

## NADROPARINA

Plata Paniagua S, Marco del Río J, Sánchez Rubio F

Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Albacete

Nadroparina pertenece al grupo farmacoterapéutico de las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), que son un pilar básico en la profilaxis y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE). Para su adecuada prescripción es esencial conocer sus indicaciones, la dosis y duración recomendada, y las características del paciente relacionadas con el tratamiento

### INDICACIONES Y POSOLOGIA

#### 1. Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica<sup>1,2</sup>

Peso (kg)	Cirugía			Paciente inmovilizado no quirúrgico	
	General	Ortopédica		Riesgo moderado	Riesgo elevado
	12 h antes min.7 días	12 h antes, 12 h después hasta día 3º	A partir 4 º día durante periodo de riesgo		
< 70	0,3 ml / día (2.850 UI)	0,3 ml / día (2.850 UI)	0,4 ml/día (3.800 UI)	0,3 ml/día (2.850 UI)	0,4 ml / día (3.800 UI)
> 70		0,4 ml/día (3.800 UI)	0,6 ml/día (5.700 UI)		0,6 ml / día (5.700 UI)

#### 2. Prevención de la coagulación en el CCE en hemodiálisis<sup>1,2</sup>

Peso	Sin riesgo hemorrágico	con riesgo hemorrágico
	generalmente dosis única inicial en línea arterial al inicio sesión	generalmente dosis única inicial en línea arterial al inicio sesión
< 50 kg	0,3 ml (2.850 UI)	reducir dosis a la mitad
50-69 kg	0,4 ml (3.800 UI)	
> 70 kg	0,6 ml (5.700 UI)	

#### 3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolia pulmonar<sup>1,2</sup>

Peso	Fraxiparina	Fraxiparina forte
	volumen a inyectar cada 12 h	volumen a inyectar cada 24 h
< 50 kg	0,4 ml (3.800 UI)	0,4 ml (7.600 UI)
50-59 kg	0,5 ml (4.750 UI)	0,5 ml (9.500 UI)
60-69 kg	0,6 ml (5.700 UI)	0,6 ml (11.400 UI)
70-79 kg	0,7 ml (6.650 UI)	0,7 ml (13.300 UI)
80-89 kg	0,8 ml (7.600 UI)	0,8 ml (15.200 UI)
> 90 kg		0,9 ml (17.100 UI)

Debe iniciarse el tratamiento con anticoagulantes orales tan pronto como sea posible, a menos que estén contraindicados. El tratamiento con nadroparina no debe interrumpirse hasta que el valor de la INR esté estabilizado.

#### 4. Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Se debe administrar subcutáneamente dos veces al día en combinación con AAS hasta un máximo de 325 mg por día. La dosis inicial debe administrarse en bolus intravenoso (IV) con 86 UI anti-Xa/kg seguido de inyecciones subcutáneas de 86 UI anti-Xa/kg. La duración habitual del tratamiento es de 6 días. A título orientativo, la pauta posológica a administrar en función del peso de los pacientes será 0,1 ml/10 kg peso en bolus IV seguido de la misma dosis cada 12 horas. No se debe superar la dosis de 1 ml. Los pacientes con peso inferior a 50 kg se tratarán con una dosis de 0,4 ml.

#### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Nadroparina es una heparina cálcica de bajo peso molecular obtenida por despolimerización de la heparina estándar. Está compuesta por glicosaminoglicanos con un peso molecular medio de 4.300 daltons. Su actividad se describe por su cociente anti-Xa/anti-IIa. Posee una mayor capacidad antitrombótica (rango 95-130 UI anti-Xa/mg) que anticoagulante (< 40 UI anti-IIa/mg). La relación entre las dos actividades oscila entre 2,5 y 4,0.

Nadroparina ejerce su efecto antitrombótico a través de su acción sobre las serinoproteasas de la coagulación, principalmente, retardando la generación de trombina y neutralizando la trombina ya formada.

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas, han sido determinadas mediante la valoración de la actividad anti-Xa en plasma. Tras inyección subcutánea el pico plasmático aparece alrededor de las 3 horas. La vida media de eliminación tras la administración de dosis repetidas es alrededor de 8-10 horas. La actividad anti-Xa (> 0.05 UI/ml) persiste al menos durante 18 horas después de la inyección. La biodisponibilidad es prácticamente completa (aproximadamente 98%) y su excreción es principalmente por vía renal<sup>1</sup>.

#### EFICACIA CLÍNICA

##### 1. Profilaxis de ETEV

La eficacia en trombopprofilaxis de nadroparina ha sido demostrada frente a heparina no fraccionada (HNF) en pacientes quirúrgicos<sup>3</sup>. En Cirugía general, 3 estudios aleatorizados multicéntricos demostraron superior eficacia en trombopprofilaxis de nadroparina frente a HNF evidenciándose tasas inferiores de TVP. En cuanto a cirugía ortopédica, nadroparina demostró ser tan eficaz como HNF en dos estudios en pacientes ancianos que habían sido sometidos a cirugía de reemplazo de cadera<sup>3</sup>. En ambos estudios nadroparina fue asociada a una menor incidencia de TVP proximal. Respecto a la dosis, se ha visto que una dosis fija de nadroparina de 3075 UI/día es tan efectiva como dosis ajustadas por peso en la prevención de TVP y embolismo pulmonar en pacientes post cirugía ortopédica.

En pacientes no quirúrgicos inmovilizados una dosis de nadroparina de 3075 UI/día demostró una eficacia similar a HNF 5000 UI/2-3 veces al día en la prevención de TVP en ancianos hospitalizados<sup>3,4</sup>. En un reciente metanálisis se ha observado que la profilaxis con nadroparina en pacientes no quirúrgicos presenta una eficacia similar en la prevención de tromboembolismo venoso (RR 1.14, 95% CI 0.63-2.10) y produce similares efectos en cuanto a hemorragia mayor (RR 0.60, 95% CI 0.25-1.50)<sup>4</sup> que el resto de HBPM. No se han realizado estudios comparativos directos entre las diferentes HBPM considerándose actualmente equivalentes aunque no intercambiables.

##### 2. Tratamiento de la ETEV

**2.1 TVP.** En cuanto al tratamiento del tromboembolismo venoso establecido, nadroparina ha demostrado ser tan efectiva como HNF en estudios comparativos<sup>3,5,6</sup>. Un porcentaje significativo de pacientes tratados con nadroparina mostraron mejoría venográfica del día 0 al día 10 en varios estudios comparado con HNF. Ampliando el período de seguimiento a 6 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de TVP o de tasa de mortalidad entre ambos grupos (nadroparina vs. HNF)<sup>3,6</sup>. No se han encontrado diferencias

en eficacia en el uso de una única dosis de HBPM al día ajustada a peso corporal frente a la misma dosis dividida en dos administraciones al día<sup>7</sup>.

**2.2 TEP.** En pacientes con embolismo pulmonar, nadroparina a dosis de 400 UI/Kg dividida en dos dosis al día ha demostrado una eficacia similar a un régimen de infusión continua de HNF. Dosis superiores (600 UI/Kg) han demostrado similar eficacia pero un mayor riesgo de sangrado<sup>8</sup>.

### 3. Cardiopatía isquémica

En cuanto a la indicación de cardiopatía isquémica, en un estudio aleatorizado de 3468 pacientes, nadroparina obtuvo una eficacia no inferior a HNF en el manejo de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q<sup>9</sup>. Los criterios de eficacia de muerte cardíaca, infarto de miocardio, y angina inestable refractaria o recurrente, fueron estadísticamente no significativos entre las ramas de nadroparina durante 6 días, HNF y nadroparina durante 14 días. Se evidenció que el tratamiento con nadroparina durante 14 días precipitó mayor número de eventos de hemorragia mayor (3,5%) frente a HNF y el tratamiento con nadroparina durante 6 días (1,5% y 1,6% respectivamente, p=0,0035).

### 4. Poblaciones especiales

En pacientes sometidos a hemodiálisis, una dosis de nadroparina ajustada a peso corporal es igual de efectiva y segura en el mantenimiento de la permeabilidad del circuito extracorpóreo durante las sesiones de hemodiálisis durante más de 6 horas comparado con HNF en pacientes adultos y niños con insuficiencia renal terminal según diversos estudios<sup>10</sup>. Nadroparina, a diferencia de HNF no requiere monitorización de parámetros de laboratorio.

En pacientes con cáncer, no se ha demostrado un aumento de la supervivencia con el uso de nadroparina<sup>11</sup>.

### SEGURIDAD

Por su efecto antitrombótico, las reacciones adversas más frecuentes aparecen a nivel de la sangre y del sistema linfático: manifestaciones **hemorrágicas** en diferentes localizaciones y **trombocitopenia**. Por ello, al igual que el resto de HBPM, su uso está contraindicado en pacientes con riesgo de hemorragia por trastornos de la coagulación/

hemostasia y/o con antecedentes cerebrovasculares, y se recomienda, por tanto, un control regular del recuento plaquetar en el curso del tratamiento. Nadroparina con fines de tratamiento está contraindicada en pacientes con **insuficiencia renal grave** (ClCr < 30 ml/min). Con fines de profilaxis o en pacientes con ClCr 30-50 ml/min se recomienda reducir la dosis entre un 25% y un 35 %.

Como el resto de HBPM, su uso no es recomendable en niños y adolescentes al no disponer de datos suficientes de seguridad y eficacia<sup>1</sup>.

### LUGAR EN LA TERAPEUTICA

Las **cinco HBPM** comercializadas en España, aunque presentan algunas diferencias en cuanto a peso molecular, efecto Xa/IIa y método de fraccionamiento, no muestran diferencias relevantes en su actividad. No obstante en poblaciones especiales (ancianos, obesos, insuficiencia renal, embarazadas) sus características particulares recogidas en ficha técnica, deben ser tenidas en cuenta. La **nadroparina** se destaca en relación con el resto de heparinas, por sus costes más bajos en profilaxis y en el tratamiento inicial de ETEV.

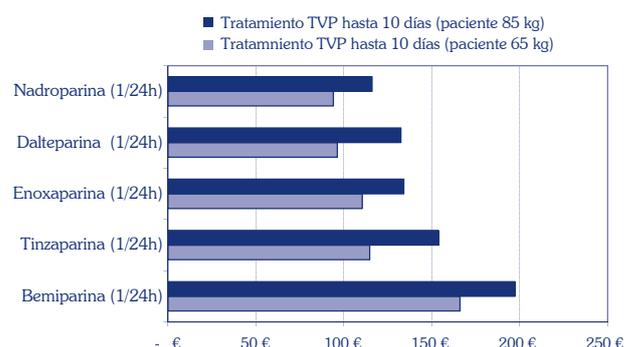
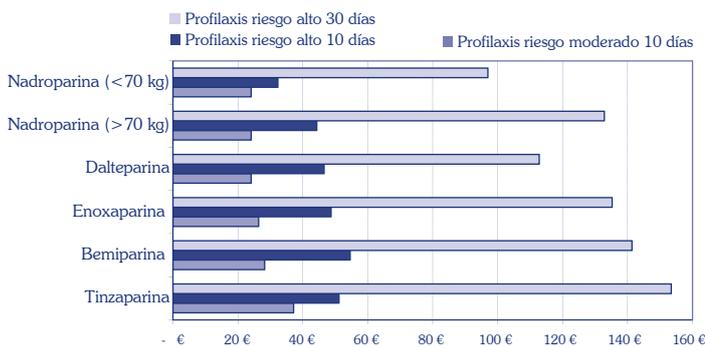
La guías de práctica clínica recomiendan en **profilaxis de ETEV** en pacientes no quirúrgicos, HBPM, HNF o fondaparinux (grado 1B). No se recomienda extender la profilaxis más allá del tiempo de inmovilización o ingreso del paciente (grado 2B)<sup>12</sup>.

En cuanto al **tratamiento inicial de la ETEV** (5-7 días previos a anticoagulantes antagonistas de la vitamina K), se recomienda anticoagulación parenteral (grado 1B), estando en este escenario HBPM o fondaparinux por encima de HNF (grado 2B-C)<sup>13</sup>.

### CONCLUSIONES

- Nadroparina ha demostrado eficacia en todas sus indicaciones comparada a HNF.
- Su actividad es similar al resto de HBPM, aunque por sus características no pueden considerarse como intercambiables.
- Su menor coste en la profilaxis y el tratamiento inicial de la ETEV, la posicionan como preferente dentro de las HBPM.

### Tabla de costes



### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Fraxiparina® [Internet]. Irlanda: Aspen Pharma Trading Limited; 2011 [citado Abril 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.
2. Agustí A, Alemany C, Laluz P y Bosch M. Heparinas de bajo peso molecular. Bullletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Vol. 21, núm. 8. 2009.
3. Davis R & Faulds D: Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs & Aging 1997; 10(4):299-322
4. Ageno W, Bosch J, Chucherat M, W. Eikelboom J. Nadroparin for the prevention of venous thromboembolism in nonsurgical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 2015
5. Grau E, Tenias JM, Real E, et al: Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: long-term incidence of recurrent venous thromboembolism. Am J Hematol 2001; 67:10-14.
6. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996 Mar 14; 334: 682-7.
7. Charbonnier B, Fiessinger JN, Banga J on behalf of the FRAXODI group. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. Thromb Haemost 1998;79:897-901.
8. Thery C, Simonneau G, Meyer G, et al: Randomized trial of subcutaneous low-molecular-

- weight heparin CY 216 (fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism: a dose-ranging study. Circulation 1992; 85:1380-1389.
9. Anon: Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischemic Syndrome) Eur Heart J 1999; 20:1553-1562.
10. Zhang, W., Chen, X., Chen, Y., Chen, N. Clinical experience with nadroparin in patients undergoing dialysis for renal impairment. Hemodialysis International, 15: 379-394. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00564.x 2011.
11. Frederiek F van Doormaal, Marcello Di Nisio, Hans-Martin Otten, Dick J. Richel, Martin Prins, and Harry R. Buller. Randomized Trial of the Effect of the Low Molecular Weight Heparin Nadroparin on Survival in Patients With Cancer JCO May 20, 2011:2071-2076.
12. Susan R. Kahn; Wendy Lim; Andrew S. Dunn; Mary Cushman; Francesco Dentali; Elie A. et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. Antithrombotic Therapy And Prevention Of Thrombosis, 9th Ed: Acip Guidelines. Chest / 141 / 2 / February, 2012 Supplement.
13. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest / 141 / 2 / February, 2012 Supplement.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012