

## Heparina no fraccionada: “La vuelta a los ´80”

Realizado por: Grupo de trabajo de Hemostasia y Trombosis en Cardiología.

El siglo XXI nos sorprendió con innumerables noticias, una de ellas es la falta de heparinas de bajo peso molecular en múltiples países del mundo, lo que motivó la vuelta a las heparinas no fraccionadas (HNF), un manejo habitual en décadas previas.

El objetivo de este artículo es recordar en forma breve el uso de la HNF.

Las heparinas son cadenas altamente sulfatadas de glucosaminoglicanos, que inicialmente se obtuvieron del hígado bovino, de allí su nombre, y posteriormente de intestino o pulmón porcino. El primer reporte de la heparina fue en 1916, publicado por McLean<sup>1</sup>, a posteriori se describe su estructura y unión a trombina<sup>2</sup>, la dosis terapéutica y su utilidad clínica.

En la década del ´60 se descubrió que sólo una porción de la heparina tenía efecto anti Factor Xa, lo que llevó a la síntesis de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la década del ´80.

La función de la heparina es actuar como cofactor, acelerando la unión del complejo estequiométrico trombina-antitrombina, que habitualmente es lento; ese cambio conformacional neutraliza la trombina y los Factores IXa, Xa, XIa y XIIa.

La heparina es un polisacárido natural que varía su peso molecular entre 3.000 y 30.000 Daltons. La clasificación de las heparinas está dada por ello, las HNF tienen un peso molecular promedio de 14.000 Daltons mientras que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen 2.000-8.000 Daltons.

La HNF sódica endovenosa (EV) presenta las siguientes **ventajas**:

- Tiene una vida media corta.
- Dispone de antídoto.

Las **desventajas** son:

- Requerimiento de enfermería.
- Monitoreo con laboratorio.
- Efecto anticoagulante variable entre pacientes.
- Riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.
- Requiere experiencia del profesional para su manejo.

**Profilaxis:** La HNF tiene dos presentaciones, la heparina sódica y la cálcica. Ambas, se utilizan tanto para profilaxis como para terapéutica. En la **Tabla 1** se muestran sus características.

**Tabla 1.** Características de las HNF.

	Heparina cálcica	Heparina sódica
<b>Vida media</b>	1-6 hs.	1 h.
<b>Comienzo de acción</b>	40-60 minutos	20 minutos
<b>Concentración</b>	5.000 UI/0,2 mL	5.000 UI/1 mL
<b>Dosis profilaxis</b>	5.000UI < 60 Kg cada 12 hs. 7.500 UI ≥ 60 Kg cada 12 hs.	5.000 UI < 60 Kg cada 12 hs. 5.000 UI > 60 Kg cada 8 hs.
<b>Dosis terapéutica</b>	250 UI/Kg cada 12 hs.	400-600 UI/kg/día 18 UI/kg/hora
<b>Bolo</b>	Si: 5.000 UI	Si: 75 UI/Kg
<b>Vía de administración</b>	Sub-cutánea	Sub-cutánea EV
<b>Control de aPTT</b>	Si, 6 hs. luego de la administración si se indica cada 12 hs.	Si, ver normograma (Tabla 2)

La heparina cálcica tiene las siguientes ventajas:

- Menor volumen (1/5 del volumen en relación a la sódica), por lo que la vía subcutánea se tolera mejor.
- La sal cálcica le da mayor estabilidad, por lo que puede administrarse cada 8 a 12 hs.
- Menores controles de laboratorio, se sugiere hacer en la mitad del intervalo interdosis.

**Tratamiento Terapéutico:** Para la terapéutica se pueden utilizar ambas presentaciones, pero habitualmente se usa heparina sódica.

El cálculo de la heparina sódica (EV) para infundir en bomba se realizará como se indica a continuación.

**Bolo:** 5.000 UI EV ó 75 UI/Kg EV

**Mantenimiento:**

$$\frac{21 \times 24 \times \text{Peso} \times 11 \text{ UI}}{25.000 \text{ UI}}$$

En adultos ≥70 años, alto riesgo de sangrado.

$$\frac{21 \times 24 \times \text{Peso} \times 17 \text{ UI}}{25.000 \text{ UI}}$$

En adultos <70 años, bajo riesgo de sangrado.

Ajuste se realizará de acuerdo al normograma presentado en la **Tabla 2**: El primer control **siempre se realiza a las 4-6 hs.**

**Tabla 2. Normograma.**

Dosis inicial de acuerdo al aPTT S/R	Bolo	Infusión	Nuevo control
<35 (R: <1,2)	5.000 UI (75 UI/Kg)	Aumentar 4 UI/Kg/h	6 hs.
35-45 (R: 1,2-1,5)	2.500 UI (40 UI/Kg)	Aumentar 2 UI/Kg/h	6 hs.
46-70 (R: 1,5-2,5)	No	Sin cambios	24 hs.
71-90 (R: 2,5-3)	No	Disminuir 2 UI/Kg/h	6 hs.
>90 (R: >3)	No	Cerrar 1 hora y bajar 4 UI/Kg/h	6 hs.

En los pacientes que reciben HNF se considera que el tratamiento es apropiado cuando el aPTT del paciente se prolonga 1,5-2,5 los valores del basal. Heparinemia: 0,2-0,4 UI/ml ó 0,3-0,7 U anti Xa/mL, debe establecerse el equivalente de estos rangos en cada laboratorio, según el reactivo utilizado. Para la toma de la muestra para el control: deben haber transcurrido por lo menos 4 hs. del bolo inicial. Si el paciente recibe heparina cálcica SC, se debe medir a las 6 hs. de la aplicación.

El recuento plaquetario se realizará cada 3-5 días, el primer control entre el 4° día y el segundo entre 8-12° día.

### Neutralización con sulfato de protamina

En caso de sangrado, neutralizar la HNF con sulfato de protamina de la siguiente forma para adultos:

- Se necesitan 10 mg de Protamina para neutralizar 1.000 UI de HNF. La protamina tiene una presentación en frasco ampolla de 5 mL, conteniendo 50 mg.
- Recordar que la dosis máxima de Protamina es de 50 mg.
- La infusión no debe exceder 10 mg/minuto. Reacciones de hipersensibilidad al pescado o a infusiones previas de protamina.



GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO  
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

- En los pacientes pediátricos:

Última dosis de administrada la heparina (minutos)	Dosis de protamina por cada 100 UI de heparina a revertir
<30	1.0 mg (0,1 ml)
30-60	0.5-0.75 mg
60-120	0.375-0.5 mg
>120	0.25-0.375 mg

Los **efectos adversos de las HNF** descriptos son:

- Manifestaciones hemorrágicas.
- Trombocitopenia inducida por heparina.
- Con menor frecuencia necrosis cutánea e irritación local en caso de sub-cutánea.
- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxis.
- Hipoaldosteronismo.
- Hipercalemia.
- Osteoporosis en tratamientos mayores a 4 meses.
- Elevación de transaminasas hepáticas entre el día 5-10° del tratamiento y elevación de gamma-glutamyltranspeptidasa.
- Priapismo.
- Alopecia.
- Dislipidemia.

La administración conjunta con otros fármacos que actúen sobre la hemostasia podría aumentar el riesgo de sangrado, anticoagulantes orales, trombolíticos, antiagregantes plaquetarios, drogas antiinflamatorias no esteroideas, corticoides, dextran, asparaginasa, etc.

Pueden aumentar el efecto de hipoglucemiantes orales, benzodiazepinas y propranolol. El uso concomitante con eritropoyetina, nitroglicerina pueden alterar el efecto de la heparina.

Existen poblaciones susceptibles a desarrollar efectos adversos como la insuficiencia renal severa o la edad mayor a 75 años.

Es segura en embarazo y en lactancia.

Las **contraindicaciones de la HNF** son:

- Trombocitopenia severa
- Hipertensión arterial no controlada
- Anestesia raquídea, epidural, espinal o punción lumbar dentro de las 4-6 hs.
- Sangrado activo o sangrado reciente
- Cirugías recientes.
- La endocarditis infecciosa es una contraindicación relativa.

GRUPO CAHT

Luis Sáenz Peña 342 Piso 9, Dto. A  
(C1110AAH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
TEL / FAX +54 11 43 84 58 02  
info@grupocaht.com



**GRUPO CAHT**  
GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO  
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

## Bibliografía

1. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol 1916; 41(2): 250-7.
2. Jorpes E. Heparin in the treatment of Thrombosis: An Account of its chemistry Physiology and application in Medicine, 2<sup>nd</sup> ed (1946). London Oxford University.
3. Jorpes E. On heparin, its chemical nature and properties. Acta Med Scand 1936; 88: 427-33.
4. Manejo Practico del Tromboembolismo Venoso. Ed. 2019, Grupo CAHT.