



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Ospina-González, Diego Alexander; Martínez, Jairo Andrés; Cifuentes, Luis Fernando

Nadroparina cárlica: una revisión de su farmacología básica y clínica

Universitas Médica, vol. 52, núm. 4, octubre-diciembre, 2011, pp. 371-398

Pontificia Universidad Javeriana

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231022510003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Nadroparina cálcica: una revisión de su farmacología básica y clínica

DIEGO ALEXANDER OSPINA-GONZÁLEZ<sup>1</sup>, JAIRO ANDRÉS MARTÍNEZ<sup>1</sup>,  
LUIS FERNANDO CIFUENTES<sup>2</sup>

### Resumen

**Objetivo.** Evaluar críticamente la información sobre la farmacología básica y clínica de la nadroparina cálcica.

**Fuente de datos.** Se hizo una búsqueda en la literatura científica de octubre de 1985 a septiembre de 2010, en las bases de datos electrónicas: Pubmed, Cochrane, MDConsult, Scielo y Medscape, y en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

**Selección de estudios.** Se incluyeron los estudios publicados en inglés, español o francés, realizados en humanos y animales de experimentación, en los que se revisara la farmacología básica y clínica de la nadroparina cálcica.

**Extracción y síntesis de datos.** Se revisaron 792 resúmenes y se seleccionaron 60 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, de acuerdo con un método se resolvieron todas las discrepancias por discusión y consenso.

**Conclusión.** En algunos estudios la nadroparina cálcica ha mostrado una eficacia igual o superior a la de la heparina no fraccionada y la de un placebo. Sin embargo, la información evaluada no es lo suficientemente sólida para considerar superior la nadroparina frente a las otras heparinas de bajo peso molecular. La literatura científica muestra que, en general, el tratamiento con estas últimas es más seguro y costo-efectivo

\* Este trabajo fue financiado exclusivamente por la Universidad de los Andes.

1 Estudiante, Área de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Médico, farmacólogo clínico; profesor asociado, Área de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 25-10-2010

Revisado: 11-03-2011

Aceptado: 10-05-2011

que con heparina no fraccionada. No existen pruebas suficientes, fuertes y concluyentes para calificar la nadroparina cálcica como superior a otras heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento antitrombótico. Las de bajo peso molecular han demostrado una reducción significativa en la angiogénesis tumoral y un aumento en la supervivencia de pacientes con enfermedades oncológicas. Sin embargo, se requieren más investigaciones para caracterizar y comprender mejor este nuevo hallazgo.

**Palabras clave:** nadroparina cálcica, anticoagulantes, heparinas de bajo peso molecular, trastornos de la coagulación sanguínea, tromboembolia venosa, farmacoeconomía.

#### Title

Nadroparin calcium: a review of its basic and clinical pharmacology

#### Abstract

**Objective:** To evaluate critically the evidence on the basic and clinical pharmacology of nadroparin calcium.

**Data source:** We conducted a literature review from October 1985 to September 2010 in the electronic databases: Pubmed, Cochrane, MD Consult, Medscape, Scielo and Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

**Study selection:** Studies published in English, Spanish or French made in humans and animals for experimentation which reviewed the basic and clinical pharmacology of nadroparin calcium were included.

**Data extraction and synthesis:** 792 abstracts were reviewed by authors and 60 papers were selected that met inclusion criteria according to a standardized method. All discrepancies were resolved by discussion and consensus.

**Conclusion:** Some studies have shown that the efficacy of nadroparin calcium is equal or superior to unfractionated heparin (UFH) and placebo; however, the strength of assessed evidence has been insufficient for considering nadroparin calcium superior to other low molecular weight heparins (LMWH). Literature shows that LMWHs therapy is more cost-effective and safer than UFH therapy in general. It does not exist enough, strong and conclusive evidence for considering anti-thrombotic nadroparin calcium therapy greater to other LMWHs. LMWHs have shown a significant reduction in tumor angiogenesis and increased survival in oncology patients. To conduct further research is necessary to characterize and understand better this new finding.

**Key words:** nadroparin calcium; anticoagulants; low molecular weight heparins; blood coagulation disorders; venous thromboembolism and pharmaco-economics.

#### Introducción

Se ha desarrollado una gran variedad de medicamentos en los últimos años para tratar los trastornos de la coagulación[1-3]. Las heparinas de bajo peso molecular fueron creadas con el objetivo de tener eficacia y seguridad similares a las de la heparina no fraccionada y que, además, ofrecieran un tratamiento óptimo y costo-efectivo para los pacientes que padecen alteraciones tromboembólicas[2]. Las heparinas de bajo peso molecular tienen un perfil farmacocinético más predecible, alta biodisponibilidad y una vida media más larga que la heparina no fraccionada; además, no se requiere control hematológico y su tratamiento es mejor tolerado por los pacientes[2, 3].

La nadroparina cálcica es una heparina de bajo peso molecular aprobada en Colombia por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Se fabrica por fraccionamiento, con ácido nitroso, de la heparina no fraccionada obtenida de la mucosa intestinal porcina. Mediante este proceso, la nadroparina cálcica adquiere propiedades anticoagulantes y antitrombóticas heterogéneas y diferentes a las de la heparina no fraccionada[3]. La principal propiedad de la nadroparina cálcica es la inhibición selectiva y acelerada del factor Xa de la cascada de la coagulación, lo cual cuenta para la mayoría de su efecto antitrombótico[1]. Recientemente, se ha descubierto un nuevo efecto antitumoral de la nadroparina cálcica, que se discutirá posteriormente.

### **Metodología**

Este artículo es una revisión de la literatura científica de octubre de 1985 a septiembre de 2010, sobre los temas más relevantes de la heparina de bajo peso molecular: nadroparina cálcica. Se hizo una búsqueda sistemática de información en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), y en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, MD Consult, Scielo y Medscape.

Se incluyeron los estudios publicados en inglés, español o francés, realizados

en humanos y animales de experimentación, que revisaran la farmacología básica y clínica de la nadroparina cálcica y que tuvieran en su contenido las siguientes palabras clave: *nadroparina cálcica, anticoagulantes, heparinas de bajo peso molecular, trastornos de la coagulación sanguínea, tromboembolia venosa y farmacoeconomía*. Estas palabras clave están de acuerdo con los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) del índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs) y el *Medical Subject Heading* (MeSH) de la *National Library of Medicine* de los Estados Unidos.

Se utilizaron combinaciones con las palabras clave mediante el conector *AND* al hacer la búsqueda en la literatura científica. Se revisaron 792 resúmenes, de los cuales se seleccionaron 60 artículos que cumplían con los criterios de inclusión, entre los cuales solo dos correspondían a publicaciones en Colombia. Se utilizó un método de estandarización para la extracción y validación de los datos que contenía: diseño del estudio, resultados, tipo de metodología, número de pacientes, calidad de la revisión y relevancia del experimento científico. Se resolvieron todas las discrepancias por discusión y consenso. Finalmente, se discute el nuevo efecto encontrado de la nadroparina cálcica, como medicamento antitumoral.

## La molécula

La nadroparina cálcica es una heparina de bajo peso molecular fabricada por despolimerización de heparina estándar. Se conforma por glucosaminoglucanos de un peso molecular medio aproximado de 4.300 daltons (figura 1)[1, 2].

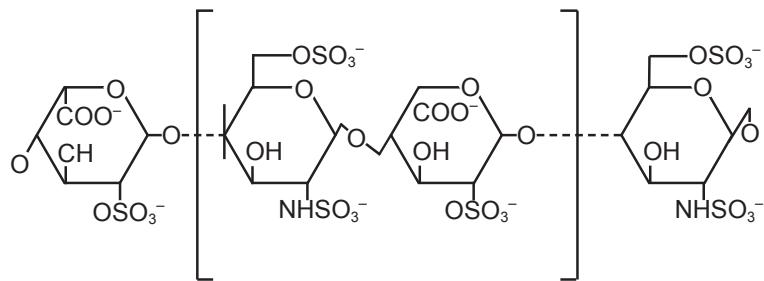
La nadroparina cálcica presenta gran afinidad de enlace con la proteína plasmática antitrombina III (ATIII). Dicho enlace conduce a la inhibición acelerada del factor Xa, lo cual contribuye al gran potencial antitrombótico del medicamento[2, 3]. Otros mecanismos que contribuyen a la actividad antitrombótica de la nadroparina cálcica, incluyen la estimulación del inhibidor de la vía del factor tisular (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI), activación de la fibrinólisis mediante la liberación directa de activador del plasminógeno tisular en células endoteliales, reducción de la viscosidad sanguínea, incremento de la fluidez pla-

quetaria e incremento de la fluidez de la membrana del granulocito[4].

Su nombre químico corresponde a fragmentos de glucosaaminoglucano de heparina estándar[1].

La Organización Mundial de la Salud define la nadroparina cálcica como una heparina despolimerizada de sales de calcio, obtenida al fragmentar con ácido nitroso la heparina no fraccionada proveniente de mucosa intestinal porcina. La mayoría de los compuestos tienen un 2-O-sulfo-alfa-L-ácido idopiranosúrico en el extremo no reductor y una estructura 6-O-sulfo-2-5-anhidro-D-manitol en el extremo de sus cadenas. Hay aproximadamente 2,1 sulfatos en cada unidad disacárida[1].

**Fórmula molecular y masa.** La nadroparina cálcica está compuesta por fragmentos de heparina (glucosaminoglucanos) de masa molecular varia-



**Figura 1.** Fórmula estructural de la nadroparina cálcica

Tomado de: Barradell LB, Buckley MM[2]. Reproducido con permiso.

ble. Tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.300 daltons y 75 a 95% de las cadenas de glucosaminoglucanos tienen un peso molecular en un rango de 2.000 a 8.000 daltons[1, 5].

### **Propiedades fisicoquímicas**

**Descripción.** La nadroparina cárctica se constituye como un polvo higroscópico de color blanco[1].

**Solubilidad.** La nadroparina cárctica es muy soluble en agua y es prácticamente insoluble en metanol, cloruro de metíleno, etanol, dimetilformamida, acetona y acetato de etilo[1].

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de la nadroparina cárctica ha sido establecida por medio de mediciones del factor Xa. Dawes *et al.*, en 1986, describieron un ensayo de enlace competitivo para medir las concentraciones en plasma de los glucosaminoglucanos, pero este no fue muy usado debido a su baja sensibilidad[3]. Consecutivamente, Freedman *et al.*, en 1990, midieron por medio de un ensayo amidolítico la actividad del factor Xa, con dosis subcutáneas de nadroparina cárctica; este ensayo, con una mejor sensibilidad y reproducibilidad, ha sido utilizado con éxito por autores posteriores[2, 6].

La tabla 1 resume los parámetros medios de la farmacocinética de la na-

droparina cárctica, que se han encontrado a través de los años.

**Absorción:** se ha encontrado una relación lineal entre la dosis plasmática de nadroparina cárctica y su actividad anti-factor Xa; el pico de la concentración plasmática de la nadroparina cárctica se alcanza a las 3,62 horas (tabla 1) y se encuentra en un rango aproximado de 3 a 6 horas[2, 3, 7].

La biodisponibilidad de la nadroparina cárctica se encuentra directamente relacionada con las cadenas de heparina de menos de 5 kilodaltons, según algunos estudios, de 89 a 98%, con un área bajo la curva de 2,35 UI/ml por hora (tabla 1)[3,8].

La relación linear entre la dosis de la nadroparina cárctica y la concentración plasmática de anti-factor Xa, se muestra en la figura 2[2].

ICU: unidades del instituto de Choay. Tomado de Barradell LB, Buckley MM (2). 1 ICU=0,41 unidades internacionales (UI). Reproducido con permiso.

**Distribución.** El volumen de distribución aparente evaluado en los diversos estudios, se encuentra en un rango de 3,0 a 6,77 L/kg, y parece tener preferencia por el hígado y riñones. Sin embargo, no parece cruzar la placenta fetal en ratones[2, 5, 6].

**Tabla 1**  
**Parámetros medios de la farmacocinética de nadroparina cálcica (basado en la actividad del anti-factor Xa) después de una inyección subcutánea de 3.075 UI en voluntarios jóvenes y sanos**

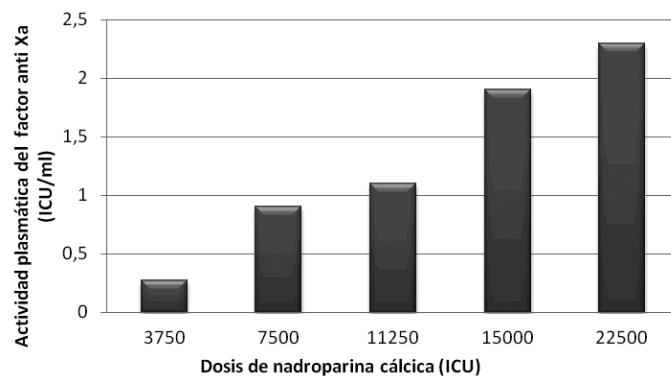
Parámetros	Resultado
Amax	0,32 UI/ml
tmax	3,62 hora
ABC	2,35 UI/ml por hora
Vd	6,77 L
CL	1,29 L por hora
CLR	0,05 L por hora
t 1/2 alfa	1,07 hora
t 1/2 beta	3,74 hora

Amax: actividad plasmática máxima del anti-factor Xa; ABC: área bajo la curva de la actividad plasmática y tiempo del anti-factor Xa; CL: aclaramiento total; CLR: aclaramiento renal; t1/2 alfa: vida media de absorción; t1/2 beta: fase terminal de la vida media de eliminación; tmax: tiempo para alcanzar Amax; Vd: volumen de distribución; UI: unidades internacionales.

Adaptado y tomado de Davis R y Faulds D[1]. Reproducido con permiso.

**Biotransformación.** El metabolismo de la nadroparina cálcica es lineal con un amplio rango de dosis. La vida media en individuos sanos se encuentra en un rango de 3,5 a 11,2 horas, posterior a la administración subcutánea (tabla 1)[3-6].

Al igual que la heparina no fraccionada, la nadroparina cálcica es una compleja combinación de glucosaminoglucanos y sacáridos sulfatados de varios tamaños. Como consecuencia, el metabolismo es la despolimerización y la desulfatación[3-5]. No está bien establecido el metabolismo de la nadroparina cálcica, pero con esta presunción, se cree que es parcialmente degradada en el hígado y parcialmente eliminada por los riñones en formas de actividad biológica retenida[3, 5, 9]. Se ha demostrado que alrededor de 10% de los glucosaminoglucanos con actividad anti-factor Xa son recolectados de la orina de voluntarios sanos con una sola dosis profiláctica[2, 6]. Los estudios en animales han



**Figura 2.** Relación entre la dosis de nadroparina cálcica y niveles amidolíticos plasmáticos de anti-factor Xa en voluntarios sanos.

permitido entender el patrón metabólico de las heparinas de bajo peso molecular (incluyendo la nadroparina cálcica) y han mostrado que varios tejidos (bilis, hígado y riñón) contienen glucosaminogluconos de diversos tamaños más o menos desulfatados (como función del tiempo) y, algunos de ellos, la propiedad de interactuar con la antitrombina III (ATIII) o la protamina presente[5, 9].

**Eliminación.** Los estudios sugieren que la nadroparina cálcica es eliminada por mecanismos renales no saturables; debido a esto, no se espera que la depuración sea dependiente de la dosis[6]. En los estudios de Colingen se encontró que el aclaramiento renal correspondía solo a 3,9% del total de la nadroparina cálcica, lo que sugiere un metabolismo hepático[2, 3, 9]. El aclaramiento plasmático de la nadroparina cálcica se ha estimado en un rango de 1,2 a 1,3 L/hora en voluntarios sanos[3]. Algunos autores han encontrado, al medir el índice de eliminación de la actividad anti-factor Xa, rangos de 2,3 a 3,6 horas después de la administración intravenosa, lo cual corresponde a la vida media de eliminación; otros autores encontraron, por este mismo método, una vida media de eliminación de 3,5 horas después de la administración subcutánea[3, 6, 9].

La nadroparina cálcica también se ha estudiado en pacientes con varios grados de compromiso renal. Al evaluar el

volumen de distribución y la concentración máxima, se encontraron muy pocas diferencias entre pacientes jóvenes sanos voluntarios y pacientes mayores con diferentes grados de compromiso renal. No obstante, cuando se evaluaron el área bajo la curva y la vida media, se encontró que había un aumento significativo de estos valores y una disminución importante del aclaramiento renal; esto sugiere que se debe tener precaución al usar este medicamento en pacientes con falla renal (tabla 2)[3,10].

### Farmacodinamia

Para comprender la farmacodinamia de la nadroparina cálcica es importante conocer el mecanismo de acción de la heparina no fraccionada. Esta última es una mezcla de cadenas de polisacáridos heterogéneos con un peso molecular en un rango de 1,2 a 40 kilodaltons (peso promedio de 15 kilodaltons)[7, 8]. La actividad anticoagulante de la heparina no fraccionada refleja predominantemente su habilidad para formar un complejo terciario con la antitrombina III y la trombina, lo que resulta en la inactivación de la trombina. Cerca de un tercio de las moléculas de las preparaciones comerciales de la heparina no fraccionada, contienen secuencias específicas de pentasacáridos para sitios de enlace de la antitrombina III[7]. La formación de este complejo terciario también inhibe otros factores de la coagulación (IXa, Xa, XIa y XIIa), así como la plasmina y la calicreína[3, 7].

**Tabla 2.** Parámetros farmacocinéticos medios (basados en la actividad del anti-factor Xa;) de 41 UI/kg de nadroparina cálcica en una dosis intravenosa en pacientes con alteración renal y en voluntarios sanos

<b>Parámetro</b>	<b>Pacientes con alteración renal (CLcr, L/hora)</b>				<b>Vs. (CLcr, L/hora)</b>
	<b>&lt; 0,6^ (n=7)</b>	<b>0,6-1,2 (n=7)</b>	<b>1,8-3,0 (n=5)</b>	<b>Mayor de 4,5 (n=12)</b>	
Edad media en años	52 (29-75)	58 (37-63)	61 (34-78)	(19-24)	
Amax (UI/ml)	0,82	0,94	0,82	0,78	
ABC (UI/ml x hora)	3,8*	4,6*	3,6*	2,3	
Vd (L/kg)	0,058	0,06	0,052	0,055	
CL (L/hora)	0,78*	0,59*	0,74*	1,17	
t 1/2 beta (hora)	3,6*	4,6*	3,0*	2,2	

^: pacientes en hemodiálisis; Amax: actividad plasmática máxima del anti-factor Xa; ABC: área bajo la curva de la actividad plasmática y tiempo del anti-factor Xa; CL: aclaramiento total; CLcr: aclaramiento de creatinina; t1/2 beta: fase terminal de la vida media de eliminación; Vd: volumen de distribución; UI: unidades internacionales; \*: p<0,01 vs. VS.

Adaptado y tomado de Davis R y Faulds D[1]. Reproducido con permiso.

La longitud mínima de una cadena de heparina no fraccionada es de 18 unidades de monosacáridos, que incluye la secuencia específica del pentasacárido para el sitio de enlace de la antitrombina III; esta se requiere para facilitar el enlace del complejo antitrombina III-heparina a la trombina[7, 8]. La gran mayoría de las moléculas de heparina no fraccionada tienen más de 18 unidades de monosacáridos, mientras solo una única pequeña porción de las cadenas de la nadroparina cálcica son lo suficientemente largas para enlazar a ambas (trombina y antitrombina III)[7]. Por otro lado, la inhibición de la actividad del factor Xa requiere únicamente un enlace a antitrombina III; por esta razón,

las cadenas más cortas de la nadroparina cálcica son insuficientes para constituir el complejo terciario formado por la heparina no fraccionada, pero sí permiten la inhibición del factor Xa mediada por la antitrombina III[7].

La nadroparina cálcica está compuesta de moléculas de varios tamaños, las cuales contienen un pentasacárido caracterizado particularmente, el cual es el sitio específico de alta afinidad para el enlace a la proteína plasmática antitrombina III[2, 3, 11]. Este enlace permite la inhibición acelerada del factor Xa, lo cual cuenta para la mayoría del efecto anti-trombótico de la nadroparina cálcica, teniendo como finalidad la inte-

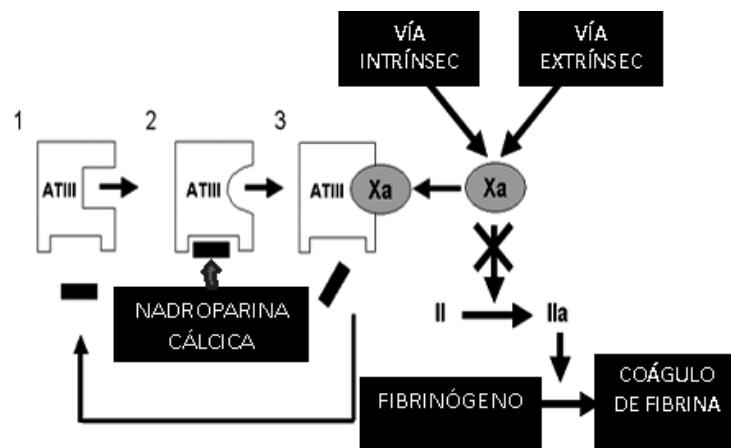
rrupción de la formación del coágulo de fibrina (figura 3)[12].

Otras propiedades que son independientes de la antitrombina III, pueden contribuir también a la actividad antitrombótica, pero su relativa contribución no se ha determinado aún[1, 4, 7]. Estas propiedades incluyen la estimulación de la vía del factor tisular inhibitorio, la activación de la fibrinólisis vía directa a la liberación del activador del plasminógeno tisular de las células endoteliales, la disminución de la viscosidad sanguínea, y el incremento de la fluidez de la membrana de las plaquetas y los granulocitos[5-7].

La actividad anti-factor Xa de las heparinas de bajo peso molecular fue estandarizada mediante el desarrollo

del primer estándar internacional, por la OMS en 1988[2], pero, en los estudios en que se ha medido la actividad de la nadroparina cálcica, los resultados se reportan más frecuentemente en unidades del instituto de Choay (ICU) [2, 3, 5]. 1 ICU equivale a 0,4 UI[1]. El efecto farmacodinámico de la nadroparina cálcica está relacionado principalmente con su actividad inhibitoria del factor Xa, a una dosis aproximada de 90 UI/mg (en un rango de 85 a 110 UI/mg) y con una actividad anti-factor II, de un valor aproximado de 27 UI/mg. El índice de actividad anti-factor Xa/anti-factor II para la nadroparina cálcica es aproximadamente 3,5:1, mientras que, para la heparina no fraccionada es de 1:1[1, 3, 4].

Por lo mencionado antes, en comparación a la heparina no fraccionada, la



**Figura 3.** Mecanismo de acción de la nadroparina cálcica. Anti-trombina III (ATIII) y trombina (II)[12].

Adaptado y tomado de Turpie AGG, *et al.*[12]. Reproducido con permiso.

nadroparina cálcica tiene un mayor índice de actividad anti-factor Xa/anti-factor II, tiene mayor biodisponibilidad y un efecto más duradero, lo que permite la administración por vía subcutánea para profilaxis o tratamiento de las alteraciones tromboembólicas[1, 3, 4].

### Formas farmacéuticas

**Nombre comercial.** Las moléculas aprobadas y comercializadas en Colombia son: Fraxiparine® y FraxiparineTX®. El fabricante, importador y titular del registro sanitario INVIMA, es GlaxoSmithKline

Colombia S.A. y solo se permite su venta con fórmula médica facultativa[1, 13].

**Almacenamiento.** La vida en anaquel (caducidad del medicamento) se indica en el empaque. Una vez abierto el medicamento, tiene una caducidad de 28 días a temperatura ambiente. La nadroparina cálcica no se debe congelar ni refrigerar, pues la inyección fría puede resultar dolorosa[1, 13].

Las tablas 3 y 4 muestran el resumen de las formas farmacéuticas de la nadroparina cálcica aprobadas en Colombia por el INVIMA[13].

**Tabla 3**  
**Formas farmacéuticas de la nadroparina cálcica aprobadas en Colombia por el INVIMA[13]**

Principio activo	Nombre comercial y embalaje	Forma farmacéutica	Registro sanitario INVIMA
Nadroparina cálcica	Fraxiparine®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 0,2 ml/20 mg = 1.900 UI de anti-Xa	2008M-007195R1
Nadroparina cálcica	Fraxiparine®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 0,3 ml/30 mg=2.850 UI de anti-Xa	M-011806-R1
Nadroparina cálcica	Fraxiparine®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 0,4 m/40 mg=3.800 UI de anti-Xa	2007M-007194-R1
Nadroparina cálcica	Fraxiparine®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 0,6 ml/60 mg=5.700 UI de anti-Xa	2006M-003905-R1
Nadroparina cálcica	Fraxiparine®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 0,8 ml/80 mg=7.600 UI de anti-Xa	2006M-004485-R1

Xa: factor de la cascada de la coagulación; UI: unidades internacionales;  
INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

**Tabla 4**  
**Formas farmacéuticas de la nadroparina cálcica aprobadas en Colombia**  
**por el INVIMA[13]**

Principio activo	Nombre comercial y embalaje	Forma farmacéutica	Registro sanitario INVIMA
Nadroparina cálcica	Fraxiparine TX®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 0,6 ml/120 mg=11.400 UI de anti Xa	M-013269
Nadroparina cálcica	Fraxiparine TX®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 0,8 ml/160 mg=15.200 UI de anti Xa	M-013266
Nadroparina cálcica	Fraxiparine TX®. Caja por 2 y 10 jeringas de vidrio	Solución inyectable subcutánea, 1,0 ml/200 mg=19.000 UI de anti Xa	M-013266

Xa: factor de la cascada de la coagulación; UI: unidades internacionales;  
 Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

### Posología

**Indicaciones.** En Colombia, la nadroparina cálcica se encuentra indicada para el tratamiento de las trombosis venosas profundas constituidas, de la angina inestable y del infarto del miocardio no Q, y para la profilaxis de la trombosis en pacientes bajo tratamiento médico, confinados en cama y que tengan un riesgo incrementado de tromboembolia venosa[13].

La tabla 5 muestra un resumen de la dosificación de la nadroparina cálcica para los trastornos de la coagulación mencionados.

**Contraindicaciones.** La nadroparina cálcica se encuentra contraindicada en

las siguientes situaciones: hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina cálcica u otra heparina, manifestaciones o tendencias hemorrágicas vinculadas a trastornos de la hemostasia, lesión orgánica con probabilidad de sangrar y endocarditis infecciosa aguda[11,13].

### Farmacoeconomía

Las heparinas de bajo peso molecular se encuentran en el plan obligatorio de salud (POS), según el acuerdo 228 de 2002, el cual actualiza el manual de medicamento del POS de Colombia. Se encuentran tanto en el régimen contributivo como en el régimen subsidiado

**Tabla 5. Resumen del tratamiento recomendado con nadroparina cálcica, según las guías del American College of Chest Physicians (1,9,11)**

<b>Tipo de intervención</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración del tratamiento y grado de recomendación</b>
Profilaxis para pacientes confinados en cama y con riesgo elevado de trombosis venosa profunda (TVP), como infección respiratoria o insuficiencia cardiopulmonar.	30 mg (2.850 UI) por vía subcutánea al día	Dar hasta que el riesgo se elimine (recomendación 1A).
Profilaxis para pacientes sometidos a cirugía general mayor (con riesgo moderado a alto y con factores de riesgo para tromboembolia venosa (TEV) y sin riesgo elevado de sangrado).	30 mg (2.850 UI) por vía subcutánea al día	2 a 4 horas antes de la intervención y continuar con la dosis diaria durante la estancia hospitalaria (mínimo 7 días). Recomendación 1A. Si el paciente es sometido a cirugía mayor oncológica o tiene historia previa de tromboembolia venosa considerar dar el medicamento hasta por 28 días (recomendación 2A).
Profilaxis para pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor: reemplazo total de cadera (RTC) y reemplazo total de rodilla (RTR)	Pacientes de 50 a 70 kg: 30 mg (2.850 UI) por vía subcutánea al día, hasta el tercer día. 40 mg (3.800 UI) al día desde el cuarto día en adelante. Paciente de más de 70 kg: 40 mg (3.800 UI) al día, hasta el tercer día. 60 mg (5.700 UI) al día, desde el cuarto día en adelante	La dosis inicial se da 12 horas antes de la cirugía y se continúa 12 a 24 horas después de la cirugía. Después se administra una dosis diaria en mínimo 10 días y se recomienda prolongar hasta 35 días después del evento (recomendación grado 1A para RTC y 2A para RTR).
Profilaxis para pacientes en unidad de cuidados intensivos que tengan un riesgo moderado a alto de tromboembolia venosa	Pacientes de 70 kg o menos: 40 mg (3.800 UI) al día Pacientes de más de 70 kg: 60 mg (5.700 UI) al día	Se debe continuar hasta la salida del paciente del hospital (recomendación 1A).
Tratamiento para pacientes hospitalizados o ambulatorios con trombosis venosa profunda instaurada con o sin embolia pulmonar	0,1 ml por vía subcutánea x cada 10 kg de peso cada 12 horas	Se debe dar tratamiento corto a pacientes con embolia pulmonar confirmada (recomendación grado 1A), por al menos 5 días, hasta alcanzar un INR mayor o igual a 2,0 (recomendación 1C).
Tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo, sin elevación del ST	0,1ml x cada 10 kg de peso, por vía intravenosa. Se debe continuar con 0,1 ml x 10 kg cada 12 horas.	Se debe dar en combinación con aspirina hasta 325 mg. El tratamiento usual dura 6 días (recomendación grado 1A).

(14,15). El acuerdo 228 de 2002 indica que las heparinas de bajo peso molecular deben ser suministradas por las entidades obligadas a compensar, las Entidades Administradoras del Régimen Subsidiado (ARS) y las Empresas Promotoras de Salud (EPS)[14, 15].

La nadroparina cálcica está aprobada para su uso y comercialización en Colombia, por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del Invima, la cual aceptó la renovación del registro sanitario según el acta más reciente número 28 del 2007 y la norma farmacológica 17.3.1.0 N 10[15].

Según el manual tarifario de medicamentos emitido el 28 de abril de 2009 por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, el costo de una jeringa prellenada con 20 mg (1.950 UI) de nadroparina cálcica, es de 9.854 pesos y, de 20.117, pesos para una jeringa prellenada con 60 mg (5.700 UI)[16]. En el estudio llevado a cabo por Oliveros en Colombia, se estima que el costo directo del tratamiento y los desenlaces de la trombosis venosa profunda, con nadroparina cálcica en un periodo de 14 días, en pacientes médicos, equivale a 409.559 pesos cuando la prevalencia del riesgo de trombosis venosa profunda es de 10%, siendo más costo-efectiva que la enoxaparina. Cuando la prevalencia este riesgo está por encima de 40%, la nadroparina cálcica es más costo-efectiva que la dalteparina. Sin

embargo, la enoxaparina es más costo-efectiva que la nadroparina cálcica en esta última situación[17].

En el estudio de Oliveros se señala que “en nuestro medio en grupos de bajo y mediano riesgo de trombosis venosa profunda los costos derivados de la medicación tendrían un gran peso independientemente de la eficacia de la molécula, pero cuando el riesgo es elevado, aquellas moléculas con mayor eficacia pasarían a ser más costo-efectivas, independientemente del costo de la molécula”[17].

Actualmente, no existen productos genéricos para esta molécula; solo están disponibles los medicamentos comerciales que son importados por GlaxoSmithKline Colombia S.A.[1, 11-13].

Es aceptado que el uso de algunas formas de profilaxis de la tromboembolia, es necesario para reducir la morbilidad en el posoperatorio de procedimientos quirúrgicos de alto riesgo[3]. En diversos estudios se ha demostrado que hay un claro beneficio económico de esta profilaxis[18-25]. Se encontró un total de 300 publicaciones sobre la farmacoeconomía de las heparinas de bajo peso molecular, que incluían a la nadroparina cálcica, al hacer una búsqueda en Pubmed. La mayoría de estos estudios fueron sobre procedimientos de remplazo de cadera y cirugía abdominal, y mostraron que la nadroparina cálcica

y las heparinas de bajo peso molecular son menos costosas para los sistemas de salud, que la falta de profilaxis, el uso de heparina no fraccionada y el tratamiento selectivo para la trombosis venosa profunda[18-26].

Los datos de diversos investigadores indican que, a pesar de un mayor costo de la adquisición de la nadroparina cálcica y las heparinas de bajo peso molecular relativo a la heparina no fraccionada[23, 27, 28]:

- La nadroparina cálcica es más costoefectiva que la heparina no fraccionada para la profilaxis de la trombosis venosa profunda, si se considera el costo de la falla de la profilaxis.
- El costo completo (incluidos los asociados con el tratamiento del tromboembolismo pulmonar y las hemorragias mayores) al usar la nadroparina cálcica por vía subcutánea, como tratamiento para la trombosis venosa profunda establecida, es menor que el costo al usar la heparina no fraccionada en infusión continua.
- El beneficio económico del tratamiento con nadroparina cálcica se incrementa cuando se incorporan la frecuencia de falla terapéutica anti-trombótica y complicaciones hemorrágicas.

En un estudio realizado en Francia, el costo del tratamiento completo de seis

días con 92 UI/kg de nadroparina cálcica por vía subcutánea cada 12 horas, fue similar al del tratamiento con heparina no fraccionada intravenosa, en 40 pacientes con trombosis venosa profunda establecida[29]. Los costos del tratamiento se basaron en la adquisición del medicamento y la monitorización. Sin embargo, el promedio del tiempo gastado por enfermería en la prestación del servicio, fue significativamente menor con la nadroparina cálcica que con la heparina no fraccionada: 42 minutos vs. 104 minutos, respectivamente ( $p<0,05$ )[29].

En otro estudio de 400 pacientes con trombosis venosa profunda establecida, se mostró que, en 75% de los pacientes que recibieron nadroparina cálcica, fue parcial o totalmente suministrada ambulatoriamente, en comparación con el tratamiento convencional de la heparina no fraccionada en el hospital[25]. La nadroparina cálcica se asoció con una considerable menor utilización de los recursos del hospital y con una estancia hospitalaria media de 2,7 días, en comparación con 8,1 días del tratamiento con heparina no fraccionada[25].

En la mayoría de los estudios se reporta que el uso clínico de las heparinas de bajo peso molecular es más costoefectivo que el tratamiento con heparina no fraccionada; cada estudio presentó diferentes resultados, debido a que el contexto farmacoeconómico de cada país es diferente. Por ejemplo, si el país produce

la molécula, el estudio tendrá favorabilidad hacia ella. En España, la heparina de bajo peso molecular menos costosa es la enoxaparina y, en Colombia, esta es la más costosa[17, 26, 30]. Este aspecto es muy relevante, ya que implicaría un ahorro significativo para el sistema de salud colombiano.

En el estudio de Kadusevicius et al., se refiere que, al hacer públicos los precios de las heparinas de bajo peso molecular, se puede generar un ahorro representativo de acuerdo con el contexto económico de cada país[30]. En Lituania, por ejemplo, la introducción de la lista de precios de referencia de las heparinas de bajo peso molecular disminuyó el gasto en la compra de estos medicamentos en 30%, lo que resultó en un ahorro total de casi un millón de dólares al año, teniendo en cuenta que Lituania es un país de aproximadamente 3'500.000 personas. Según lo señalado por el estudio de Oliveros y el estudio de Kadusevicius, las heparinas de bajo peso molecular en Colombia se podrían seleccionar mejor, y producir un ahorro importante al sistema de salud, seleccionando adecuadamente la molécula al evaluar el riesgo-beneficio asociado[17, 30].

Una ampolla de 40 mg (4.000 UI) de enoxaparina tiene un costo de \$ 24.750, según el manual tarifario de medicamentos expedido en 2009 por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá[16]. Hay una

diferencia de \$ 4.633 con una ampolla de nadroparina cálcica de 60 mg/6700 UI (\$ 20.117). Dichas ampollas son equivalentes (de acuerdo con la posología) para el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas. Si en Lituania, un país de aproximadamente 3'500.000 habitantes, se lograría un ahorro de casi un millón de dólares anuales al hacer esta intervención, en Colombia, la magnitud del ahorro sería mucho más representativa.

En el estudio de Shorr *et al.*, se demostró que, al usar heparinas de bajo peso molecular para el tratamiento médico profiláctico de la trombosis, se ahorraban entre 7 y 373 dólares por paciente[31]. En el estudio de Rodger (1998) se concluyó que el costo del tratamiento de la trombosis venosa profunda, en pacientes hospitalizados elegibles para tratamiento ambulatorio con heparina no fraccionada, fue de 3.048 dólares por paciente, mientras que, con el uso ambulatorio de heparinas de bajo peso molecular fue de 1.641 dólares por paciente[32].

En un estudio se calculó el costo asociado al tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina, la cual se presenta con mayor frecuencia con el uso de heparina no fraccionada, y se encontró un costo promedio de 9.008 euros por caso. El principal costo se asoció a una estancia hospitalaria prolongada (70,3%) y al uso de anticoagulantes alternativos (19,7%)[ 33-36].

## Eficacia

El tromboembolismo pulmonar generado a partir de la trombosis venosa profunda es una causa mayor de muerte prevenible en el mundo[37]. Los pacientes que son sometidos a cirugía con anestesia general prolongada, experimentan un periodo de inmovilidad posoperatoria que los predispone a sufrir tromboembolismo pulmonar[37]. La profilaxis es más efectiva para prevenir la muerte que el tratamiento de la enfermedad establecida [1, 2, 37].

### Eficacia en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica

Cuando no se utilizan las medidas profilácticas, el riesgo de un tromboembolismo pulmonar fatal se encuentra en un rango de 0,1 a 0,8% en cirugía general electiva, de 2 a 3% en remplazo de cadera, y de 4 a 7% en fractura de cadera, por lo cual es importante disminuir este riesgo mediante la profilaxis antiembólica[37, 38].

La eficacia de la nadroparina cálcica ha sido evaluada para la prevención de la trombosis venosa profunda en casos ortopédicos y quirúrgicos. Sin medidas profilácticas, la trombosis venosa profunda se presenta en 20 a 30% de los mayores de 40 años después de una cirugía general mayor (riesgo moderado) y se incrementa a 50% después de un procedimiento ortopédico mayor (alto riesgo)

[27, 37-40]. Las tablas 6 y 7 muestran un resumen de los ensayos clínicos, multicéntricos y de asignación aleatoria de nadroparina cálcica para la profilaxis contra la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica[40-52].

En el estudio de Bounemaux *et al.*, la nadroparina cálcica resultó ser más eficaz que la dalteparina, al presentarse menos casos de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía general (16,3 y 32,3%, respectivamente) [45]. En este estudio, 92 pacientes fueron asignados al grupo con un esquema de 3.074 UI de nadroparina cálcica al día y, 93 pacientes, al grupo con un esquema de 2.500 UI de dalteparina al día[45].

El *European Fraxiparin Study Group* encontró que la nadroparina cálcica tiene una eficacia significativamente superior a la heparina no fraccionada, al presentarse menos casos de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía general (2,8 y 4,5%, respectivamente), en un ensayo clínico multicéntrico, que incluyó 960 pacientes asignados al grupo con un esquema de 3.075 UI de nadroparina cálcica al día y 936 asignados al grupo con un esquema de 5.000 UI de heparina no fraccionada cada 8 horas[47]. Por otro lado, Eurin encontró una eficacia equivalente entre la nadroparina cálcica y la heparina no fraccionada, al evaluar la frecuencia de eventos de

**Tabla 6. Resumen de los ensayos clínicos, multicéntricos y de asignación aleatoria de nadroparina cálcica para la profilaxis contra la trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía general**

Referencia	Diseño de la prueba	Número de evaluados	Esquema <sup>a</sup>	Resultados (% de pacientes)		Eficacia global
				TVP <sup>b</sup>	TEP <sup>b</sup>	
Bounameaux <i>et al.</i> <sup>c</sup> (45)	Enmascarado simple, paralelo	92	NC: 3.075 q.d.	16,3 *		NC>D
		93	D: 2.500 q.d.	32,3		
Eurin (46)	No enmascarado, paralelo	240	NC: 3.075 q.d. <sup>d</sup>	0,4	0	NC=HNF
		239	HNF: 5.000 q8h <sup>d</sup>	0	0	
<i>European Fraxiparin Study Group</i> (47)	No enmascarado, paralelo	960	NC: 3.075 q.d.	2,8 *	0,2	NC>HNF
		936	HNF: 5.000 q8h	4,5	0,5	
Kakkar y Murray (48)	Doble enmascarado, paralelo	199	NC: 3.075 q.d.	2,5 *	0	NC>HNF
		196	HNF: 5.000 q12h	7,5	0,5	
Pezzuoli <i>et al.</i> (49)	Doble enmascarado, paralelo	2.247	NC: 3.075 q.d.		0,09 <sup>e</sup>	NC> placebo
		2.251	Placebo		0,18 <sup>e</sup>	

**Tabla 7. Resumen de los ensayos clínicos, multicéntricos y de asignación aleatoria de nadroparina cálcica para la profilaxis contra la TVP trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica**

Referencia	Diseño de la prueba	Número de evaluados	Esquema <sup>a</sup>	Resultados (% de pacientes)		Eficacia global
				TVP <sup>b</sup>	TEP <sup>b</sup>	
Hamulyak <i>et al.</i> (50)	Enmascarado simple, paralelo	260	NC: 25 kg/q.d.	16,5	0	NC=A
		257	A	19,5	0	
leyvraz <i>et al.</i> (51)	No enmascarado, paralelo	174	NC: 41 kg/q.d. x 3 días después 62 kg/q.d. x 7días	12,6	0,6	NC=HNF
		175	HNF q8h x 10 días	16	2,3	
<i>German Hip Arthroplasty Trial</i> (GHAT) (52)	Doble enmascarado, paralelo	136	NC 4.100 (media) q.d.	27,5	1,2	NC=HNF
		137	HNF : 5.000 q8h	29,7	3,6	

Adaptado y tomado de Davis R y Faulds D (3). Reproducido con permiso

trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía general[46].

En el estudio de Simonneau *et al.*, se evaluó la eficacia de la nadroparina cálcica y de la enoxaparina para prevenir la frecuencia de tromboembolia venosa después de cirugía colorrectal, en 950 pacientes. Fue un ensayo clínico de asignación aleatoria y doble ciego, en el cual se utilizó un esquema de 4.000 de enoxaparina UI al día para un grupo y uno de 2.850 UI de nadroparina cálcica al día para el otro. Se encontró que en el grupo de pacientes que recibió enoxaparina hubo menor incidencia de trombosis venosa profunda distal y asintomática, en comparación con el grupo que recibió nadroparina cálcica. Sin embargo, se reportó una incidencia menor de tromboembolia venosa sintomática en el grupo que recibió nadroparina cálcica[53]. Además, el tratamiento con esta última resultó más seguro que aquél con enoxaparina, en cuanto riesgo de sangrado[53].

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 20 hospitales en Bélgica, se demostró que los pacientes sometidos a cirugía ortopédica que recibieron tratamiento antiembólico con enoxaparina, estuvieron en un riesgo mayor de morir que los que lo recibieron con nadroparina cálcica (enoxaparina vs. nadroparina: OR=1,59; IC<sub>95%</sub> 1,04-2,44; p=0,033)[54].

En el estudio de Hamulyak *et al.*, se evaluó la eficacia de nadroparina cálcica

comparada con acenocumarol (inhibidor de la vitamina K) para prevenir la trombosis venosa profunda, en 517 pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Se asignaron 260 pacientes a un esquema de nadroparina cálcica (25 UI/kg al día) y se asignaron 257 pacientes a uno de acenocumarol. Se demostró una eficacia similar para ambas moléculas[50].

En el *German Hip Arthroplasty Trial* (GHAT), la nadroparina cálcica se encontró tan eficaz como la heparina no fraccionada, para prevenir la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica[52].

#### **Eficacia en pacientes hospitalizados en tratamiento médico**

La eficacia de la nadroparina cálcica se ha evaluado en pacientes con cáncer hospitalizados bajo tratamiento médico[41], en pacientes gravemente enfermos[42], en la trombosis venosa profunda establecida, en la embolia pulmonar, en los accidentes cerebro-vasculares, en la angina inestable, en la enfermedad isquémica cardiaca[43] y en la coagulación intravascular diseminada[44]. En estos estudios se han obtenido resultados positivos, con una eficacia igual o superior a la de la heparina no fraccionada y el tratamiento ha sido seguro para los pacientes[39-52]. La mayoría de esos estudios fueron hechos en poblaciones mayores de 60 años.

La tabla 8 muestra algunos estudios que evalúan la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la nadroparina cálcica en pacientes hospitalizados bajo trata-

miento médico[29, 52]. En la tabla 9 se encuentran las convenciones para las tablas 6, 7 y 8.

**Tabla 8. Resumen de los ensayos clínicos, multicéntricos y de asignación aleatoria de nadroparina cálcica para la profilaxis contra la trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados bajo tratamiento médico**

Referencia	Diseño de la prueba	Número de evaluados	Esquema <sup>a</sup>	Resultados (% de pacientes)		Eficacia global
				TVP <sup>b</sup>	TEP <sup>b</sup>	
Forette y Wolmark (29)	No enmascarado, paralelo	146	N: 3.075 q.d.	2	0	NC=HNF
		149	HNF: 5.000 o 7.500 bid en pacientes <70 kg o >70 kg	2	0,7	
Harenberg et al. (53)	Doble enmascarado, paralelo	810	NC: 3.075 q.d.	0,74	0,37	NC=HNF
		780	HNF: 5.000 q8h	0,51	0,38	

Adaptado y tomado de Davis R y Faulds D (3). Reproducido con permiso.

**Tabla 9  
Abreviaturas y símbolos correspondientes a las tablas 6, 7 y 8**

A: acenocumarol; bid: dos veces al día; q.d.: una vez al día; NC: nadroparina cálcica; D: dalteparina; TEP: tromboembolismo pulmonar; q8h: cada 8 horas; q12h: cada 12 horas; HNF: heparina no fraccionada; \*: p menor/igual a 0,05.

a: todas las dosis de los medicamentos están en unidades internacionales (UI).

b: la TVP trombosis venosa profunda fue confirmada por venografía, con o sin Doppler o tomografía con yodo 125. El tromboembolismo pulmonar fue confirmado con gammagrafía de perfusión o angiografía.

c: estudio realizado en un solo centro.

d: la administración del medicamento se inició dos horas después de completar el procedimiento.

e: tromboembolismo pulmonar fatal.

Adaptado y tomado de Davis R y Faulds D (3). Reproducido con permiso.

En el estudio de Forette y Wolmark se evaluó la eficacia de la nadroparina cálcica en 295 pacientes hospitalizados bajo tratamiento médico para prevenir la trombosis venosa profunda, en comparación con la de la heparina no fraccionada. Se seleccionaron 146 pacientes que recibieron un esquema de 3.075 IU de nadroparina cálcica al día y 149 pacientes que recibieron uno de 5.000 UI ó 7.500 UI, según su peso corporal, de menos de 70 kg o de más de 70 kg, respectivamente. Se encontró una eficacia igual para las dos moléculas, al evaluar la incidencia de trombosis venosa profunda en los dos grupos[29]. En el estudio de Harenberg *et al.*, también se evaluó la eficacia de la nadroparina cálcica para prevenir la incidencia de trombosis venosa profunda, en comparación con la de la heparina no fraccionada, en pacientes hospitalizados bajo tratamiento médico. Se seleccionaron 810 pacientes tratados con 3.075 UI de nadroparina cálcica al día y 780 pacientes tratados con 5.000 UI de heparina no fraccionada cada 8 horas. La eficacia de ambas moléculas fue muy similar al prevenir la frecuencia de trombosis venosa profunda[55].

En dos revisiones sistemáticas publicadas en Cochrane, se concluyó que la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular (incluyendo a la nadroparina cálcica) en la prevención de la tromboembolismo pulmonar es comparable con la de la heparina no fraccionada, y que las heparinas de bajo peso molecular

y la heparina no fraccionada, en dosis fijas y ajustadas respectivamente, tienen una eficacia equivalente en pacientes hospitalizados bajo tratamiento médico[56, 57].

### **Seguridad y tolerabilidad**

Las principales complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso clínico de las heparinas de bajo peso molecular, son sangrado perioperatorio y posoperatorio, y formación de hematomas[3, 58]. En un gran estudio en que se evaluó la profilaxis en 4.498 pacientes de cirugía general (con edad media de 60 años), la nadroparina cálcica no incrementó la mayoría de las medidas necesarias para evitar el sangrado intraoperatorio, en comparación al placebo[49]. La nadroparina cálcica se asoció significativamente con mayor sangrado posoperatorio en comparación con el placebo, en los siguientes casos: al momento de la evaluación por parte del cirujano (7,7% vs. 3,1%), en la herida quirúrgica (11,8% vs. 6,3%) y en la formación de hematoma (10,2% vs. 6,6%)[ 49].

Los estudios comparativos de nadroparina cálcica y heparina no fraccionada, sobre profilaxis en la trombosis venosa profunda, mostraron que no había una diferencia significativa en la incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica y general[47, 48, 51, 52].

En un gran ensayo clínico de pacientes hospitalizados bajo tratamiento médico, postrados en cama (edad media de 70 años), la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores y menores fue similar (menos de 1%) con la profilaxis con 3.075 UI de nadroparina cálcica por vía subcutánea una vez al día ( $n=810$ ) y con 5.000 UI de heparina no fraccionada cada 8 horas ( $n=780$ ) por 10 días [55].

Se dispone de datos de un análisis de reportes de eventos adversos espontáneos basados en 220.698 millones de unidades de nadroparina cálcica vendidas en Francia, de 1986 a 1993, sobre la tolerabilidad en más de 15 millones de tratamientos [3,59]. Los eventos más frecuentes fueron en el sitio de inyección o exantema ( $n=168$ ), los hemorrágicos ( $n=161$ ), trombocitopenia ( $n=137$ ) y necrosis de la piel ( $n=24$ ) [4, 57, 60].

La trombocitopenia inducida por heparina puede manifestarse como una leve reacción transitoria o hasta como una grave reacción mediada inmunológicamente. Esta última ocurrió en 5% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada, en el estudio de Aster [3, 61]. El riesgo es mucho menor cuando se utilizan las heparinas de bajo peso molecular, en comparación con la heparina no fraccionada, y se presenta en menos de 1% de los pacientes [62]. En casos de cirugía, el riesgo es de 10 a 15 veces más alto con la heparina no fraccionada [63].

La trombocitopenia inducida por heparina se reportó en menos de 1% de los pacientes que recibieron nadroparina cálcica y en 3,5% de los que recibieron heparina no fraccionada, en estudios comparativos [3, 61-63]. En dos grandes estudios comparativos, la incidencia de trombocitopenia asociada al uso de nadroparina cálcica, fue similar a la presentada con placebo en 4.498 casos de cirugía (0,6% vs. 0,4%) [4, 45] y significativamente menor que con heparina no fraccionada utilizada en 1.590 pacientes hospitalizados postrados en cama (0% vs. 0,5%, respectivamente) ( $p=0,05$ ) [3,55].

#### **Actividad antitumoral de las heparinas de bajo peso molecular**

La gran cantidad de información clínica acumulada sobre el tratamiento de las alteraciones tromboembólicas con heparinas de bajo peso molecular, ha mostrado un aumento en la supervivencia de los pacientes con neoplasias, en comparación con los tratados con otros anticoagulantes [64]. También, se ha observado experimentalmente que algunas heparinas de bajo peso molecular pueden inhibir las metástasis producidas por algunos tumores [64]. En la actualidad, se están desarrollando estudios en diversas neoplasias malignas, tales como de pulmón, páncreas, ovario, seno, estómago y melanoma, los cuales buscan establecer los mecanismos fisiopatológicos implicados en este hallazgo clínico de este tipo de heparinas [65].

En varios estudios clínicos se ha demostrado que el uso de las heparinas de bajo peso molecular puede reducir la progresión tumoral en casos oncológicos[66-68]. En un estudio retrospectivo de 2009, en el cual se seleccionó un grupo de tipo de pacientes con riesgo elevado de tromboembolismo pulmonar para recibir nadroparina cálcica por un periodo mayor de seis meses, se demostró un incremento significativo en la supervivencia[66]. En otro estudio clínico doble enmascarado realizado en 302 pacientes, se demostró una supervivencia mayor con el uso de nadroparina cálcica, en comparación con placebo, en pacientes que padecían tumores sólidos[67]. Debergh *et al.*, demostraron que la nadroparina cálcica tiene un efecto significativo sobre la disminución de la angiogénesis tumoral, en un modelo de ratón[68].

Se cree que la actividad antitumoral de la nadroparina cálcica se debe a la acción en el de la vía del factor tisular inhibitorio del inhibidor de la vía del factor tisular, el cual es el inhibidor natural del factor tisular[69]. Mousa *et al.* demostraron que los efectos no anticoagulantes de las heparinas de bajo peso molecular (aumento de la liberación del TFPI) es uno de los factores implicados en la inhibición del proceso metastásico[69].

Otros autores han postulado la destrucción del glucocálix endotelial por parte de las heparinas de bajo peso molecular, como responsable de la inhibición

del proceso metastásico[70]. El glucocálix endotelial es una red de membranas cargada negativamente, compuesta de proteoglucanos, glucosaminoglucanos y glucoproteínas, que afecta varios procesos biológicos y tiene una importancia potencial para la extravasación celular del cáncer[70]. En el estudio de van Sluis *et al.*, se demostró que el glucocálix endotelial sí aumenta el proceso metastásico, pero no está relacionado con el uso experimental de las heparinas de bajo peso molecular[70].

Se resalta la importancia y gran relevancia de este nuevo hallazgo sobre las heparinas de bajo peso molecular. Es necesario llevar a cabo más estudios clínicos y en ciencias básicas, para comprender y caracterizar mejor este nuevo descubrimiento, con el objetivo de establecer tratamientos más efectivos en pacientes con enfermedades oncológicas.

## Conclusiones

La nadroparina cálcica ha demostrado tener una eficacia igual o superior a la heparina no fraccionada y al placebo, pero no a otras moléculas de su misma clase. La seguridad de la nadroparina cálcica es comparable con la de la heparina no fraccionada. Esto se ha demostrado por la similitud en la frecuencia de eventos adversos reportados con las dos moléculas y, a su vez, se conoce que la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina es mucho menor al emplear las heparinas

de bajo peso molecular. Estas últimas, en general, se asocian con un menor riesgo de muerte, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada.

En general, las heparinas de bajo peso molecular son mejor toleradas que la heparina no fraccionada, debido a que no requieren control hematológico (no alteran los tiempos de la coagulación), se aplican por vía subcutánea, tienen alta biodisponibilidad, una vida media larga y un perfil farmacocinético predecible, y pueden usarse con precaución en pacientes con compromiso renal. Es importante aclarar que la información evaluada no es lo suficientemente sólida como para considerar superior a la nadroparina cálcica frente a las otras heparinas de bajo peso molecular. La literatura científica muestra que las heparinas de bajo peso molecular, en general, son más seguras y costo-efectivas que la heparina no fraccionada. No existe evidencia suficiente, fuerte y conclusiva para determinar la terapia antitrombótica de la NC como superior a otras HPBM. No se ha demostrado en forma suficiente, fuerte y conclusiva, que la nadroparina cálcica sea superior a otras heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento antitrombótico.

Las heparinas de bajo peso molecular son producidas por distintos procesos químicos, lo cual les confiere distintas propiedades farmacológicas. Es importante analizar detalladamente estas

características de eficacia, seguridad y costo-efectividad, para elegir lo más conveniente para la institución que presta los servicios de salud a los pacientes.

En general, la propiedad antitumoral de las heparinas de bajo peso molecular encontrada últimamente representa un hallazgo significativo, el cual requiere más estudios clínicos de asignación aleatoria, doble enmascarados y de investigación en ciencias básicas, para establecer futuros tratamientos para las enfermedades oncológicas.

### **Limitaciones**

Este análisis está limitado por la diversidad de intervenciones de los estudios y la posibilidad de sesgo por favorecer la publicación de los estudios que obtuvieron resultados positivos con diferencias estadísticamente significativas.

### **Agradecimientos**

A la Facultad de Medicina y a la Biblioteca Satélite de Medicina de la Universidad de los Andes, por proveernos todas las fuentes de información científica utilizadas para llevar a cabo esta revisión de tema.

### **Declaración de interés**

Declaramos que no existen conflictos de intereses que pudieran percibirse como perjudiciales para la imparcialidad de esta revisión de tema.

## Bibliografía

1. Davis R, Faulds D. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs Aging.* 1997;10:299-322.
2. Barradell LB, Buckley MM. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs.* 1992;44:858-88.
3. GlaxoSmithKline Company. Product´s monograph Nadroparin Calcium. Fecha de consulta: 16 de septiembre de 2009. Disponible en: <http://www.gsk.ca/english/html/our-products/fraxiparine.html>.
4. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: An overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis.* 1996;26(Suppl.2):24-38.
5. Collignon F, Frydman A, Caplain H, Ozoux ML, Le Roux Y, Bouthier J, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins-deltaparin, enoxaparin and nadroparin- administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost.* 1995;73:630-40.
6. Samama MM, Gerotziafas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(Suppl.1):31-8.
7. Lourdes R. Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular. Principales diferencias. Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2009. Disponible en: [http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/conferencias/farmacologia\\_lourdes\\_ramos.htm](http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/conferencias/farmacologia_lourdes_ramos.htm).
8. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2001;1519-38.
9. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest.* 2008;133(Suppl.):454S-5S.
10. Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:438-52.
11. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188S-203S.
12. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA, for the Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 2001;344:619-25.
13. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Información de nadroparina cálcica. Fecha de consulta: el 12 de diciembre de 2009. Disponible en: [http://web.invima.gov.co/Invima//consultas/informacion\\_registers\\_sanitarios.jsp?codigo=341](http://web.invima.gov.co/Invima//consultas/informacion_registers_sanitarios.jsp?codigo=341).
14. Ministerio de la Protección Social, Plan Obligatorio de Salud (POS). [Sitio en Internet] Fecha de consulta: 5 de diciembre de 2009. Disponible en: <http://www.pos.gov.co/Paginas/default.aspx>.
15. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Actas de medicamentos-nadroparina cálcica. Fecha de consulta: 3 de diciembre del 2009. Disponible en: [http://www.invima.gov.co/Invima/consultas/docs\\_actas/medicamentos/2007/CerActa282007.htm](http://www.invima.gov.co/Invima/consultas/docs_actas/medicamentos/2007/CerActa282007.htm), [http://www.invima.gov.co/Invima/consultas/docs\\_actas/medicamentos/2005/ceracta362005.htm](http://www.invima.gov.co/Invima/consultas/docs_actas/medicamentos/2005/ceracta362005.htm).

16. Secretaría de Salud de Bogotá. *Manual tarifario de medicamentos 2009*. Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2009. Disponible en: [http://www.saludcapital.gov.co/Publicaciones/Manual\\_tarifario\\_de\\_medicamentos/Manual\\_2009.xls](http://www.saludcapital.gov.co/Publicaciones/Manual_tarifario_de_medicamentos/Manual_2009.xls).
17. Oliveros H, Lobelo R, Martínez F. Análisis costo-efectividad de las heparinas de bajo peso molecular en tromboprofilaxis temprana en pacientes médicos y quirúrgicos. *Acta Med Colomb.* 2006;31:71-82.
18. Hauch O, Khattar SC, Jørgensen LN. Cost- benefit of prophylaxis against deep vein thrombosis in surgery. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17(Suppl.3):280S-3S.
19. Oster G, Tuden RL, Colditz GA. A cost effectiveness analysis of prophylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA*. 1987;257:203-8.
20. Bergqvist D, Matzsch T. Cost/benefit aspects on thromboprophylaxis, Haemostasis. 1993;23(Suppl.1):15S-9S.
21. Bergqvist D, Mätzsch T, Jendteg S, Lindgren B, Persson U, et al. The cost-effectiveness of prevention of post-operative thromboembolism. *Acta Chir Scand.* 1990;556(Suppl.):36-41.
22. Bergqvist D, Lindgren B, Matzsch T. Comparison of the cost of preventing post-operative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg.* 1996;83:1548-52.
23. Heaton D, Pearce M. Low molecular weight Vs. unfractionated heparin: A clinical and economic appraisal. *Pharmacoeconomics.* 1995;8:91-9.
24. Lévesque H, Cailleux N, Vasse D, Legallier B, Moore N, Borg JY, et al. Evaluation of hospital cost of six days of treatment of deep venous thrombosis. Comparison of subcutaneous nadroparin and intravenous heparin in 40 patients. *Therapie.* 1994;49:101-5.
25. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:682-7.
26. McGarry LJ, Thompson D, Weinstein MC, Goldhaber SZ. Cost effectiveness of thromboprophylaxis with a low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in acutely ill medical inpatients. *Am J Manag Care.* 2004;10:632-42.
27. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest.* 2008;133(Suppl.):381S-453S.
28. Hirsh J, Dalen J, Guyatt G. American College of Chest Physicians. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. American College of Chest Physicians. *Chest.* 2001;119:1S-47S.
29. Forette B, Wolmark Y. Calcium nadroparin in the prevention of thromboembolic disease in elderly subjects. Study of tolerance. *Presse Med.* 1995;24:567-71.
30. Kadusevicius E, Kildonaviciute G, Varanaviciene B, Jankauskiene D. Low-molecular-weight heparins: Pharmacoeconomic decision modeling based on meta-analysis data. *Int J Technol Assess Health Care.* 2010;26:272-9.
31. Shorr AF, Jackson WL, Weiss BM, Moores LK. Low-molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis in hospitalized medical patients: Results from a cost-effectiveness analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18:309-16.

32. Rodger M, Bredeson C, Wells PS, Beck J, Kearns B, Huebsch LB. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment of deep vein thrombosis. *CMAJ.* 1998;159:931-8.
33. Wilke T, Tesch S, Scholz A, Kohlmann T, Greinacher A. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: A patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:766-73.
34. Zawilska K, Jaeschke R, Tomkowski W, Mayzner-Zawadzka E, Nizankowski R, Olejek A, et al. Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism: 2009 update. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(Suppl.1):1-69.
35. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002132.
36. van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *G Ital Cardiol* (Rome). 2009;10:450-89.
37. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358:1037-52.
38. Alonso JL, Abínzano ML, Urbíeta MA, Annichérico FJ, Fernández V, García JL. Tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular: estudio comparativo con anticoagulación oral. *An Med Interna* (Madrid). 2008;25:4-8.
39. Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Sharma N, Bhalla A, Grover A. A randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy, safety, cost-effectiveness and effect on PAI-1 levels of the three low-molecular-weight heparins –enoxaparin, nadroparin and dalteparin. The ESCAPe-END study. *Pharmacology.* 2006;78:136-43.
40. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: A review. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:392-7.
41. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.
42. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. 2007;29:2395-405.
43. Bermúdez AF, Bermúdez PV, Cano PC, Medina RM, Núñez PM, Restrepo H, et al. Heparinas de bajo peso molecular en la cardiopatía isquémica metabólica. Bases moleculares: experiencia clínica y resultados. *AVFT.* 2000;19: 82-97.
44. García JR, López F, Asís C. Tratamiento a largo plazo de coagulación intravascular diseminada crónica con heparina de bajo peso molecular. *An Med Interna* (Madrid). 2003;20:35-8.
45. Bounameaux H, Huber O, Khabiri E, Schneider PA, Didier D, Rohner A. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg.* 1993;128(3):326-8.
46. Eurin B. Efficacy and tolerance of fraxiparine in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery performed with medullar conduction anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13:311-7.
47. European Fraxiparin Study. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention

- of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg.* 1988;75:1058-63.
48. Kakkar VV, Murray WJ. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thrombo-embolism: A co-operative study. *Br J Surg.* 1985;72:786-91.
  49. Pezzuoli G, Neri GG, Settembrini P, Coggi G, Olivari N, Buzzetti G, et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy 216: A multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). *Int Surg.* 1989;74:205-10.
  50. Hamulyák K, Lensing AW, van der Meer J, Smid WM, van Ooy A, Hoek JA. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost.* 1995;74:1428-31.
  51. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Büller HR, Postel M, Samama M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: Randomized comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ.* 1991;303:543-8.
  52. German Hip Arthroplasty Trial (GHAT). Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1992;111:110-20.
  53. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, Derlon A, Samii K, Samama CM, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2,850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4,000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1693-700.
  54. Gerkens S, Crott R, Closon MC, Horsmans Y, Beguin C. Comparing the quality of care across Belgian hospitals from medical basic datasets: The case of thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery. *J Eval Clin Pract.* 2010;16:685-92.
  55. Harenberg J, Roebrick P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis.* 1996;26:127-39.
  56. van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD003074.
  57. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD001100.
  58. García RM, Antuña MT, Lapuerta JA, Guírrez M J. Hematoma abdominal secundario al empleo de nadroparina. *An Med Interna* (Madrid). 2004;21: 612.
  59. Sanofi Pharma. Fraxiparine technical brochure. France Sanofi Pharma; 1995.
  60. Schindewolf M, Schwander S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ.* 2009;181:477-81.
  61. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis (letter). *N Engl J Med.* 1995;332:1374-6.
  62. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl.1):9-12.
  63. Battistelli S, Genovese A, Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg.* 2010;199:43-51.

64. Maraveyas A, Johnson MJ, Xiao YP, Noble S. Malignant melanoma as a target malignancy for the study of the anti-metastatic properties of the heparins. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(4):777-84.
65. Borsig L. Heparin as an inhibitor of cancer progression. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010;93:335-49.
66. Nagy Z, Turcsik V, Blaskó G. The effect of LMWH (nadroparin) on tumor progression. *Pathol Oncol Res.* 2009;15:689-92.
67. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, *et al.* The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23:2130-5.
68. Debergh I, van Damme N, Pattyn P, Peeters M, Ceelen WP. The low-molecular-weight heparin, nadroparin, inhibits tumour angiogenesis in a rodent dorsal skinfold chamber model. *Br J Cancer.* 2010;102:837-43.
69. Mousa SA, Linhardt R, Francis JL, Amirkhosravi A. Anti-metastatic effect of a non-anticoagulant low-molecular-weight heparin *versus* the standard low-molecular-weight heparin, enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2006;96(6):816-21.
70. van Sluis GL, Nieuwdorp M, Kamphuisen PW, van der Vlag J, van Noorden CJ, Spek CA. A low molecular weight heparin inhibits experimental metastasis in mice independently of the endothelial glycocalyx. *PLoS One.* 2010;5:e11200.