

HIRUDINAS: NUEVAS PERSPECTIVAS EN TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Cuéllar, M. J., *Doctora en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria*; **Romá, E.**, *Licenciada en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutica Adjunta*; **Planells, C.**, *Doctora en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutica Adjunta*; **Carmona, P. M.**, *Licenciado en Farmacia, Especialista en Microbiología y Parasitología, Residente III.*

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Palabras clave:

Desirudina. Lepirudina. Hirudinas. Heparina. Trombocitopenia inducida por heparina. Cirugía ortopédica.

Resumen:

Lepirudina y desirudina son dos nuevos antitrombóticos de origen recombinante derivados de la hirudina natural, un potente inhibidor específico de la trombina. Aunque son básicamente similares, sus indicaciones son diferentes y planteamos un análisis crítico de su potencial beneficio como antitrombóticos. **Desirudina** está indicada para la prevención de trombosis venosa profunda en cirugía electiva de prótesis de cadera y rodilla. En diversos estudios comparativos ha mostrado mayor eficacia que las heparinas, lo que podría justificar la significativa repercusión sobre el coste directo de la terapia antitrombótica, siempre que se delimite su uso a pacientes de alto riesgo.

Lepirudina es un anticoagulante eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con TIH-II, revirtiendo rápidamente la trombocitopenia. Su uso quedaría reservado únicamente a aquellos pacientes con TIH-II que todavía requieren anticoagulación, por lo que es previsible un reducido consumo y una implicación mínima en el coste global de la terapia antitrombótica.

HIRUDINE: NEW PERSPECTIVES IN ANTITHROMBOTIC THERAPY

Key words:

Desirudine. Lepuridine. Hirudines. Heparin. Heparin-induced thrombocytopenia. Orthopedic surgery.

Summary:

Lepirudine and desirudine are two new antithrombotic agents of recombinant origin derived from natural hirudine, a potent specific thrombin inhibitor. Although similar their indications differ, which motivated our critical analysis of their potential benefit as antithrombotic agents. **Desirudine** is indicated for the prevention of deep venous thrombosis in elective surgery of the hip and knee. In comparative studies it has been shown to be more effective than heparin, which could justify its use in spite of its high direct cost in antithrombotic therapy, as long as it is restricted to high-risk patients.

Lepuridine is a safe, effective anticoagulant for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia II, producing rapid remission of thrombocytopenia. Its use is reserved only for patients with HIT-II who still require anticoagulation, so it is foreseeable that it will be consumed in small amounts and have a minimal impact on the overall cost of antithrombotic therapy.

Farm Hosp 2000;24(4):179-186

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) constituye una complicación de permanente actualidad en el medio hospitalario debido a su elevada incidencia, gravedad y capacidad de producir secuelas con importantes implicaciones socioeconómicas.

La incidencia del tromboembolismo venoso está asociada a una serie de circunstancias y factores de riesgo, tanto generales (edad, obesidad, embarazo, inmovilización, antecedentes tromboembólicos, varices, trombofilia congénita o adquirida) como derivados de situaciones patológicas (neoplasias, cardiopatías, patologías

Correspondencia: Eva Romá. Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Fecha de recepción: 8-2-00

respiratorias y neurológicas) y técnicas invasivas y/o intervenciones quirúrgicas, siendo la cirugía ortopédica la que presenta mayor incidencia de ETEV en el postoperatorio (aproximadamente el 50%) frente a intervenciones urológicas (aproximadamente el 40%) y cirugía general (aproximadamente el 22%) (1).

Varios de estos factores de riesgo concurren en los pacientes hospitalizados, fundamentalmente en aquellos politraumatizados, y en general en toda aquella patología que requiera inmovilización prolongada, por lo que sigue siendo fundamental la profilaxis de la ETEV y especialmente del tromboembolismo pulmonar (TEP) en los pacientes de alto riesgo. Tanto la profilaxis como el tratamiento farmacológico de elección de la ETEV consisten actualmente en la administración de heparinas, concretamente de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que muestran ventajas respecto a la heparina no fraccionada (HNF), como es un índice beneficio/riesgo más favorable, mejor biodisponibilidad y mayor comodidad de administración (2, 3).

Aunque generalmente las heparinas son muy efectivas, en pacientes de muy alto riesgo el tratamiento profiláctico puede no ser eficaz. Además, el uso de heparinas conlleva algunas limitaciones debido a sus reacciones adversas, como hemorragias y osteoporosis después de tratamientos prolongados y con dosis elevadas. En particular destaca la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), que puede ser de tipo I (TIH-I): leve, de aparición temprana y reversible; o de tipo II (TIH-II): grave, de carácter inmunológico (mediada normalmente por IgG), que aparece generalmente a los cinco-quince días de iniciar el tratamiento con heparina, y cursa con activación plaquetaria, descenso del recuento plaquetario por debajo de $100 \times 10^9/l$ y un elevado riesgo de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, coagulación intravascular diseminada, oclusión arterial de extremidades y órganos, y shock, con índice de mortalidad del 20-30% (4-9).

Recientemente, y como consecuencia de la constante búsqueda en la mejora de la relación beneficio/riesgo respecto a las heparinas, se han desarrollado nuevos antitrombóticos, entre los que se encuentran las hirudinas.

La hirudina natural se aisló por primera vez en 1950 a partir de las glándulas salivares de la sanguijuela europea medicinal (*Hirudo medicinalis*). Sin embargo, su limitada disponibilidad supuso un impedimento para su aplicación terapéutica, siendo en estos últimos años cuando la ingeniería genética ha permitido obtener formas recombinantes de la hirudina natural (r-hirudina) en cantidad suficiente para su uso clínico (10, 11). Así, a lo largo de 1999 se han registrado en España dos nuevos fármacos de origen recombinante derivados de la hirudina natural, lepirudina y desirudina, cuyas características y posibles ventajas frente a las heparinas pretendemos analizar en este trabajo.

El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis crítico del beneficio potencial de las hirudinas frente a heparinas, así como establecer su utilidad real en la terapéutica.

HIRUDINAS. CARACTERÍSTICAS Y DESCRIPCIÓN

La hirudina natural obtenida de sanguijuela es una sustancia constituida por una cadena polipeptídica de 65 aminoácidos con acción anticoagulante. Las hirudinas recombinantes, obtenidas a través de células de levadura, se diferencian de la natural en la ausencia del grupo sulfato en una tirosina situada en la posición 63 de la cadena original:

- *Desirudina*. Está constituida por 65 aminoácidos y tres puentes disulfuro, y su única diferencia con la hirudina natural es la ausencia del mencionado grupo sulfato, por lo que se denomina 63-desulfohirudina (12).
- *Lepirudina*. Se compone también de 65 aminoácidos y tres puentes disulfuro, pero presenta otras diferencias respecto a la hirudina natural, como una treonina en posición 2 y una leucina en lugar de isoleucina en posición 1, es decir, su fórmula es 1-L-leucina-2-L-treonina-63-desulfohirudina (12).

Las hirudinas en general son inhibidores potentes y altamente específicos de la trombina, con la que forman un complejo estequiométrico 1:1, no covalente, pero muy estable y prácticamente irreversible, bloqueando así su centro activo e impidiendo estéricamente el acceso de sustratos naturales y sintéticos al sitio catalítico de la trombina. A diferencia de la heparina, bloquean de forma directa la actividad trombogénica tanto de la trombina libre como de la unida al coágulo; no requieren la participación de factores endógenos y actúan de forma independiente de la antitrombina III y del cofactor II de la heparina, de manera que se consigue un efecto más estable sobre la coagulación con respecto a esta última. Las potenciales ventajas de hirudinas frente a heparinas se detallan en la tabla 1 (13).

Sus reacciones adversas son las propias de un anticoagulante, siendo la principal la hemorragia espontánea, aunque los estudios experimentales sugieren que el riesgo es dosis-dependiente, y es poco probable que se produzcan hemorragias graves cuando se administra a dosis antitrombóticas —se trata de administrar dosis que sólo elevan el TTPa unas dos-tres veces por encima del valor basal (14)—, en cuyo caso la incidencia no parece diferir de la observada con heparinas convencionales (del orden del 2-3%) (14, 15). El sangrado espontáneo se produce fundamentalmente a nivel del tracto gastrointestinal y genitourinario, aunque también se han descrito episodios de hemorragia intracranial cuando se asocia hirudina a fármacos trombolíticos (estreptoquinasa o factor tisular de activación del plasminógeno) en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Otros efectos menos frecuentes son hematomas en el punto de inyección, anemia, náuseas y fiebre (13).

Tampoco muestra reacciones alérgicas importantes debido a que en raras ocasiones se detecta la presencia

Tabla 1. Características diferenciales entre heparinas e hirudina

Heparina no fraccionada	HBPM	Hirudina
Inhibe en igual medida trombina y factor VII menos los factores IXa y XIa. Dependiente de antitrombina-III. Neutralizada por heparinas, varias proteínas plasmáticas. No inactiva la trombina unida al coágulo ni el factor VII. Inhibe la función plaquetaria.	Inhibe principalmente el factor Xa y algo la trombina. Dependiente de antitrombina III. Neutralizada por heparinas, «débil unión al endotelio». No inactiva la trombina unida al coágulo ni el factor VII. Inhibe la función plaquetaria.	Potente y específico inhibidor de trombina. Independiente de antitrombina III. No neutralizada. Inactiva la trombina unida al coágulo. Previene la agregación inducida por trombina, pero no de otros agonistas plaquetarios.
Puede inducir trombocitopenia. Biodisponibilidad subcutánea del 30%.	Puede inducir trombocitopenia. Biodisponibilidad subcutánea > 90%.	No induce trombocitopenia. Biodisponibilidad subcutánea de alrededor del 80%.
«Pobre» respuesta dosis-efecto. No inmunogénica. Elevación transitoria de enzimas hepáticas con relativa frecuencia.	«Favorable» (<i>fair</i>) respuesta dosis-efecto. No inmunogénica. Elevación transitoria de enzimas hepáticas posible.	«Favorable» (<i>fair</i>) respuesta dosis-efecto. Nada o apenas inmunogénica. Ninguna alteración hepática.
Incremento de la permeabilidad vascular.	No incremento de la permeabilidad vascular.	No incremento de la permeabilidad vascular.

de anticuerpos antihirudina, aunque la incidencia real del desarrollo de estos anticuerpos la determinará la experiencia. Se ha descrito que la hirudina recombinante induce la formación de anticuerpos IgG antihirudina que no se detectan durante los primeros seis días de tratamiento y cuya formación puede incrementar el efecto anticoagulante del fármaco, posiblemente debido a la más lenta eliminación de los complejos fármaco activo-anticuerpos. En algunos de estos pacientes el TTPa aumenta durante el tratamiento con hirudina, por lo que se hace necesario monitorizar el TTPa, sobre todo si se administra durante más de cinco días (4, 16).

Un aspecto importante a tener en cuenta son sus posibles efectos teratógenos. En la profilaxis de la ETEV durante el embarazo y el puerperio se ha considerado la HNF como fármaco de elección por no atravesar la barrera placentaria ni difundir a la leche materna. Las HBPM en principio parece que no atraviesan la placenta y también se han mostrado eficaces y seguras en pequeños estudios (serían necesarios ensayos mayores para demostrar su inocuidad sobre el feto) (17). En cambio no se recomienda administrar hirudinas durante el embarazo ni la lactancia. Lepirudina está clasificada en la categoría B de riesgo fetal de la FDA, puesto que no se han llevado a cabo estudios en humanos, y los realizados en ratas y conejos mostraron que no se produjo daño fetal con dosis 1,2 y 2,4 veces superiores a la dosis máxima diaria recomendada en humanos, respectivamente, aunque atraviesa la barrera placentaria tras su administración intravenosa. Sí se ha observado en animales un incremento de la mortalidad materna cuando se administra durante la organogénesis

y los períodos peri y postnatal, no pudiéndose determinar la causa específica (18).

Por otro lado, tras la administración de desirudina durante la gestación se han observado anomalías en animales experimentales, como espina bífida en conejos y onfalocelo en ratas, a dosis comparables a las recomendadas en humanos. Desirudina todavía no tiene asignada una categoría de riesgo fetal por la FDA (19).

Aunque son productos básicamente similares, actualmente la principal diferencia entre ellos radica en sus distintas indicaciones y condiciones de administración:

- **Desirudina** ha sido autorizada para la **prevención de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a cirugía electiva de prótesis de cadera y rodilla**. La dosis recomendada es de 15 mg/12 h por vía subcutánea durante un período de nueve días hasta un máximo de doce días (15, 20).
- **Lepirudina** está indicada para la **anticoagulación en pacientes adultos con TIH-II y enfermedad tromboembólica que requieren tratamiento antitrombótico por vía parenteral**. El diagnóstico de TIH-II debe ser confirmado por EAPIH (ensayo de activación plaquetaria inducido por heparina) o pruebas equivalentes. La dosis inicial recomendada en adultos con función renal normal es de 0,4 mg/kg por i.v. en bolus, seguida de perfusión continua de 0,15 mg/kg/h durante dos-diez días o más tiempo si fuera clínicamente necesario (14, 21).

ESTUDIOS CLÍNICOS Y UTILIDAD TERAPÉUTICA

Desirudina

La cirugía ortopédica constituye un factor de riesgo importante de tromboembolismo, siendo la incidencia de TVP proximal postoperatoria en miembros y pelvis de un 0,4% en pacientes de riesgo bajo (cirugía no complicada en pacientes con edad <40 años sin ningún factor de riesgo); 2-8% en riesgo moderado (edad >40 años, cirugía de al menos treinta minutos) y 10-20% en pacientes de alto riesgo (cirugía mayor en pacientes con edad >40 años con TVP, TEP u otra intervención ortopédica previa) (22).

Desirudina ha mostrado en diversos estudios comparativos frente HNF o HBPM una reducción significativa de la incidencia de TVP y proximal en cirugía electiva de sustitución de cadera o de rodilla (23-29). Así, se ha descrito su capacidad de reducir la incidencia global de TVP en un 50-70% respecto a la HNF y en un 30% frente a enoxaparina (15). En la prevención de trombosis proximales se ha observado también un descenso en la incidencia del 40 y 90% respecto a HBPM y HNF, respectivamente (19, 23-28).

El desarrollo de TVP en 837 pacientes sometidos a cirugía de sustitución de cadera se produjo en un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con 5.000 UI de heparina s.c./ocho horas en comparación con el uso de 10, 15 y 20 mg s.c. /doce horas de desirudina durante ocho-once días con el inicio de la terapia previo a la intervención: 34,2% frente al 23,9% ($p=0,0113$), 18,4% ($p=0,0003$) y 17,7% ($p=0,0001$), respectivamente. En el caso de trombosis venosa proximal los valores respectivos corresponden a: 19,6% frente al 8,5% ($p<0,001$) 3,1% ($p<0,001$), y 2,4% ($p<0,001$). La hemorragia grave se observó en un 2-3% de pacientes sin diferencias entre ambos grupos (23).

En un ensayo doble-ciego y multicéntrico los 2.079 pacientes incluidos fueron asignados de forma aleatoria para recibir desirudina 15 mg s.c./doce h, comenzando treinta minutos antes de la cirugía de sustitución total de cadera o enoxaparina 40 mg s.c./veinticuatro horas, iniciada la pauta la tarde anterior, manteniéndose ambos tratamientos durante un período de ocho-doce días. La variable principal de eficacia fue el número de episodios tromboembólicos mayores definidos como TVP proximal y global, embolia pulmonar o muerte no explicada. Se determinaron estos parámetros en 1.587 pacientes evaluados en el análisis primario de eficacia. En la tabla 2 se indican los resultados obtenidos en el estudio.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la pérdida hemática global, transfusiones o uso de expansores plasmáticos y la incidencia de complicaciones fue similar en ambos grupos. Tampoco se identificaron casos de trombocitopenia. Los autores concluyen que la inhibición específica de la trombina es eficaz en la prevención del tromboembolismo postoperatorio en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía de sustitución de cadera (25).

Otro ensayo aleatorizado doble-ciego y multicéntrico coincide en la significativa reducción de TVP que se ob-

Tabla 2. Ensayo clínico de desirudina frente a enoxaparina

	Enoxaparina (n = 785) (%)	Desirudina n = 802 (%)	p	Reducción RR % (IC del 95%)
TVP:				
— Proximal	7,5	4,5	0,01	40,3 (10,7-60,1)
— Global ...	25,5	18,4	0,001	28,0 (12,8-40,6)
Embolia pulmonar.....	0,3	0,2	—	—
Muerte no explicada.....	0	0,1*	—	—

RR: riesgo relativo, *Paro cardíaco durante la intervención, no pudiéndose descartar una embolia.

tiene con desirudina en comparación con HNF. Así, la administración, durante ocho-once días, de 15 mg/doce horas de desirudina s.c. (n=174) y 5.000 UI/ocho horas de heparina (n=177) en pacientes intervenidos para sustitución total de cadera mostró una prevalencia de TVP del 7 y 23%, respectivamente ($p<0,0001$). En el caso de TVproximal estos valores fueron 3 y 16% ($p<0,0001$). No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones hemorrágicas, que se produjeron en un 2% de pacientes. Durante las seis semanas de seguimiento se confirmó embolismo pulmonar en cuatro pacientes del grupo de heparina. Así, se ratifica la efectividad y seguridad de desirudina en la prevención de complicaciones tromboembólicas en este tipo de intervenciones, sin requerir monitorización específica de parámetros de laboratorio (24).

Desirudina supera notablemente a las alternativas utilizadas hasta el momento en lo que a coste directo de adquisición se refiere. Sin embargo, en un estudio farmacoeconómico sueco en el que se lleva a cabo un modelo de simulación basado en datos epidemiológicos y resultados de ensayos clínicos, con objeto de comparar el coste-efectividad a largo plazo de la terapia estándar con HNF frente a desirudina, en pacientes sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera. Aunque se trata de un modelo teórico, el análisis muestra que la profilaxis de TVP en cirugía de cadera con desirudina resulta más coste-efectiva, permitiendo el ahorro de otro tipo de costes diferentes al propio de la terapia (29). El problema es extrapolar los resultados de un estudio farmacoeconómico en otro país a nuestra población (difieren los sistemas de salud, los pacientes, etc.), sin embargo, nos proporciona una orientación de los posibles resultados (30). No obstante, queda pendiente de valorar su uso frente a HBPM.

Lepirudina

La TIH-II es una reacción adversa grave inducida por heparina, y la trombocitopenia más grave inducida

por fármacos que se caracteriza por ser relativamente frecuente (en diferentes estudios se ha estimado la incidencia entre 3-5%). La sintomatología no revierte hasta que se suspende la administración de heparina, y su tratamiento anticoagulante óptimo todavía es incierto. Siendo en este pequeño porcentaje de pacientes que todavía requieren anticoagulación donde lepirudina tiene aplicación, puesto que ha demostrado un elevado nivel de eficacia, manteniendo una anticoagulación eficaz al tiempo que produce una rápida recuperación del recuento plaquetario. Únicamente destacar la necesidad de controlar adecuadamente el riesgo de hemorragia derivado de su uso al no existir antídoto específico como en el caso de la heparina (4, 6, 8, 16).

De momento no existe manera de identificar a los pacientes con alto riesgo de sufrir TIH-II antes de la administración de heparina y en los pacientes que la padecen a menudo sigue siendo necesaria la terapia anticoagulante (a veces por las propias complicaciones de la TIH), por lo que se requiere un antitrombótico alternativo.

Aunque el riesgo de desarrollar trombocitopenia es menor con las HBPM, éstas pueden presentar *in vitro* hasta un 100% de reactividad cruzada con TIH-IgG. Por ello no se recomienda tratar las TIH con estas heparinas, puesto que pueden ocasionar trombocitopenia persistente o recurrente, nuevas complicaciones trombóticas e incluso la muerte (5, 6, 8). Así, las HBPM y los anticoagulantes orales como warfarina (que son eficaces durante los primeros días) no constituyen alternativa en los pacientes con TIH que requieren tratamiento anticoagulante.

La alternativa en estos casos pueden ser otros fármacos con buen perfil de seguridad, que han demostrado su eficacia, como las r-hirudinas. En este sentido lepirudina se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la TIH-II, puesto que entre sus ventajas se incluye la ausencia de reactividad cruzada con anticuerpos TIH.

La autorización de lepirudina en la Unión Europea se ha basado en dos ensayos clínicos multicéntricos prospectivos no aleatorizados en fase III, con un total de 198 pacientes frente a un grupo control histórico (tratados con HBPM, anticoagulantes orales, AAS, trombolíticos o sin tratamiento) en los que se evalúa la eficacia de lepirudina en el tratamiento de pacientes con TIH-II.

Los resultados muestran que se consiguió una anticoagulación eficaz en un 77% de los pacientes en un estudio y 73% en el otro, con recuperación del recuento plaquetario a los pocos días de iniciar la terapia con lepirudina del 82 y 92%, respectivamente. En los dos ensayos combinados el riesgo de muerte, amputación de extremidades o nuevas complicaciones tromboembólicas (CTE) es inferior en los pacientes tratados con lepirudina respecto al grupo control, aunque esta diferencia sólo es significativa estadísticamente cuando se contemplan estos sucesos combinados (tabla 3). El efecto adverso más frecuente fue hemorragia, aunque con una incidencia similar a la del grupo control (29).

Recientemente se han publicado los resultados del primero de estos ensayos (presentados inicialmente en

Tabla 3. Ensayo clínico realizado con lepirudina

	Ensayo 1			Ensayo 1 + ensayo 2		
	r-hirudina n = 71	Control n = 120	P	r-hirudina n = 166	Control n = 120	P
Muertes (%)			0,071			0,067
— Día 7	0,0	5,2		3,0	5,2	
— Día 35	8,6	22,3		9,8	22,3	
Nuevas CTE (%)			0,270			0,194
— Día 7	9,9	18,0		12,7	18,0	
— Día 35	18,4	32,1		17,8	32,1	
Amputación extremidades (%)			0,783			0,732
— Día 7	2,8	1,7		4,3	1,7	
— Día 35	5,7	8,2		8,1	8,2	
Incidencia combinada de muerte, nuevas CTE, amputación (%)			0,014			0,015
— Día 7	9,9	23,0		16,3	23,0	
— Día 35	25,4	52,1		28,6	52,1	

congreso), que se resumen en la tabla 3 bajo el epígrafe «ensayo 1». En el grupo de lepirudina se observó una rápida recuperación plaquetaria y el TTPa aumentó rápidamente, manteniéndose en unos valores entre 1,5-3 veces superiores a los de referencia (32).

Estos estudios concluyen que lepirudina es un anticoagulante eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con TIH-II, revirtiendo rápidamente la trombocitopenia y proporcionando una anticoagulación efectiva y que, por tanto, el tratamiento con lepirudina supone un verdadero beneficio clínico para los pacientes con TIH (31).

En un metaanálisis de dos estudios realizados con un total de 113 pacientes con TIH-II tratados con lepirudina (Refludan®), en el que se comparan los resultados con un grupo control histórico de 91 pacientes, se confirma que la incidencia de CTE, amputaciones y muerte es significativamente inferior en los pacientes tratados con lepirudina. Únicamente se observa un incremento clínicamente aceptable de episodios hemorrágicos con lepirudina, siendo la relación beneficio/riesgo óptima para un TTPa entre 1,5-3 (33).

En pacientes con historia previa de TIH, la anticoagulación con heparina durante un by-pass cardiopulmonar es imposible, por lo que se ha estudiado la eficacia de r-hirudina en este tipo de cirugía, demostrándose que constituye una alternativa a heparina en estos pacientes (34).

A pesar de lo expuesto anteriormente, cabe destacar que la evidencia clínica de la eficacia de lepirudina está basada en un reducido número de ensayos clínicos, no aleatorizados y en los que se compara con un grupo control heterogéneo, cuyos resultados adolecen en algunos aspectos de significación estadística. Aunque sería conveniente disponer de datos concluyentes, parece que

el desarrollo de r-hirudina ha mejorado significativamente el tratamiento de los pacientes con TIH-II que requieren terapia antitrombótica y actualmente es el único fármaco autorizado en nuestro país para el tratamiento de la TIH-II.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Aunque son productos básicamente similares, han sido aprobados en España con dos indicaciones diferenciadas, lo que limita sus respectivos usos desde un punto de vista estrictamente legal. Este hecho es fruto probablemente de la distinta línea de investigación desarrollada por cada laboratorio promotor o bien de unos resultados que no se ajustaban a las expectativas iniciales de cada producto en el mismo ámbito de aplicación. La realización de ensayos en una determinada aplicación clínica puede demostrar la utilidad del fármaco en la misma, pero no su utilización ampliada a otros ámbitos. Así, misterio autoriza la comercialización para su uso en aquello que ha sido demostrado y avalado por la investigación. Esto justifica el distinto régimen de uso de ambas hirudinas: lepirudina es de *uso hospitalario*, mientras que desirudina es de *diagnóstico hospitalario*. En lo que sí coinciden ambas es en su posible papel en otros trastornos tromboembólicos tales como infarto agudo de miocardio o angina inestable, aunque por el momento desirudina no ha mostrado resultados alentadores y se requieren más estudios para concretarlo.

No cabe duda que la evidencia aportada por los ensayos clínicos puede ser discutible, máxime en la era de lecturas críticas que se está extendiendo de un tiempo a esta parte. Así ocurre con lepirudina, que basa su eficacia en la comparación con controles históricos, lo cual puede influir de forma negativa en la calidad de los estudios. A pesar de ello es obvio que aporta la notable ventaja de permitir la continuación de un tratamiento que de otro modo no sería posible, puesto que no existe otra alternativa disponible, con sus consiguientes beneficios para el paciente. Además posee una relación beneficio/riesgo favorable y su aplicación se reduce en principio a un grupo muy concreto de pacientes. Por tanto, a pesar de su elevado coste y de la evidente necesidad de ensayos con un diseño más adecuado, puede ser conveniente disponer de lepirudina como terapia de rescate.

Sin embargo, en ocasiones la «mirada» crítica puede excederse, como es el caso, en nuestra opinión, de una reciente evaluación llevada a cabo sobre desirudina. Lo que parece el inicio de una buena trayectoria para este fármaco está fundamentado en los resultados de un ensayo clínico randomizado, controlado y doble-ciego en pacientes sometidos a cirugía de prótesis o sustitución de cadera (a la que ciertamente corresponde mayor experiencia a pesar de haberse autorizado su uso en prótesis de rodilla, tal como indican los autores). En dicha revisión se hace una contundente crítica a la exclusión

de la valoración final de un determinado número de pacientes, por lo que prácticamente consideran nula la validez de los resultados. Aunque puede que estén en lo cierto, nosotros pensamos que se encuentran descritos y justificados los motivos de tal actuación y no compartimos la opinión de invalidar de forma rotunda lo observado tras esa experiencia (35).

Lo que sí nos gustaría es hacer una llamada de atención ante un posible uso indiscriminado de desirudina. A pesar del notable incremento en el coste directo, cabe reseñar el beneficio que se puede obtener del tratamiento con este fármaco y el posible ahorro de costes en aspectos tales como la reducción del riesgo de TVP debido a su acción anticoagulante más selectiva y mayor efectividad que la heparina. Por otra parte, parece evitar el riesgo de trombocitopenia, aunque en general las HBPM presentan una baja incidencia de este efecto adverso (enoxaparina, 2%, y nadroparina, <0,001%), de modo que se podría considerar que no va a incidir notablemente en el coste.

Por tanto, para evitar la sustitución generalizada de las HBPM, hecho que sí puede incidir de forma importante en el coste de este tipo de cirugía, debería delimitarse adecuadamente el perfil de los pacientes que realmente puedan beneficiarse de la terapia, refiriéndonos a la población de muy alto riesgo (edad > 40 años con antecedentes de TVP, TEP u otra intervención ortopédica previa).

Además no se considera adecuado un período de tratamiento superior al establecido a través de los ensayos realizados (doce días).

Todo lo expuesto anteriormente sobre lepirudina y desirudina tiene por objeto proporcionar una visión global para garantizar un uso racional de ambos medicamentos a la espera de disponer de mayor experiencia y número de publicaciones que ratifiquen o refuten de forma concluyente los resultados de los primeros ensayos.

Por último, en la tabla 4 realizamos una valoración de los costes directos de adquisición y terapia estándar relativos al tratamiento con los fármacos usuales comparando con las nuevas alternativas.

CONCLUSIONES

Desirudina y lepirudina son dos nuevos productos de origen recombinante derivados de la hirudina natural, prácticamente iguales aunque con indicaciones muy diferentes y para los que posiblemente sería conveniente establecer con precisión los criterios de utilización de cada uno. En el caso de **lepirudina** están claramente determinados por su indicación, reservándose su uso para un reducido número de pacientes en los que se desarrolle TIH-II y requieran terapia antitrombótica. Podríamos considerarlo como un tratamiento de «emergencia», puesto que en la actualidad no existe otra alternativa. Por ello es previsible un reducido consumo y una implicación mínima en el coste global de la terapia antitrombótica.

Tabla 4. Costes directos de adquisición en terapia estándar con heparinas e hirudinas

	Dosis usual	Coste tratamiento/ día PVL (pesetas)	Duración (días)	Coste PVL (pesetas)
<i>Cirugía electiva de prótesis de cadera y rodilla*</i>				
Heparina.....	5.000 UI/8 h	376**	8-12	3.008-4.512
Enoxaparina	4.000 UI/24 h	436	8-12	3.488-5.232
Nadroparina.....	2.850 UI/24 h	202	8-12	1.616-2.424
	5.700 UI/24 h	396	8-12	3.168-4.752
Bemiparina.....	3.500 UI/24 h	365	8-12	2.920-4.380
Dalteparina.....	5.000 UI/24 h	396	8-12	3.168-4.752
Desirudina.....	15 mg/24 h	4.794	8-12	38.352-57.528
<i>Trombocitopenia asociada a heparina***</i>				
Lepirudina.....	Bolus 0,4 mg/kg + perfusión 0,15 mg/kg/h	41.500	2-10	83.000-415.000

*Dosis usual para la profilaxis de TVP en cirugía de alto riesgo. **Se considera el uso de tres viales de heparina sódica al 1%. ***Coste en función de los días de tratamiento recomendado (dos-diez días) en adultos, calculado para un peso corporal de 70 kg.

En cambio desirudina, por todos los motivos mencionados, constituye una alternativa interesante en la profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugía electiva de prótesis de cadera y rodilla, cuya actividad y ventajas sobre las heparinas pueden justificar su significativa repercusión sobre el coste directo de la terapia, siempre que se controle de forma adecuada el posible uso inapropiado del fármaco por parte de los clínicos, es decir, en otra indicación que no sea la aprobada en la que ha demostrado su beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

- Anónimo. Incidencia y factores de riesgo en la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Iberoamer Tromb Hemostas* 1999;12:49-55.
- Anónimo. Métodos profilácticos de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Iberoamer Tromb Hemost* 1999;12:55-8.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*, 3.ª ed. Masson; 1999.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management. *Drug Safety* 1997;17:325-41.
- Anónimo. *The Medical Letter* 1998;40:94-5.
- Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1-7.
- Visentini GP, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1995;2:351-7.
- Anónimo. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;89:431-9.
- Popov D, Zarrabi H, Foda H, Graber M. Pseudopulmonary embolism: acute respiratory distress in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Kidney Dis* 1997;3:449-52.
- Stringer KA, Lindenfeld JA. Hirudins: antithrombin anticoagulants. *Ann Pharmacother* 1992;26:1535-40.
- Markwardt F. Hirudin and derivatives as anticoagulant agents. *Thromb Haemost* 1991;66:141-52.
- Martindale. *The complete drug reference*, 32th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1999.
- Hirudin. Drug evaluation monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 103. Englewood, Colorado (1st quarter 2000).
- Refludin®. Manual de información técnica adaptada al cuestionario de la SEFH. Hoechst Marion Roussel. Febrero 1999.
- Anónimo. Nuevos medicamentos comercializados en España: desirudina. *PAM* 1999;23:390-1.
- Therapy for patients with heparin-induced thrombocytopenia marketed. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55.
- Anónimo. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo y el puerperio. *Rev Iberoamer Tromb Hemost* 1999;12:88-90.
- Lepirudin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 103. Englewood, Colorado (1st quarter 2000).
- Desirudin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 103. Englewood, Colorado (1st quarter 2000).
- Revasc®. Monografía científica de producto. Laboratorio Rhône-Poulenc. Madrid; 1999.
- Anon. Nuevos medicamentos comercializados en España: lepirudina. *PAM* 1999;23:225-6.
- Verstraete M, Verhaeghe K, Peerlinck K, Boogaerts MA. Haematological disorders. Chap. 26. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment*, 4th ed. Adis International. Auckland; 1997.
- Eriksson BI, Ekman S, Kalebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996;347:638-9.
- Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, Bach D, Torholm C, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. *J Bone Joint Surg* 1997;79:326-33.
- Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329-35.
- Robb J. Recombinant hirudin compared with low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1998;338:920-1.
- White HD, Ellis CJ, French JK, Aylward P. Hirudin (desirudin) and hirulog (bivalirudin) in acute ischaemic syndromes and the rationale for the hirulog/early

- reperfusion occlusion (HERO-2) Study. *Aust N Z Med J* 1998;28:551-4.
28. Meyer BJ, Badimon JJ, Chesebro JH, Fallon JT, Fuster V, Badimon L. Dissolution of mural thrombus by specific thrombin inhibition with r-hirudin: comparison with heparin and aspirin. *Circulation* 1998; 97: 681-5.
 29. Levin LA, Horst M, Bergqvist D. Economic evaluation of desirudin vs heparin in deep vein thrombosis prevention after hip replacement surgery. *Pharmacoeconomics* 1998;13(1 Pt 2):111-8.
 30. Sánchez LA. Applied pharmacoeconomics: evaluation and use of pharmacoeconomic data from the literature. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:1630-9.
 31. Greinacher A, Völpel H, Potzsch B. Recombinant hirudin in the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT): results of two prospective trials. *Praktische Kardiologie, Jahrgang* 1997; 3:10-1.
 32. Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kernkes-Matthes B, Eichler P, Mueller-Velten HG, Potzsch B. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999;99:73-80.
 33. Camedy A. Refludan. First line of treatment for type II heparin-induced thrombopenia. *Presse Med* 1998;27 (Supl 2):28-30.
 34. Pötzsch B, Riess FC, Madlener K, Völpel H, Müller-Berhaus G, Greinacher A. Recombinant hirudin as anticoagulant during cardiopulmonary bypass surgery. *Jahrgang* 1997;3(Supl 13):11-2.
 35. Anon. Désirudine. Thromboprophylaxie: pas mieux que les HBPM. *La Revue Prescrire* 1999;19:742-4.