

Sumario:

Heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis del tromboembolismo venoso	1
Anticoagulación oral en Atención Primaria	6

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN LA PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Alejandro Lázaro, G. Técnico de Salud de la Gerencia de Atención Primaria de Toledo

El origen de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es la propia molécula de heparina no fraccionada (HNF), compuesta por cadenas polisacáridas (glucosaminoglicanos) con una gran heterogeneidad estructural y gran dispersión de peso molecular (PM). De esta estructura molecular es esencial, por conferir el efecto coagulante, un pentasacárido de configuración particular que sólo se encuentra en una de cada tres cadenas. Para obtener cada HBPM la HNF es fragmentada por despolimerización, química o enzimática, lo que hace que entre ellas existan diferencias en cuanto a su PM, estructura y fuente de obtención. Actualmente, en nuestro país se comercializan cinco: enoxaparina, nadroparina, dalteparina, bemiparina y tinzaparina.

MECANISMO DE ACCIÓN

La HNF ejerce su efecto acelerando la acción de la anti-trombina III (ATIII), anticoagulante natural que neutraliza los factores de la coagulación activados como la trombina (IIa) y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La inactivación se realiza fisiológicamente con lentitud, pero se acelera hasta mil veces cuando la heparina se une a la ATIII y se producen en ésta cambios conformacionales que aumentan su afinidad por los factores de la coagulación. La HNF actúa por dos mecanismos principales:

- Estabilización: secuencias moleculares de la heparina distintas del pentasacárido fijan el enzima coagulante y permiten que la ATIII, conformacionalmente cambiada por el pentasacárido, se pueda unir con el sitio activo del enzima coagulante. En este caso la molécula debe ser lo suficientemente larga como para permitir que, por un lado, se agarre a la superficie del enzima y por otro a la ATIII.

- Inhibición del centro activo: el enzima coagulante es bloqueado al unirse con el centro activo de la ATIII, que ha sufrido un cambio alostérico al fijarse a la HNF.

En consecuencia, la HNF prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), que determina la función del sistema intrínseco de la coagulación, mientras que las HBPM, incluso a dosis elevadas, sólo lo hacen débilmente. Ésta es la razón por la que el TTPA puede utilizarse para monitorizar la HNF, pero no las HBPM. Una limitación de todas las heparinas, incluida la HNF, es que no son capaces de neutralizar la trombina adherida a la fibrina, lo que podría ser causa de retrombosis y, de ahí, la necesidad de desarrollar otras moléculas carentes de este defecto, como la hirudina. Sin embargo, las HBPM podrían ser capaces de inducir actividad fibrinolítica local al liberar activador tisular del plasminógeno, aunque su repercusión clínica es discutida.

FARMACOCINÉTICA

Las HBPM tienen una menor propensión a fijarse a las proteínas plasmáticas, a las células endoteliales y a los macrófagos. Así, las HBPM presentan poca variación en su farmacocinética, tanto de forma interindividual, como a lo largo del tiempo de administración, consiguiendo una relación dosis-respuesta más predecible, además de permitir que su eliminación sea básicamente renal.

Tras su administración subcutánea la biodisponibilidad es prácticamente del 100%, incluso a dosis bajas, y persiste hasta 24 horas. Ello conlleva una administración más cómoda para el paciente, ya que una sola dosis al día puede ser suficiente. La concentración plasmática más alta se alcanza a las 4-5 horas, y su tiempo de vida media es de 3-6 horas no siendo dosis dependiente.

Una consecuencia de la multiplicación de los métodos utilizados para la preparación de las distintas HBPM es la dificultad para alcanzar un consenso sobre la unidad internacional (UI) de dosificación. Ya que todas poseen actividad antiXa, se ha escogido esta propiedad para definir las unidades, pero este término, a su vez, se halla sujeto a variaciones por el método

usado en su determinación. A pesar de todo, hoy día existe una UI antiXa en la que se expresan las dosificaciones (Enoxaparina 1 mg = 100 UI, Nadroparina 1 U Instituto Choay = 0,41 UI).

En este sentido, las respectivas fichas técnicas indican que las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Sin embargo, en pacientes que hubieran iniciado tratamiento con determinada HBPM es factible, en indicaciones específicas y aprobadas, adaptar el tratamiento y las dosis en el contexto de programas de intercambio terapéutico, como los establecidos en los diferentes centros hospitalarios.

PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS VENOSA

La estratificación del riesgo se basa en dos tipos de factores, unos dependientes del paciente y otros de la patología desencadenante (Tabla 1). En función de la puntuación obtenida al sumar los dos factores, se clasifica al paciente en tres grupos de riesgo que se relacionan con una pauta de actuación (Tabla 2).

TABLA 1. Factores de riesgo y su puntuación*.

Puntuación	Factores personales	Factores desencadenantes
1	Embarazo, anticonceptivos orales, HTA, hiperlipemia, artritis, EPOC	
2	Obesidad, varices, cardiopatía no valvular, policitemia vera, trombocitosis, cáncer	Encamamiento postquirúrgico o por enfermedad médica, cirugía pélvica, RTU, cirugía torácica, cirugía abdominal, anestesia epidural, cirugía repetida, séptica o > 3 horas
3	Puerperio, < 40 años, IAM, trombofilia, cardiopatía trombogénica, ACV	Trasplante, cirugía cardiopulmonar, anestesia general
4	Historia previa de TEV, carcinoma de páncreas, fallo cardíaco congestivo, shock	Inmovilización por fractura en MMII, cirugía urológica abierta, neurocirugía
6	Carcinoma metastatizante, quemados o hemiplejias	Cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla (artroplastia, fractura de cadera...)

*Modificado de la Guía terapéutica en Atención Primaria de la SEMFYC
RTU: resección transuretral. MMII: miembros inferiores.

TABLA 2. Niveles de riesgos y pautas.

Nivel de riesgo	Puntuación	Pauta de actuación
Bajo	< 6 puntos	No profilaxis. Movilización precoz. Hidratación adecuada
Medio	6-11 puntos	HBPM \leq 3.400 UI / 24 horas hasta deambulaci3n completa. Movilizaci3n precoz. Si m3ltiples F.R. a3adir MCG y/o CNI
Alto	> 11 puntos	HBPM > 3.400 UI / 24 horas hasta deambulaci3n completa. Movilizaci3n precoz. Si m3ltiples F.R. a3adir MCG y/o CNI

F.R.: factores de riesgo. MCG: medias de compresi3n gradual. CNI: compresi3n neumática intermitente.

Pacientes quirúrgicos: en general, existe muy poca diferencia entre comenzar la profilaxis con HBPM antes o después de la cirugía. Casos particulares:

- Cirugía gineco-obstétrica: si el riesgo es particularmente alto (cáncer, > 60 años, TEV previo) continuar al alta durante 2-4 semanas.
- Cirugía urológica: si existe riesgo muy alto de sangrado o hemorragia activa mejor CNI y/o MCG.
- Cirugía ortopédica: la profilaxis debe prolongarse durante 10 días en la artroplastia de rodilla y 28-35 días en artroplastia de cadera o fractura de cadera, aun con deambulaci3n.
- Lesiones aisladas de los MMII (fracturas, lesiones de los

ligamentos o cartílagos de tobillo y rodilla, patología tendinosa...): no se recomienda profilaxis rutinariamente.

- Politraumatizado: si existe al menos un factor de TEV (tromboembolismo venoso) profilaxis. HBPM tan pronto como se considere seguro hacerlo. Continuar profilaxis durante todo el ingreso, incluida la rehabilitaci3n, y continuarla tras el alta con HBPM o ACO.
- Lesiones medulares: profilaxis para todos, HBPM durante ingreso y rehabilitaci3n.

Pacientes no quirúrgicos:

- Pacientes con catéter central venoso: si es necesario profilaxis evitar la HBPM.

- Viajes > 6 horas: evitar ropas apretadas en MMII o cintura, mantener una hidratación adecuada y evitar permanecer sentado todo el trayecto. Si el viajero presenta factores de riesgo se debe usar MCG durante el viaje o una única dosis de HBPM justo antes de partir.
- Fase aguda del ictus isquémico: una anticoagulación temprana, sobre todo a dosis elevadas, tiene más riesgo de hemorragia intracraneal sintomática y hemorragia mayor extracraneal que los agentes antiplaquetarios.
- Embarazo: los tratamientos crónicos con ACO deben ser sustituidos por HNF o HBPM. En caso de TEV podemos administrar dosis ajustadas de HBPM (p.e.: dalteparina 200 UI/kg/día, o tinzaparina 175 UI/kg/día, o dalteparina 100 UI/kg/12 h, o enoxaparina 1 mg/kg/12 h), manteniendo el tratamiento las 6 semanas siguientes al parto. Conviene interrumpir momentáneamente la administración 24 horas antes de inducir el parto. En caso de historia previa de un episodio de TEV en mujeres sin tratamiento anticoagulante crónico es recomendable instaurar profilaxis con HBPM, ajustando la dosis en función de los factores de riesgo existentes (medio: p.e.: dalteparina 5,000 UI/24 h, o enoxaparina 40 mg/24 h, alto: mismas dosis pero cada 12 h). Si presenta anticuerpos antifosfolípidicos con historia de abortos se recomienda profilaxis con HBPM (alternativas AAS o HNF). La vida media de la HBPM es más corta en embarazo, por lo que es mejor administrarla cada 12 horas, al menos al principio.

OTRAS INDICACIONES

Aunque cada HBPM tiene aprobadas indicaciones distintas (Tabla 3), en conjunto, las HBPM se usan, además de en la

profilaxis primaria del TEV (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) en:

- Profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso: en embarazadas, pacientes con cualquier contraindicación para los anticoagulantes orales (ACO), si a pesar del tratamiento con ACO hay episodios recurrentes de TEV o si existe imposibilidad de monitorizar los ACO.
- Tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda y del embolismo pulmonar no masivo: de elección en todas las trombosis venosas de extremidades y viscerales. A la vista de múltiples estudios, las HBPM son, al menos, tan eficaces como la HNF y con un mejor perfil de seguridad. La HNF sólo es preferible a la HBPM si existe insuficiencia renal. Es recomendable comenzar simultáneamente con ACO manteniendo la heparina hasta que el INR sea > 2. En caso de cáncer concomitante es recomendable administrar HBPM durante los 3-6 primeros meses, junto a ACO, avalando los estudios dos pautas: dalteparina a 200 UI/kg y día durante el primer mes, pasando a 150 UI/kg y día hasta el final, o tinzaparina a 175 UI/kg y día.
- Tratamiento de la tromboflebitis superficial: se recomienda HBPM cuando no hay una causa que justifique el cuadro. Las dosis no serán elevadas y su duración, al menos, 4 semanas.
- Adyuvante en: 1) Cirugía cardíaca (implantación de válvula cardíaca protésica) hasta que ACO alcanzan el INR necesario o si hay que interrumpir los ACO. 2) Angioplastia. 3) Síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto no Q) pues su administración sin antiplaquetarios no aumentan el riesgo de sangrado.
- Hemodiálisis.
- Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina.

TABLA 3. Indicaciones aprobadas en España de cada HBPM.

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
Prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis	X	X	X	X	X
Tratamiento de la TVP	X	X	X	X	X
Tratamiento del embolismo pulmonar submasivo	X	X	X	X	X
Profilaxis de la TEV en cirugía y en pacientes no quirúrgicos	X	X	X	X	X
Tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q.		X	X	X	
Prevención secundaria de la recurrencia de TEV en pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios	X				

TVP: trombosis profunda venosa TEV: tromboembolismo venoso o enfermedad tromboembólica.

DOSIS Y NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Según las recomendaciones de la ACCP (American College of Chest Physicians) las dosis a usar, salvo las explicitadas más arriba, deben ser las recomendadas por cada laboratorio.

No es preciso monitorizar ni ajustar la dosis individualmente, salvo que exista insuficiencia renal. En pacientes con aclaramientos de creatinina < 30 mL/min se recomienda el uso de HNF o, si hemos de usar una HBPM, monitorizar mediante la medición de la actividad antiXa. Existen otras circunstancias en las que parte de la literatura actual recomienda ajustar dosis, siendo una de las recomendaciones más aceptadas el peso > 150 kg y los tratamientos prolongados (> 3 meses). La Séptima Conferencia del Colegio Americano de Neumólogos y Cirujanos Cardiovasculares (ACCP, en inglés)

sobre Terapia Antitrombótica y Trombolítica recomienda incrementar un 25% la dosis profiláctica en obesos severos.

La administración deberá realizarse mediante inyección subcutánea profunda, nunca intramuscular. La zona de inyección habitual es la pared abdominal antero-lateral, alternativamente del lado derecho e izquierdo. Seleccionaremos una zona bajo las costillas, en los flancos, que sea fácilmente pinzable y la desinfectaremos con alcohol. Es recomendable mantener al paciente en decúbito supino o semisentado. La aguja se deberá introducir verticalmente, en toda su longitud, en el espesor de un pliegue cutáneo tomado entre el pulgar y el índice manteniéndolo durante toda la administración. Inyectar de forma lenta, esperando unos segundos tras soltar el pliegue antes de retirar la aguja. Al finalizar, procurar frotar con mucha suavidad. Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección (evita-

mos hematomas por aparición local de heparina), sólo comprobar que el émbolo no está agarrotado.

PRECAUCIONES

A pesar del balance positivo de su seguridad, cuando se administran HBPM debe evitarse cualquier intervención agresiva sobre el enfermo, sobre todo, cuando se administran a dosis plenas, aunque no se detecte ninguna alteración del TTPA.

Antes de comenzar su administración debemos interrumpir aquellos fármacos que afecten a la hemostasia, a menos, que estén estrictamente indicados: glucocorticoides por vía sistémica, salicilatos, antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, antagonistas IIa/IIIa, ticlopidina, clopidogrel...), antiinflamatorios no esteroideos por vía sistémica, fibrinolíticos, anticoagulantes orales (ACO).

Durante el tratamiento con heparina debe evitarse la administración de medicamentos por vía intramuscular porque puede producirse rotura de pequeños vasos.

CONTRAINDICACIONES

- Hemorragia activa (digestiva, genitourinaria...) o incremento de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia, salvo en caso de coagulación intravascular diseminada no atribuible a una heparina.
- Presencia de patologías que aumenten la posibilidad de complicaciones hemorrágicas o la gravedad de éstas: discrasia sanguínea, hipertensión arterial no controlada, endocarditis infecciosa, colitis ulcerosa, hemofilia, úlcera gastroduodenal, cáncer gastrointestinal, cirugía reciente (especialmente oftálmica o neuroquirúrgica), ACV reciente (salvo en presencia de embolia sistémica), trombopenia profunda, pacientes que presenten un test de agregación positivo "in vitro" en presencia de HBPM, aneurisma cerebral o aórtico disecante, amenaza de aborto.
- Hipersensibilidad conocida a la HBPM o a sustancias de origen porcino cuando se piense administrar enoxaparina, bemiparina o tinzaparina.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a una HBPM.
- Tratamiento concomitante con fármacos ulcerogénicos o antiagregantes plaquetarios.
- En pacientes que reciban heparina con fines terapéuticos y no profilácticos está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas, porque se han descrito casos de hematomas espinales.

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas son más frecuentes en tratamientos superiores a 3 meses. En su mayor parte se deben a no valorar convenientemente la existencia de factores de riesgo para su aparición. Se pueden clasificar en:

Hemorrágicas

A priori, es la complicación más grave del tratamiento anticoagulante, habiéndose descrito casos letales en la literatura. Su incidencia, aunque difícil de evaluar, se estima en < 3% (23). Se consideran graves aquellas que, por su localización o cantidad, puede resultar fatales, o si requieren hospitalización. Pueden ocurrir en cualquier localización. Las hemorragias mayores suelen ser gastrointestinales, musculares y retroperitoneales (13,25). Existen factores de riesgo que aumentan la frecuencia y gravedad del sangrado: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, más de 3 meses de tratamiento continuado, mal estado general previo, edad avanzada, cirugía reciente, trombopenia previa, antecedentes hemorrágicos, factores iatrogénicos (dosis superiores a las recomendadas, intervalos de tiempo inadecuados respecto a

maniobras agresivas, colocación de catéteres epidurales, administración concomitante de otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado) (13,14,23,24).

Muy raramente se han comunicado casos de hematomas espinales y epidurales asociados al uso profiláctico de heparina en el contexto de un procedimiento anestésico (epidural o espinal) y de una punción lumbar. Estos hematomas han tenido como resultado final diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente. La mayoría de estos pacientes tenían varios factores de riesgo de hemorragia añadidos (33).

En el caso de pacientes sometidos a raquianestesia se recomienda la no inserción de la aguja espinal hasta 10-12 horas después de la administración de HBPM (13,36,37).

Antídoto: si la hemorragia es leve se disminuye la dosis de heparina o se para ésta hasta que el efecto haya cesado. Si requiere una rápida corrección se debe administrar sulfato de protamina, aunque el efecto neutralizante no es total, pues sólo inhibe parcialmente la actividad antifactor Xa (50%) (26,27-29). Debe considerarse que la protamina produce efectos adversos: hipotensión e hipertensión pulmonar grave, así como efecto anticoagulante que aparece tras la neutralización de la heparina circulante, por ello debe administrarse lentamente. El cálculo de la dosis a administrar es difícil al intervenir la vía de administración, la farmacocinética del producto y el tiempo transcurrido desde la última inyección. En la práctica diaria se recomienda por vía endovenosa: si la administración fue hace menos de 8 horas, 1 mg / 100 UI, si continúa el sangrado se puede administrar otra dosis de 0,5 mg / 100 UI. Si la administración fue hace más de 8 horas se usarán dosis menores (1).

Trombopenia

Son mucho menos frecuentes que al utilizar la HNF (< 1%). Existen dos formas de presentación:

- Tipo I: trombopenia transitoria leve que aparece durante los primeros días (1-20) desde el inicio del tratamiento. Generalmente, no precisa la interrupción del tratamiento.
- Tipo II o trombopenia inducida por heparina (TIH): su diagnóstico es siempre clínico-analítico, siendo necesaria la aparición de anticuerpos antiplaquetarios acompañada de uno de los siguientes: 1) descenso de las plaquetas con recuentos < 150.000/mm³ o disminución \geq 50% del valor inicial, 2) aparición de sintomatología. La trombopenia es profunda y en lugar de producir un cuadro hemorrágico provoca accidentes trombóticos venosos o arteriales, coagulopatía de consumo, necrosis en el punto de inyección, petequia, púrpura y melena (30). En algunos casos, incluso, se complicó con infarto del órgano o isquemia de la extremidad. Cuando se instaura tratamiento por vez primera aparece entre los días 5 y 20 del tratamiento, en pacientes previamente sensibilizados incluso durante las primeras horas. El mecanismo de producción es la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, que provocan la emisión de una señal de activación plaquetaria. El anticuerpo presenta reacción cruzada con las heparinas tradicionales (31,32). Por tanto, en caso de historia previa de TIH se recomienda la realización de un test de compatibilidad antes de administrar HBPM, o decantarse por fármacos alternativos. Ni la dosis de heparina ni la vía de administración condicionan su aparición, sólo la duración del tratamiento y la causa del tratamiento (cirugía>patología médica>embarazo). Riesgo 0,1-1% en pacientes postquirúrgicos (ortopédica, cardíaca y vascular), y si ha existido administración previa de 1 ó 2 dosis de HNF. En estos casos se recomienda control del recuento de plaquetas cada 48-72 horas entre los días 4 y 14 de tratamiento (30). Riesgo < 0,1% en pacientes por patología médica u obstétrica por lo que no se recomienda control (30).

En caso de iniciar tratamiento con HBPM en pacientes que han recibido HNF en los 100 días anteriores se debe con-

trolar el número de plaquetas en las primeras 24 horas de administración. Si existe una reducción de la cifra de plaquetas al 50% de la dosis inicial o si desciende por debajo de 150.000 plaquetas/mm³ debe detenerse el tratamiento. En caso de necesitar un tratamiento anticoagulante debe continuarse con anticoagulantes, preferiblemente fondaparinux o inhibidores directos de la trombina; pues los ACO se han asociado con aumento del riesgo de trombosis fatales, al menos, hasta que no se recupere la cifra normal de plaquetas.

Reacciones de hipersensibilidad

Son raras (1-9%). Van desde la rinitis al *shock* anafiláctico, pasando por reacciones cutáneas. Puede detectarse por realización de test cutáneos .

Reacciones locales

Raramente (< 1%): dolor en el punto de inyección, hipersensibilidad local, eritema, equimosis, hematoma, necrosis cutánea o subcutánea (precedida habitualmente por la aparición de púrpura o de placas eritematosas infiltradas y dolorosas, con o sin signos generales; en este caso, suspender

inmediatamente el tratamiento). En algunos casos, pueden observarse nódulos duros en el lugar de la inyección, se resuelven tras varios días y no son causa de interrupción del tratamiento.

Otros

- Alopecia y la cefalea se han comunicado excepcionalmente con enoxaparina.
- Excepcionalmente (< 0,1%), aparece hipoaldosteronismo que sólo tiene repercusión en enfermos con diabetes, insuficiencia renal o en tratamiento con AINEs o IECAs. Este dato debe considerarse en la supresión heparínica en enfermos cardíacos.
- Osteoporosis y fragilidad ósea (< 1%) con dosis altas y tratamientos > 3 meses (34).
- Aumento de los enzimas hepáticos, nunca por encima de dos veces su valor basal, careciendo de importancia, ya que al suprimir el tratamiento se recuperan los valores normales. En raros casos se ha observado la aparición de una auténtica citolisis hepática.

CONCLUSIONES:

1. Las HBPM constituyen una familia de moléculas con diferencias muy marcadas entre ellas, tanto que hace que se considere a cada una como un fármaco distinto, ya que la regulación seguridad/eficacia de cada producto viene determinada por su estructura molecular.
2. Las HBPM presentan una serie de ventajas sobre la HNF que facilitan su uso: es posible su administración una vez al día, causan menos efectos secundarios, no requieren supervisión con pruebas de laboratorio (salvo en la insuficiencia renal y pesos extremos), facilitan además la movilización precoz, lo que puede incidir en una menor incidencia de recurrencias y, finalmente, pueden administrarse de forma ambulatoria, lo que puede suponer una importante reducción de los costes.
3. A pesar de todo, su seguridad terapéutica aún sería mayor si se valorasen los factores de riesgo hemorrágico de los pacientes y se ajustaran en función de ellos.
4. Quedan aún ciertos interrogantes como la verdadera seguridad de su uso en el embarazo, el riesgo de osteoporosis con tratamientos prolongados y si es necesario ajustar la dosis o monitorizar en más circunstancias de las conocidas. Incluso no está del todo clarificado cómo actuar en la insuficiencia renal, ya que los grandes estudios randomizados actuales han excluido a este tipo de pacientes. Estos y otros interrogantes deberán ser aclarados con más ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:188S-203S.
2. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337:688-698.
3. Rocha E, Páramo JA, Sarrá J. Heparinas de bajo peso molecular. Med Clinica 1993; 100 (16): 620-627.
4. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparins. Blood 1992; 79: 1-17.
5. Vallano A, Pedrós C, Montané E, et al. Hemorragias en pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular. Rev Clin Esp 2002; 202(11):583-7.
6. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. Blood 1991;78(9):2337-43.
7. Bhandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. Thromb Haemost 1998; 80:413-417.
8. Wysowsky DK, Talarico L, Bacsanyi J, Bostein P. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. N Engl J Med 1998;338 (24):1774-5.
9. Levine MN, Raskob G, Beyth R et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:287S-310S.
10. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery. A meta-analysis. Lancet 1992; 340: 152-156.
11. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:311S-337S.
12. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:338S-400S.
13. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Med Clin 2000; 115: 224-235.
14. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, 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;160:181-8.
15. 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.
16. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Eng J Med 1997; 337: 657-662.
17. Spinler SA, Nawarskas JJ. Low-molecular-weight heparins for acute coronary syndromes. Ann Pharmacother 1998;32:103-10.
18. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:513S-548S.
19. Ryan KE, Lane DA, Flynn A, Shepperd JI, Loreland HA, Curtis JR. Dose finding study of a low molecular weight-heparin., Innohep, in haemodialysis. Thromb Haemost 1991; 66: 277-282.
20. Oguma Y, Sakuragawa N, Maki M, Hasegawa H, Nakagawa M. Treatment of disseminated intravascular coagulation with low molecular weight heparin. Semin Thromb Hemost 1990; 16: 34-40.
21. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Guía terapéutica en Atención Primaria basada en la evidencia (1.ª ed.). Barcelona: Semfyc, 2003; 92.