

TINZAPARINA

Profilaxis y tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llátzer)

Fecha Dic/08

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: TINZAPARINA

Indicación clínica solicitada:

1. Profilaxis y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes ancianos con insuficiencia renal
2. Profilaxis y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa durante el embarazo
3. Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa y/o la embolia pulmonar en pacientes con cáncer

Autores / Revisores: Dra. Beatriz Calderón

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra. Raquel de Campo

Servicio: Hematología

Justificación de la solicitud: embarazadas, insuficiencia renal, cáncer

Fecha recepción de la solicitud: 05/11/2007

Petición a título: Consensuada con su servicio, y aprobada por el jefe de servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: TINZAPARINA SÓDICA

Nombre comercial: INNOHEP

Laboratorio: LEO PHARMA SA

Grupo terapéutico: Sangre y líquidos corporales

Código ATC: B 01 AB 10

Vía de administración: inyección subcutánea.

Vía de registro: Centralizado

CN	Descripción	PVL	PVP	PVPiva
712067.4	innohep® 10.000 UI/ml solución inyectable - 2 jeringas 0,25 ml (2.500 UI)	3,41	5,12	5,32
812115.1	innohep® 10.000 UI/ml solución inyectable - 10 jeringas 0,25 ml (2.500 UI)	17,04	25,58	26,60
814863.9	innohep® 10.000 UI/ml solución inyectable - 2 jeringas 0,35 ml (3.500 UI)	4,76	7,14	7,43
814897.4	innohep® 10.000 UI/ml solución inyectable - 10 jeringas 0,35 ml (3.500 UI)	23,80	35,72	37,15
814905.6	innohep® 10.000 UI/ml solución inyectable - 2 jeringas 0,45 ml (4.500 UI)	6,13	9,20	9,57
814970.4	innohep® 10.000 UI/ml solución inyectable - 10 jeringas 0,45 ml (4.500 UI)	30,61	45,95	47,78
745190.7	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 2 jeringas 0,5 ml (10.000 UI)	13,96	20,95	21,79
745216.4	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 10 jeringas 0,5 ml (10.000 UI)	68,02	102,10	106,18
659742.2	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 30 jeringas 0,5 ml (10.000 UI)	176,16	222,07	230,95
745422.9	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 2 jeringas 0,7 ml (14.000 UI)	17,28	25,94	26,98
745869.2	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 10 jeringas 0,7 ml (14.000 UI)	84,31	126,55	131,61
659743.9	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 30 jeringas 0,7 ml (14.000 UI)	218,35	264,26	274,83
746107.4	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 2 jeringas 0,9 ml (18.000 UI)	21,82	32,75	34,06
746461.7	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 10 jeringas 0,9 ml (18.000 UI)	106,65	152,56	158,66
659744.6	innohep® 20.000 UI/ml solución inyectable - 30 jeringas 0,9 ml (18.000 UI)	276,21	322,12	335,00

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción. ¹

La tinzaparina sódica es **una heparina de bajo peso molecular** de origen porcino con una relación anti-Xa/anti-IIa entre 1,5 y 2,5. La tinzaparina sódica se obtiene mediante despolimerización enzimática de la heparina convencional no fraccionada. Como la heparina convencional, tinzaparina sódica **actúa como anticoagulante potenciando la inhibición de la antitrombina III sobre los factores de la coagulación activados, principalmente el factor Xa y en menor medida el IIa.**

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS:

La presentación de 10.000 IU

- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general u ortopédica.
- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.
- Prevención de la coagulación en el sistema extracorpóreo en los circuitos de hemodiálisis, en pacientes sin riesgo hemorrágico conocido.

La presentación de 20.000 IU

- Tratamiento de la trombosis venosa y la enfermedad tromboembólica incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. (no está aprobado en el tratamiento del embolismo pulmonar grave, es decir en pacientes de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica)

4.3 Posología, forma de preparación y administración¹.

Prevención de la enfermedad tromboembólica (ETEV) en pacientes quirúrgicos:	
Cirugía general en pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo venoso	En el día de la intervención, 3.500 UI anti-Xa, subcutáneamente, dos horas antes de la operación y a continuación, 3.500 UI una vez al día durante 7 - 10 días.
Cirugía ortopédica en pacientes con riesgo elevado de tromboembolismo venoso:	-Peso entre 60 y 90 kg: 4.500 UI SC, 12 horas antes de la intervención y a continuación 4.500 UI /24h, durante el post-operatorio. -Peso > 90 kg o < 60 kg, o si la profilaxis comienza dos horas antes de la intervención: 50 UI / kg, seguidas de 50 UI anti-Xa /kg una vez al día. Duración del tratamiento será de 7 a 10 días
Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos (duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico, siempre según criterio médico.)	
Riesgo moderado	3.500 UI /día
Riesgo elevado	4.500 UI /día, por vía subcutánea
Tratamiento de ETEv con o sin EP.	
175UI/kg peso SC una vez al día durante 6 días hasta que el paciente esté anticoagulado con warfarina (INR 2)	

4.4 Farmacocinética.

Al igual que ocurre con otras HBPM, las propiedades farmacocinéticas de tinzaparina se expresan mediante su actividad frente a los factores Xa y IIa, con una amplia variabilidad interindividual.

La actividad anti-Xa máxima se alcanza 4-6 horas después de la inyección subcutánea. La vida media de eliminación de la actividad anti-Xa tras inyección intravenosa es de aproximadamente 90 minutos. La biodisponibilidad de la actividad anti-Xa es del 90%. Debido a la prolongada semivida biológica de tinzaparina es suficiente administrarlo una vez al día.

Tinzaparina sufre un metabolismo menor en el hígado mediante despolimerización y se excreta a través de los riñones en forma inalterada o casi inalterada.

Tabla 2. Características farmacocinéticas de las distintas heparinas de bajo peso molecular

Fármaco	Nombre comercial	Vida media (min)	Pico de acción (h)	Relación antiXa/antilla
Enoxaparina	Clexane, Decipar	129-180	2-4	3,8:1
Dalteparina	Fragmin, Boxol	119-139	2,8-4	2,7:1
Nadroparina	Fraxiparina	132-162	2,2-4,6	3,6:1
Bemiparina	Hibor	> 300	3-6	8:1
Tinzaparina	Innohep	90	4-6	1,7:1

Embarazo. Los datos de la monitorización farmacocinética secuencial de 55 gestaciones sugieren que las propiedades farmacocinéticas no difieren en relación a pacientes no gestantes. Se observó una leve, aunque no estadísticamente significativa, disminución de los niveles anti-Xa a medida que avanzaba la gestación. Se recomienda la monitorización de los niveles máximos anti-Xa durante las 4 horas siguientes a la administración de tinzaparina. En particular, durante las primeras semanas de tratamiento y en las últimas etapas del embarazo.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Tinzaparina	Enoxaparina
Presentación	Jeringas precargadas 10.000UI y 20.000 UI con diferentes presentaciones	Jeringa precargada de: 20,40,60, 80 y 100mg
Posología	Profilaxis riesgo moderado: 3500ui/24h Riesgo alto:60-90kg: 4500ui/24h <90 ó <60: 50 UI/ kg/24h Tratamiento: 175UI/kg/día	Profilaxis Riesgo moderado 20mg/24h x7-10 d riesgo alto : 40mg/24h x7 -10 d Tratamiento: 1mg/kg/12h (ó 1,5 mg/kg/24h)
Mecanismo acción	Anticoagulante potenciando la inhibición de la antitrombina III sobre los factores de la coagulación activados, principalmente el factor Xa y en menor medida el IIa.	Inhibe factor Xa, y más débilmente, IIa(trombina, IXa y XIa)
Antídoto	Protamina	Protamina
Ajuste dosis en IR	Ajustar dosis con CLCR<20ml/min	Mitad de dosis con CLCR <30ml/min

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

El objetivo del tratamiento anticoagulante del tromboembolismo venoso (TEV) es reducir la incidencia de embolismo pulmonar, el síndrome post-trombótico y la recurrencia de la trombosis venosa profunda (TVP). Los fármacos de elección en la actualidad son la HBPM ajustadas al peso. Su seguridad y eficacia están bien establecidas en el tratamiento del TEV con resultados iguales o mejores que la heparina fraccionada. Las ventajas de las HBPM sobre las heparinas no fraccionadas es que tienen una vida media más larga, no requieren control de TTPA, provocan menos hemorragias y la relación dosis respuesta es más predecible² El mantenimiento se realiza generalmente con anticoagulantes orales, si no es posible (embarazo, alergia...) o fuesen inefectivos (p. Ej.: algunos pacientes con cáncer) la terapia de mantenimiento se realizará con heparina subcutánea. (Heparina No Fraccionada (HNF) o HBPM)

En tratamiento de TEV, la tinzaparina se ha estudiado frente a la HNF en dos estudios de no inferioridad en pacientes con ETEV, en los que como variable principal se determinaba la recurrencia de TEV (entendida como TVP o EP). Se ha demostrado que la tinzaparina

subcutánea es tan segura y eficaz como la heparina no fraccionada en casos de TEV, con similares tasas de recurrencia, complicaciones y mortalidad.^{3,4}

En profilaxis del ETEV en cirugía ortopédica, cirugías generales y pacientes traumatológicos, ha demostrado una eficacia profiláctica similar a la warfarina oral a dosis ajustadas, igual de eficaz que la HNF SC y superior a dextrano IV.⁵

Las dosis preventivas de tinzaparina (4500ui anti -Xa SC) fueron equivalentes a enoxaparina (4000ui anti -Xa SC) en la prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera.⁶

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Revisamos la evidencia disponible en el tratamiento o profilaxis de ETEV en los tres subgrupos especiales de **pacientes para los que ha sido solicitada: cáncer, embarazo e IR**

Profilaxis del TEV en pacientes con cáncer y tratamiento con TVP y/o EP en pacientes con cáncer:⁷

Pacientes con cáncer y TVP y/o EP las guías recomiendan HBPM durante 3 a 6 meses (Grado 1A), ya que han demostrado de manera significativa incrementar la supervivencia a un año (RR 0.877, 95% CI: 0.789, 0.975, p=0.015). Pero también conlleva mayor el riesgo de sangrado (RR 2.309, 95% CI: 1.928, 2.764, p<0.0001), en especial si se usan anticoagulantes orales, en muchas ocasiones debido fundamentalmente a niveles elevados de INR.^{8,9}

Por tanto, en este tipo de pacientes la alternativa al tratamiento anticoagulante, que habitualmente se utiliza como terapia de mantenimiento, es la heparina subcutánea (Heparina No Fraccionada o HBPM). Con la tinzaparina, sólo se han publicado los resultados del ensayo **Main-LITE¹³** en pacientes con cáncer, en donde se compara la **tinzaparina frente a HNF y ACO**, demostrándose **una reducción significativa de recurrencias tromboembólicas al año** (ver tabla 1). Lo deseable sería que se comparara con otras las otras HBPM.

Tabla 1 Referencia: Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer The American Journal Of Medicine.2006; 119:1062-1072

Pacientes con cáncer y trombosis aguda venosa proximal sintomática
 -Nº de pacientes: 200
 -Diseño: multicéntrico, randomizado, abierto
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: tinzaparina 175 UI/Kg SC 1 vez al día y warfarina 5-10mg hasta INR 2-3 ó HNF (5000UI ó 80UI Kg, seguido de infusión continua) durante 3 meses.
 Se contactó con los pacientes al año

Resulted

Variable evaluada en el estudio	Tinzaparina N (100)	Trat control N (100)	RAR	IC	NNT
Recurrencia TVP a los 3 meses	6/100	10/100	-4%	-12 a 4,1	-----
Variables secundarias					
Recurrencia TVP a los 12 meses	7/100	16/100	-9%	-21.7 to -0.7	11
Hemorragia a los 3 meses	27/100	24/100	-3%	-9,1 a 15,1	-----
Hemorragia mayor	7/100	7/100	0%	-7.1 to 7.1	
Hemorragia menor	20/100	17/100	3%	-7,8 a 13,8	-----
Mortalidad a los 3 meses	20/100	19/100	1%	-10,2 a 11,9	-----
Mortalidad. al año	47/100	47/100	0%	-14,6 a 13,2	

Comparaciones indirectas:

En pacientes oncológicos hay publicados tres estudios, con un total de 200, 146 y 672, pacientes respectivamente en donde al igual que la tinzaparina se compara la enoxaparina o la dalteparina frente a terapia estándar de anticoagulantes orales (tabla 2)^{10,11,12,13}

Tabla2:

Ref	HBPM	Duración	Recurrencias		RR (95% IC)	Hemorragias		RR (95% IC)
			HBPM	ACO		HBPM	ACO	
Main-LITE (Hull y cols)	Tinzaparina 175UI/Kg/d 3 meses	3 meses 12 meses	6/100 7/100 (7%)	10/100 16/100 (16%)	0,60 (0,23-1,69) 0,44 (0,19-1,02)	 27/100 (27%)	 24/100 (24%)	 1,12 (0,7 a 1,81)
Canthanox (Meyer y cols)	Enoxaparina 1,5 mg/kg/d/3 meses	3 meses	2/71 (2,8%)	3/75 (4%)	0,7 (0,12-4,02)	5/71 (7%)	12/75 (16%)	0,44 (0,19 a 1,19)
CLOT (Lee y cols)	Dalteparina 200 ui/kg/d 1 mês y 150 ui/Kg /d / 6 meses	6 meses	27/336 (8%)	53/336 (15,8%)	0,51 (0,33-0,79)	47/336 (14%)	63/336 (18,8%)	0,75 (0,53 a 1,05)

De los resultados de la tabla se puede extraer la conclusión **de todas las HBPM reducen la recurrencia de TEV frente a ACOs en pacientes con cáncer** y entre ellas casi no hay diferencias ya que se solapan sus intervalos de confianza

Insuficiencia renal:

Debido al riesgo de acumulación del efecto anticoagulante, y la aparición de hemorragias graves, se recomienda ajustar por peso las dosis de HBPM cuando se administran en pacientes con insuficiencia renal o bien sustituir la HBPM por HNF. El límite recomendado de aclaramiento a partir del cuál se ha de ajustar la dosis no está establecido.

La **tinzaparina parece que permite administrarse a dosis fijas sin monitorizar hasta aclaramientos superiores a 20ml/min**. A partir de niveles inferiores también hay que justificar la dosis.

A continuación resumimos la información publicada de la tinzaparina en insuficiencia renal, se tratan principalmente estudios farmacocinéticos, donde se miden variables intermedias y no episodios de TEV evitados o resueltos:

- **Estudio farmacocinética** prospectivo, diseñado para optimizar la monitorización biológica del tratamiento basado en dosis de 175ui/kg/día de tinzaparina durante 10 días en 30 pacientes >70 años que presentaban trastornos tromboembólicos agudos hospitalizados. Se excluyeron pacientes con aclaramiento de CR <20ml/min.¹⁴
- **Estudio farmacocinética** que compara enoxaparina 4000UI frente tinzaparina 4.500 UI una vez al día durante 8 días en pacientes mayores a 75 años con aclaramientos de creatinina comprendidos entre 20ml/min. y 50 ml/min. En un total de 50 pacientes, se monitorizó actividad del antifactor Xa de heparina, a pesar de que los autores en la discusión indican que no existe correlación entre los niveles del antifactor Xa y la hemorragia, viéndose que se acumulaba en el grupo de enoxaparina pero no en el de tinzaparina. Tampoco encuentran relación entre los niveles de Cr y la acumulación del anti factor Xa¹⁵
- **Estudio observacional** en 200 pacientes mayores a 70 años y con Cl Cr >20 ml/h: reciben tinzaparina 175 UI/kg durante 30 días. Hubo 6 muertes, una asociada al tratamiento anticoagulante; tres episodios de sangrado mayor, dos trombocitopenias. No encontraron asociación entre los niveles antifactor Xa de heparina y el aclaramiento o la edad.¹⁶

- **Ensayo** en 12 pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis crónica que reciben dos dosis de tinzaparina (75UI/kg peso SC ó IV) en un periodo de dos semanas entre diálisis. A través de las determinaciones de los niveles del antifactor Xa y el IIa , los autores concluyen que la administración SC al terminar la diálisis y la IV justo antes de comenzarla provee una adecuada anticoagulación.¹⁷

Embarazo

En embarazadas, no hay suficiente evidencia, como para establecer recomendaciones específicas sobre manejo de los diferentes tipos de anticoagulantes en el manejo de la trombosis venosa y trombofilia.¹⁸

El riesgo de trombosis venosa se incrementa hasta 5 veces. El uso de anticoagulantes orales en este caso están contraindicados ya que atraviesan la barrera placentaria y se asocian con embriopatía en las semanas 6 y 12 de gestación además de hemorragia en el feto (incluyendo intracraneal) en el momento del parto. En esta situación las HBPM ajustadas al peso son una alternativa válida¹⁹

Prophylaxis	Enoxaparin (100 units/mg)	Dalteparin	Tinzaparin ^a
Normal body weight (50–90 kg)	40 mg daily	5000 units daily	4500 units daily
Body weight < 50 kg	20 mg daily	2500 units daily	3500 units daily
Body weight > 90 kg ^a	40 mg 12-hourly	5000 units 12-hourly	4500 units 12-hourly
Higher prophylactic dose	40 mg 12-hourly	5000 units 12-hourly	4500 units 12-hourly
Therapeutic dose	1 mg/kg 12-hourly	90units/kg 12-hourly	90units/kg 12-hourly

^a Body mass index > 30 in early pregnancy
^b The dosage schedules for tinzaparin differ from the manufacturer's recommendation of once-daily dosage

Ref: Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG).²⁰

Prevención del ETEV durante el embarazo:

Risk	Previous VTE and/or thrombophilia status	Prophylaxis
Very high	Previous VTE (± thrombophilia) on long-term warfarin	Antenatal high prophylactic or therapeutic dose LMWH and at least six weeks of postnatal warfarin
High	Previous recurrent VTE not on long-term warfarin Previous VTE + thrombophilia Previous VTE + family history of VTE	Antenatal and six weeks postnatal prophylactic LMWH
Moderate	Asymptomatic thrombophilia (antithrombin deficiency, combined defects, homozygous factor V Leiden or prothrombin gene defect) Single previous provoked VTE without thrombophilia, family history or other risk factors Asymptomatic thrombophilia (except antithrombin deficiency, combined defects, homozygous FVL or prothrombin gene defect)	Six weeks of postnatal prophylactic LMWH ± antenatal low-dose aspirin

^a These women require joint specialist management by obstetricians and experts in haemostasis and pregnancy

Estudios con tinzaparina

No se han realizado ni ensayos clínicos ni estudios prospectivos en embarazadas. Los datos disponibles son fruto de la experiencia clínica acumulada con tinzaparina. Son **datos retrospectivos o datos procedentes de estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos** en mujeres embarazadas en las que se evaluaban las modificaciones de dosis por el estado gestante. Como end point secundario, a través de la recopilación posterior de los datos se obtuvieron los datos referentes a eficacia de profilaxis secundaria.

- 54 embarazadas fueron tratadas con una inyección diaria de tinzaparina, en 12 casos como tratamiento de trombosis (175UI/kg SC al día durante al menos 6 semanas) y 42 como profilaxis (dosis para conseguir entre 50-100 U anti-Xa/kg una vez al día) durante una media de 123 a 229 días . El objetivo era determinar si las necesidades de tinzaparina cambiaban a medida que avanzaba el embarazo, según la valoración efectuada mediante la actividad del factor anti-Xa. Se observó que la mayoría de mujeres embarazadas no requieren un aumento de dosis a medida que avanza la gestación. De manera secundaria se observó que los acontecimientos adversos relacionados con la tinzaparina fueron principalmente hemorrágicos²¹
- 24 embarazadas con riesgo moderado de TEV en tratamiento con tinzaparina en las que se investiga si la gestación afecta a los niveles del factor anti-Xa.²²
- En un total de 637 embarazadas que habían sido tratadas con tinzaparina, los datos obtenidos no mostraron un riesgo adicional durante el embarazo, o sobre la salud del feto o del recién-nacido. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

Guías de practica clínica: Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (Febrero 2007): thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management: ²³

“Preliminary biochemical data from a relatively small number of women suggests that once-daily administration of tinzaparin (175 units/kg) may be appropriate in the treatment of VTE in pregnancy⁴² but this has not yet been substantiated with published clinical outcome data on safety and efficacy in contrast to twice-daily dosing of enoxaparin and dalteparin”

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Las complicaciones hemorrágicas, hematomas y mortalidad son los efectos adversos que causan mayor preocupación en los pacientes tratados con anticoagulantes. Las complicaciones hemorrágicas, normalmente consisten en la formación de hematomas de herida, pérdida hemática perioperatoria y hemorragias sistémicas.

Hasta la fecha no se ha demostrado una correlación clara entre las actividades del factor anti-Xa y anti IIa en plasma y la hemorragia o prevención de trombosis.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, las reacciones adversas más frecuentes son hematoma en el punto de inyección, hemorragias, hiperpotasemia, aumento reversible de los niveles de enzimas hepáticas, trombocitopenia reversible y diversos tipos de reacciones cutáneas¹

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos.

Referencia: ficha técnica _Programa de ensayos clínicos, que incluían a aproximadamente 6.000 pacientes	
Resultados de seguridad	
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)
- reacciones locales tras la administración subcutánea, tales como irritación, hematomas y equimosis	16%
-sangrado total	10%
- sangrados mayores	0,8%
- aumento reversible en los niveles de enzimas hepáticos	8%
- trombocitopenia reversible	1%
- trombocitopenia grave	0,13%

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.⁵

No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragias postoperatorias entre 2.500 ó 3.500 UI anti Xa al día o HNF SC 5000 UI dos veces al día en la profilaxis tromboembólica de 1.290 pacientes sometidos a *intervenciones de cirugía general*.

En *cirugía ortopédica* (n=1207), la incidencia de hemorragias mayores a lo largo de 14 días fue del 2,8% con tinzaparina SC (75ui ANTI-Xa/ día) y del 1,2% con warfarina oral a dosis ajustadas. Respecto a HNF (IV ajustada según TTPA), la incidencia fue similar.

En comparación con individuos con una función renal normal, en pacientes con insuficiencia renal la incidencia de episodios hemorrágicos fue inferior a la observada con HNF.

En embarazada, tanto a dosis terapéuticas como profilácticas, la tinzaparina se tolera bien. Sin embargo se han comunicado fallos terapéuticos en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas implantadas tratadas con dosis anticoagulantes completas de tinzaparina y otras heparinas de bajo peso molecular. **No se recomienda la utilización de tinzaparina en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas implantadas.**

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Aumento de mortalidad en pacientes mayores con insuficiencia renal en tratamiento con tinzaparina.^{24,25}

Con fecha del **2 de diciembre**, la FDA recibió información acerca del IRIS, ensayo clínico multicéntrico que se estaba llevando a cabo en IR (CICr 30- 60 mL/min) y tuvo que pararse antes de tiempo (Febrero del 2008), porque se detectó un **aumento de mortalidad global en los mayores de 70 años que estaban recibiendo tinzaparina 13% (23/176) frente a 5%(9/174) en los tratados con HNF en TVP y/o EP**. La FDA ha exigido al laboratorio que limite el uso de tinzaparina no sólo a mayores de 90 años sino también de 70 años. Actualmente están revisando todos los datos procedentes del estudio, y parece que emitirán un informe en Enero del 2009.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

La inserción o retirada de un catéter espinal o epidural A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de una heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, **debiendo de transcurrir al menos doce horas**. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Como precaución, se recomienda un recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento y a continuación, dos veces a la semana durante el tratamiento.

-Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad a la tinzaparina sódica, heparinas o a otros componentes del preparado.
- Presencia o historia de trombocitopenia (tipo II) asociada a heparina.
- Hipertensión grave no controlada.
- Endocarditis séptica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Procesos hemorrágicos activos (úlceras gastroduodenales, hemorragias intracraneales o intraoculares u otros).
- Infarto cerebral hemorrágico.
- Diátesis hemorrágica (congénita o adquirida), deficiencia de factores de la coagulación y trombocitopenia grave.
- Cirugía que afecte al cerebro, médula espinal u ojos.
- Aborto inminente

-Interacciones¹

1. La administración simultánea de medicamentos que actúan sobre la hemostasia (AINE's, ácido acetilsalicílico, salicilatos, antagonistas de la vitamina K, dipiridamol y dextrano)
2. La interacción de la heparina con la nitroglicerina administrada intravenosamente (que puede disminuir la eficacia de la heparina), no debe descartarse para la tinzaparina.
3. Los medicamentos que aumentan la concentración sérica de potasio solo deben ser administrados bajo estricto control médico.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

El coste por paciente del tratamiento profiláctico de TEV durante 6 días con tinzaparina es unos 23 € mayor que con enoxaparina a las dosis habituales. Así mismo el tratamiento del TEV durante 6 días se incrementa un 35€

No se puede calcular el coste de eficacia incremental dado que la tinzaparina no ha demostrado mayor eficacia que la enoxaparina

El servicio de hematología **estima unos 50 pacientes al año**, dado que se trata de pacientes que pertenecen a poblaciones especiales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra alternativa/				
	Tinzaparina		Enoxaparina	
Precio unitario (PVL+IVA)	1,7€-9,57€		0,49€-2,9€	
Posología	Profilaxis (7-10d) 3.500 UI DU + una vez al día COT: 4500UI DU + una vez al día	Tratamiento 175UI/kg peso SC una vez al día x 6 días o hasta (INR 2)	Profilaxis 20mg/24h ó 40mg/24h x7-10d	Tratamiento*: 1mg/kg/12h ó 1,5 mg/kg/24h
Coste día	2,47€ ó 3,18€	7,57€	0,49€ ó 0,9€	2,9 ó 3,9 €
Coste tratamiento completo	27,17 ó 31,8	52,99 **	4,9 a 9	17,4 a 23,4 **
*si 70kg peso ** calculado para 6 días de tratamiento				

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Las características farmacoeconómicas de la tinzaparina en el tratamiento de la TEV y en la profilaxis se han evaluado principalmente en análisis de costes o coste eficacia financiados por el laboratorio. La mayoría de los mismos se trata de ensayos comparativos con HNF en pacientes a los que se les administraba un tratamiento inicial con heparina antes que warfarina oral para el tratamiento TVP o EP, y uno frente a warfarina como profilaxis.⁵

En todos ellos tinzaparina se comporta como un ahorro de costes en comparación al empleo de HNF IV a dosis ajustadas. Es importante señalar que en estos ensayos clínicos no se compara directamente tinzaparina con enoxaparina.

En este sentido, se dispone de análisis de coste efectividad donde la administración de enoxaparina como profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en cirugía de cadera y rodilla, frente a la no profilaxis, tinzaparina y heparina no fraccionada es una intervención coste efectiva en todos los casos, suponiendo un ahorro respecto a opciones alternativas. Con enoxaparina hubo un menor número de episodios tromboembólicos y muertes que con las opciones alternativas. Enoxaparina fue la opción dominante (costes totales menores y efectividad igual o mayor que la opción alternativa). El análisis de sensibilidad confirmó la estabilidad de los resultados²⁶

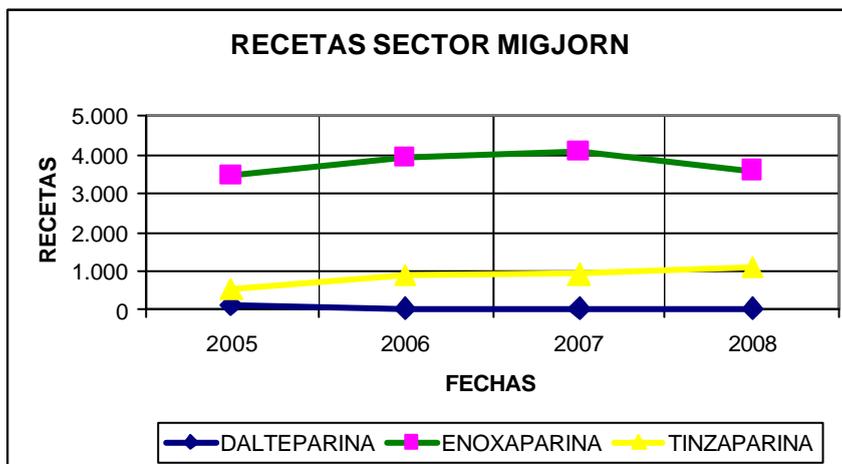
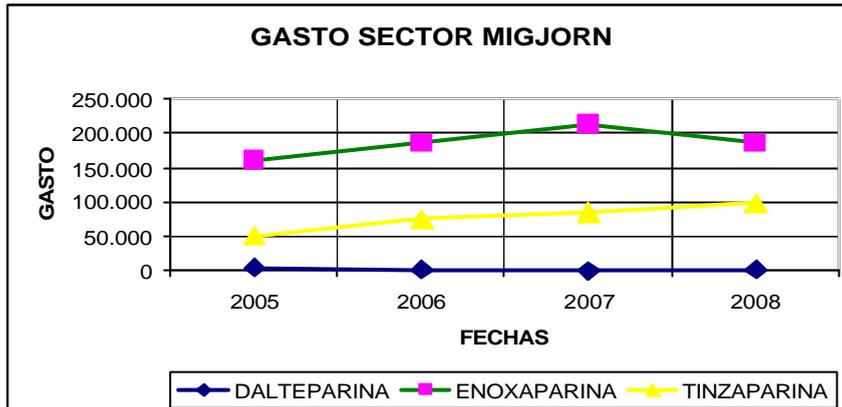
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

La tendencia que se puede observar directamente en los gráficos que se muestran más abajo es un incremento en la prescripción de tinzaparina y a un decremento de enoxaparina.

El cálculo del impacto económico que tendría la sustitución de toda o parte de la enoxaparina por tinzaparina sobre Atención Primaria es complicado de determinar ya que la tinzaparina posee muchas indicaciones, y con las herramientas que disponemos no es posible determinar a qué HBPM está sustituyendo así como o para qué indicación.

Sin embargo si podemos enseñar cuál es la evolución de las HBPM en cuanto a gasto y número de recetas a lo largo de los últimos 4 años.

El gráfico 1 figura el gasto de la dalteparina, enoxaparina y tinzaparina desde el año 2005 hasta el año 2008, correspondiente al sector Migjorn de Mallorca. En el gráfico 2 se encuentra reflejada la evolución de los mismos en recetas.



8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Tinzaparina sódica es otra heparina de bajo peso molecular, como la enoxaparina, actualmente disponible en la GFT del Hospital, aprobada para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Los ensayos clínicos randomizados y controlados que se han llevado a cabo con ella la comparan frente a placebo, HNF y warfarina. Sólo hay un ensayo en profilaxis que la compara frente a enoxaparina, sin encontrar diferencias.

El servicio de Hematología la solicita para su uso en tres grupos especiales de pacientes; pacientes con cáncer, IR y embarazadas, por lo que propone que coexistan tinzaparina y enoxaparina en el hospital.

Cuando analizamos la evidencia disponible de tinzaparina en los pacientes candidatos a recibirla, encontramos que ésta es muy débil ya que prácticamente no hay ensayos clínicos randomizados. La mayoría de los resultados proceden de series de casos, estudios observacionales o farmacocinéticos.

- En pacientes oncológicos, se ha comparado frente a HNF y ACO en un único ensayo clínico (Main-LITE, un subgrupo de pacientes dentro del ensayo LITE). Los datos de comparaciones indirectas con enoxaparina o dalteparina la sitúa en el mismo nivel.
- En embarazadas se trata de evaluaciones retrospectivas y siguen siendo necesarios ensayos clínicos prospectivos para determinar la posología óptima y la monitorización necesaria de tinzaparina.
- En IR los datos procedentes de series de casos aislados o estudios farmacocinéticos, sugieren que a partir de aclaramientos superiores de 20ml/min, no hay que monitorizar. Y en el caso de la enoxaparina es a partir de 30ml/min.

En cuanto a seguridad, las complicaciones hemorrágicas con tinzaparina no difieren de las que se presenta cuando se utiliza HNF o HBPM o ACOs. Sin embargo actualmente está siendo revisado por la FDA ante el **aumento de mortalidad global, en los mayores de 70 años que estaban recibiendo tinzaparina en TVP y/o EP, para restringir su uso en estos pacientes**

Al igual que el resto de HBPM, el tratamiento con tinzaparina puede aportar ventajas económicas debido a su facilidad de administración ya que no requiere una monitorización anticoagulante, como les ocurre a la warfarina o HNF. Sin embargo son necesarios nuevos ensayos que comparen la tinzaparina con otras HBPM, para determinar el lugar que debe ocupar esta última en la terapéutica, ya que como grupo, está claro la posición que ya ocupan la HBPM, frente a la HNF u los ACOs.

La propuesta de los autores del informe es que no se incluya en la GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1 Ficha técnica de Innhoep®

2 Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, Ireland B, Segal JB, Bass EB, Weiss KB, Green L, Owens DK, American College of Physicians, American Academy of Family Physicians Panel on Deep Venous. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2007 Feb 6;146(3):204-10.

3 Hull RD et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. N Engl med 1992;326(15):975-82

⁴ Simonneau G et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1997; 337: 663-9.

⁵ Cheer Susan M, et al. Tinzaparina sodica. Una revisión de su farmacología y su uso clínico en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Drugs 2004; 64: 1479-1502

⁶ Palnes A, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: comparison between two low-molecular-weight heparins, tinzaparin and pharmacoenoxaparín. Thromb Haemost 1999;81:22-5.

7 Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-28S.

8 A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications Kuderer N M, Khorana A A, Lyman G H, Francis C W.

⁹ Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006649. DOI:

10.1002/14651858.CD006649.pub2.

10 Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729-1735.

11 Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al for the 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;349:146-153.

12 Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active malignancy: a randomized study of enoxaparin sodium alone vs. initial enoxaparin sodium followed by warfarin for a 180-day period. *J Thromb Haemost.* 2003;(Suppl 1):OC194

13 Hull RD, et al Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer *The American Journal Of Medicine* Volume: 2006; 119:1062-1072

14 Siguret V et al. Pacientes ancianos tratados con tinzaparina una vez al día (175UI anti-Xa/kg): actividades anti Xa y anti-IIa durante 10 días. *Thromb haemost* 2000;84:800-804

15 Mahé I et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function. *Thromb haemost* 2007; 97; 81-586

16 Pautas E, et al. Safety Profile of Tinzaparine administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Safety* 2002; 25(10):725-733

17 Hainer James W, et al. Intravenous and subcutaneous weight-based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in End. Stage renal Disease patients Undergoing Chronic Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002; 40:531-538

18 Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-44S)

19 Monreal M Long term treatment of venous thromboembolism with low molecular weight heparin. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:326-329)

20 Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG); 2004 Jan. 13 p. (Guideline; no. 37). disponible en: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Thromboprophylaxis_no037.pdf

²¹ Smith MP et al. T. tinzaparina sódica para el tratamiento y la prevención de la trombosis durante el embarazo. *Am J of Obstetrics and Gynecology* (2004).190; 495-501

22 Norris Lucy A. et al. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:791-6

²³ Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (febrero 2007): thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Disponible en:

http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/green_top_28_thromboembolic_minorrevision.pdf
(acceso 16-enero 09).

24 Alerta de seguridad de la FDA Dic -2008. disponible en:
http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/tinzaparin.htm (último acceso 4-12-2008)

24 Brosa Riestra M y col. Análisis coste efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. Farm Hosp. 2003; 27:210-218

²⁵2008 Medical Product Safety Alerts, FDA. Disponible en:

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Innohep> (último acceso: 13-enero-08)

26 Brosa Riestra M y col. Análisis coste efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. Farm Hosp. 2003; 27:210-218