras exista riesgo y hasta deambulación)	**2500 UI** s.c./día** (Administrar mientras exista riesgo y hasta deambula-ción)	**5000 UI** s.c./día** (Administrar mientras exista riesgo y hasta deambula-ción)	**100 UI/kg s.c./12 h** Pauta si se requiere Dmáx día > 18 000 UI o **200 UI/kg s.c./día** Dmáx día: 18 000 UI (≥ 5 días)	200 UI/kg/día s.c. (Primeros 30 días) Meses 2-6: 150 UI/kg/día s.c. Dmáx día: 18 000 UI$^{\Phi}$	----
Enoxaparina (Clexane®, Enoxaparina Rovi Inhixa®)	2000UI (20 mg)/día s.c. (1.ª dosis 2 h antes IQ) (Durante el período de riesgo máx. 4 semanas)	4.000UI (40 mg)/día s.c. (1.ª dosis 12 h antes IQ) (Durante el período de riesgo máx. 4 semanas)	2.000UI (20 mg)/día s.c.** (7-10 días)	2.000UI (20 mg)/día s.c.** (7-10 días)	1,5 mg/kg/día o 1 mg/kg/12 h*** (10 días)	---	1 mg/kg (100UI/kg)cada 12 h, sc., junto con aspirina Mínimo 2 días. Máximo 8 días

Medicamento	Profilaxis ETV en cirugía		Profilaxis ETV en pacientes médicos no quirúrgicos		Tratamiento de la TVP con o sin TEP	Prevención secundaria ETV (TVP y/o TEP)	Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q
	Riesgo moderado ETV (cirugía general, ortopédica y traumatológica)	**Riesgo elevado ETV (cirugía ortopédica y traumatológica)**	**Riesgo moderado ETV**	**Riesgo elevado ETV**			
Nadroparina (Fraxiparina®)	**2850 UI/día** (1.ª dosis 2-4 h antes IQ) (Mínimo 7 días)	Primeros 3 días: (1.ª dosis 12 h antes y 12 h tras la IQ) < 70 kg: **2850 UI/día** s.c. > 70 kg: **3850 UI/día** s.c. A partir de 4.º día: (mínimo 10 días) < 70 kg **3800 UI/día** s.c. > 70 kg **5700 UI/día**	2850 UI/día s.c.**	51-70 kg: 3800 UI/día s.c.** > 70 kg 5700 UI/día s.c.**	85 UI/kg/12 h s.c. o 171 UI/kg/día** (10 días)	---	Adm sc cada 12 horas junto con aspirina. Dosis inicial bolo iv de 86UI/kg seguido de inyecciones sc de 86 UI/kg. 6 días. Pauta orientativa 0,1mk/10 kg iv seguido de la misma dosis cada 12 horas. No superar 1 ml. Pacientes 50 kg, 0,4 ml
Tinzaparina (Innohep®)	3500 UI/día s.c. (1.ª dosis 2 h antes IQ) (7-10 días)	Si 60-90 kg: **3500 UI/día** s.c. Si < 60 kg y > 90 kg: **50 UI/kg/día** (1.ª dosis 12 h antes IQ) (7-10 días)	**3500 UI/día** s.c.	**4500 UI/** día s.c.	**175 UI/kg/día** s.c. (≥ 6 días)	Tratamiento prolongado en paciente oncológico **175 UI/kg/día** (6 meses)	-----

Dmáx: dosis máxima; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IQ: quirúrgica; máx: máximo; s.c.: subcutánea; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

*Pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por TVP con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a los anticoagulantes orales o cuando estén contraindicados.

ϕ Dosis, pauta y duración para pacientes oncológicos.

**Pacientes inmovilizados.

*** La pauta de 1,5 mg/kg una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta de 1mg/kg dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes, como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

****Extremidades inferiores.

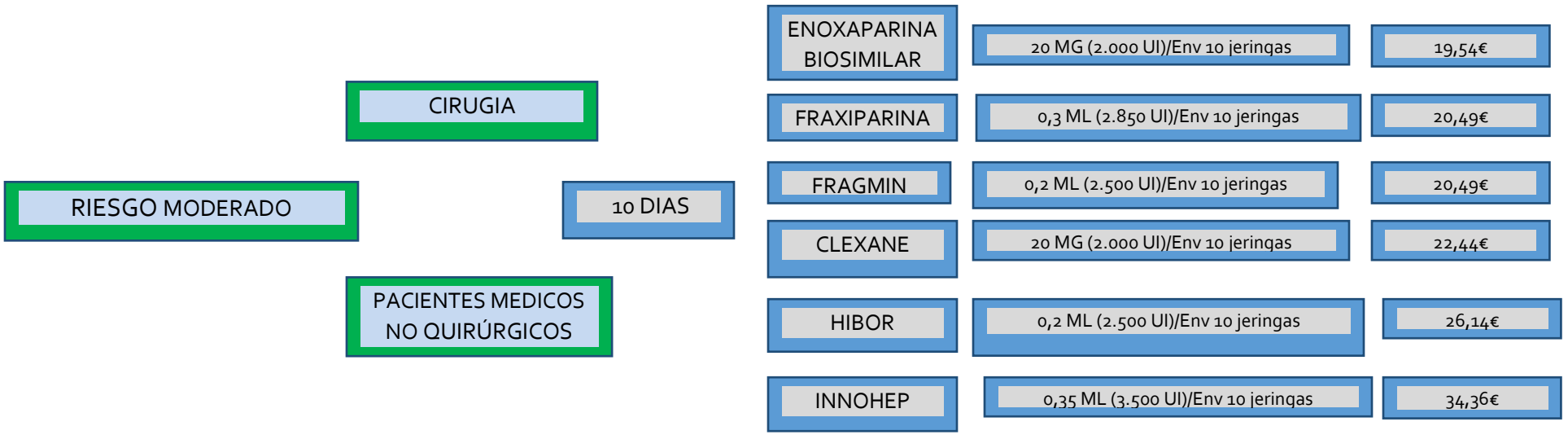
Ficha técnica de Hibor® (bemiparina), Fragmin® (dalteparina), Clexane® (enoxaparina), Enoxaparina Rovi®, Enoxaparina (Inhixa®), Fraxiparina® (nadroparina), Innohep® (tinzaparina). Disponibles en:
https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

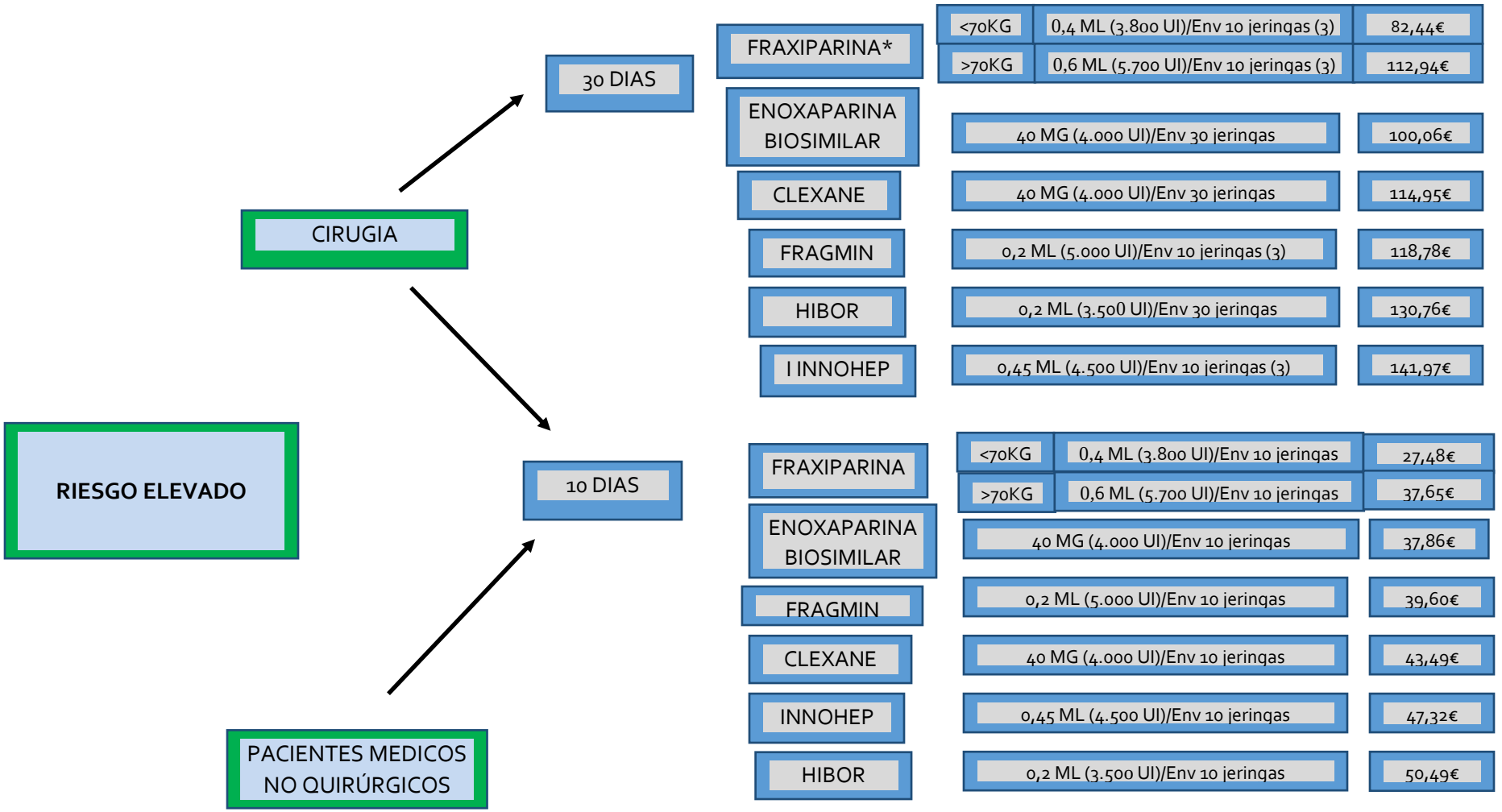
Tabla II. Dosificación según la función renal

Agente	Profilaxis		Tratamiento	
	ClCr < 30 ml/min	**ClCr 30-50 ml/min**	**ClCr < 30 ml/min**	**ClCr 30-50 ml/min**
Bemiparina	2.500 UI Realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4h de la administración de una dosis	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso	Ajustar dosis al 75% (~85UI anti-Xa/kg una vez al día) en TVP establecida en la fase aguda Realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4h de la administración de una dosis	Sin cambios* Seguimiento clínico cuidadoso*
Dalteparina	En caso de insuficiencia renal significativa debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5-1,5 UI/mL)	No disponible.	Modificar dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/ml (intervalo de 0,5-1,5 UI/ml)	Modificar dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/ml (intervalo de 0,5-1,5 UI/ml)
Enoxaparina	Cl Cr 15-30 ml/min: Pasar a **20 mg/día**, si dosis estándar 4.000 UI(40 mg)/día o 2.000UI (20 mg)/día No se recomienda en pacientes con ClCr<15 ml/min	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso	Cl Cr 15-30 ml/min: Pasar a **1 mg/kg/día**, si dosis estándar de 1,5 mg/kg/día o de 1 mg/kg cada 12 h No se recomienda en pacientes con ClCr<15 ml/min	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso
Nadroparina	Reducir la dosis entre un 25 % y un 33 %	Reducir la dosis entre un 25 % y un 33 %	**Contraindicado**	Reducir la dosis entre un 25% y un 33%
Tinzaparina	No se recomienda, si se requiere en estos paciente y el beneficio compensa el riesgo puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa	Sin cambios	No se recomienda, si se requiere en estos paciente y el beneficio compensa el riesgo puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa	Sin cambios

Ficha técnica de Hibor® (bemiparina), Fragmin® (dalteparina), Clexane® (enoxaparina), Enoxaparina Rovi®, Enoxaparina (Inhixa®), Fraxiparina® (nadroparina), Innohep® (tinzaparina). Disponibles en:
https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

FIGURA I. Comparación de costes de pautas en profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (pautas en orden de eficiencia).





* En el caso de fraxiparina en cirugía, no se contabilizan costes de dosis inicial durante los 3 días pues habitualmente se administra en el hospital.

Tabla III. Comparación de costes de pautas en el tratamiento de la TVP (con o sin EP) de enoxaparina y nadroparina.

En verde pautas eficientes.

HBPM	Pauta	Peso corporal (Kg)	Presentaciones útiles	Coste tratamiento 10 días	Coste tratamiento prolongado (30 días)
Enoxaparina	1 mg/kg peso cada 12 horas**	<60	Clexane® 6000 UI (60 mg) / 0,6 ml	134 € (2 env 10 jer)	317€ (2 env 30 jer)
			Biosimilar* 6000 UI (60 mg) / 0,6 ml	117 € (2 env 10 jer)	294 € (2 env 30 jer)
		60-80	Clexane® 8000 UI (80 mg) / 0,8 ml	164 € (2 env 10 jer)	370 € (2 env 30 jer)
			Biosimilar* 8000 UI (80 mg) / 0,8 ml	143 € (2 env 10 jer)	340 € (2 env 30 jer)
		80-100	Clexane® 10000 UI (100 mg) / 1 ml	188 € (2 env 10 jer)	412 € (2 env 30jer)
			Biosimilar* 10000 UI (100 mg) / 1 ml	163 €(2 env 10 jer)	376 € (2 env 30 jer)
	1,5 mg/kg peso cada 24 horas	<55	Clexane® 8000 UI (80 mg) / 0,8 ml	82€ (1 env 10 jer)	185 € (1 env 30 jer)
			Biosimilar* 8000 UI (80 mg) / 0,8 ml	71 € (1 env 10 jer)	170 € (1 env 30 jer)
		55-70	Clexane® 10000 UI (100 mg) / 1 ml	94€ (1 env 10 jer)	206 € (1 env 30 jer)
			Biosimilar* 10000 UI (100 mg) / 1 ml	82 € (1 env 10 jer)	188 € (1 env 30 jer)
		70-90	Clexane® 10000 UI (10 mg) / 1 ml	114 € (1 env 10 jer)	246 € (1 env 30 jer)
			Biosimilar* 10000 UI (100 mg) / 1 ml	99 € (1 env 10 jer)	219 € (1 env 30 jer)
		90-100	Clexane® 10000 UI (10 mg) / 1 ml	127 € (1 env 10 jer)	274 € (1 env 30 jer)
			Biosimilar* 10000 UI (100 mg) / 1 ml	113 € (1 env 10 jer)	248 € (1 env 30 jer)
Nadroparina	~85,5 UI antiXa/kg cada 12 horas	<50	Fraxiparina® 0,4 ml	55 € (2 env 0,4 ml)	165 € (6 env 10 jer)
		50-70	Fraxiparina® 0,6 ml	75 € (2 env 10 jer)	226 € (6 env 10 jer)
		>70	Fraxiparina® 0,8 ml	109 € (2 env 10 jer)	326 € (6 env 10 jer)
	~0,1 ml/10 kg peso cada 24 horas	<70	Fraxiparina forte® 0,6 ml	80 € (1 env 10 jer)	240 € (3 env 10 jer)
		70-90	Fraxiparina forte® 0,8 ml	99 € (1 env 0,8 ml)	296 € (3 env 10 jer)
		>90	Fraxiparina forte® 1 ml	127 € (1 env 1 ml)	381 € (3 env 10 jer)

*Biosimilares comercializados de enoxaparina:Enoxaparina Rovi® e Inhixa® .

**La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

Tabla IV. Comparación de costes de pautas en tratamiento de TVP de bemiparina, tinzaparina y dalteparina.

En verde pautas eficientes.

HBPM	Pauta y vía	Peso corporal (Kg)	Presentación	Coste tratamiento 10 días	Coste tratamiento prolongado (30 días)
Bemiparina*	~115UI anti Xa/kg peso cada 24 horas	<50	Hibor® 5.000UI/0,2 ml	133 € (1 env 10 jer)	277 € (1 env 30 jer)
		50-70	Hibor® 7.500UI/0,3 ml	153 € (1 env 10 jer)	332 € (1 env 30 jer)
		70-100	Hibor® 10.000UI/0,4 ml	183 € (1env 10 jer)	407 € (1 env 30 jer)
		100-120	Hibor® 12.500UI/0,5ml,	217 € (1 env 10 jer)	651 € (3 env 10jer)
Tinzaparina**	~175UI anti Xa/kg peso cada 24 horas	<50	Innohep® 8.000UI/0,4 ml	85 € (1 env 10 jer)	190 € (1 env 30 jer)
		50-59	Innohep® 10.000UI/0,5 ml	106 € (1 env 10 jer)	227 € (1 env 30 jer)
		60-69	Innohep® 12.000UI/0,6 ml	113 € (1 env 10 jer)	243 € (1 env 30 jer)
		70-79	Innohep® 14.000UI/0,7ml	131 € (1 env 10 jer)	278 € (1 env 30 jer)
		>80	Innohep® 16.000UI/0,8ml	142 € (1 env 10 jer)	304 € (1 env 30 jer)
Dalteparina	~100UI anti Xa/kg peso cada 12 horas	<56	Fragmin® 5.000UI/0,2ml	79 € (2 env 10 jer)	238 € (6 env 10 jer)
		57-68	Fragmin® 7.500UI/0,3ml	95 € (2 env 10 jer)	285 € (6 env 10 jer)
		69-82	Fragmin® 10.000UI/0,4ml	134 € (4 env 5 jer)	402 € (12 env 5 jer)
		83-98	Fragmin® 12.500UI/0,5ml	164 € (4 env 5 jer)	491 € (12 env 5 jer)
	~200UI anti Xa/kg peso cada 24 horas (a partir 2º mes 150 UI/kg)	<56	Fragmin® 10.000UI/0,4ml	82 € (2 env 5 jer)	246 € (6 env 5 jer)
		57-68	Fragmin® 12.500UI/0,5ml	96 € (2 env 5 jer)	288 € (6 env 5 jer)
		69-82	Fragmin® 15.000UI/0,6ml	113 € (2 env 5 jer)	338 € (6 env 5 jer)
		83-98	Fragmin® 18.000UI/0,72ml	133 € (2 env 5 jer)	398 € (6 env 5 jer)

* Bemiparina, en pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se puede administrar a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. **El coste de esta pauta profiláctica (131€/mes) es inferior al de la prolongación de cualquiera de las pautas de tratamiento de otras HBPM.**

** Tinzaparina es la pauta más eficiente en el **tratamiento prolongado de pacientes con cáncer activo (periodo de tratamiento recomendado 6 meses).**

3. BIBLIOGRAFÍA

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2Suppl):e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: Chest. 2012 Dec;142(6):1698-1704.

Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. doi: 10.1378/chest.11-2296.

Ficha técnica de Hibor® (bemiparina).
Ficha técnica de Fragmin® (dalteparina).
Ficha técnica de Clexane® (enoxaparina).
Ficha técnica de Enoxaparina Rovi® (enoxaparina biosimilar).
Ficha técnica de Inhixa® (enoxaparina biosimilar).
Ficha técnica de Fraxiparina® (nadroparina).
Ficha técnica de Innohep® (tinzaparina).

Disponibles en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html

Datos de costes obtenidos del Nomenclator de Facturación Octubre-2018 del Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do

Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010 - octubre 2018. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesOctubre2018.pdf