

## **Enoxaparina: indicaciones de uso e intercambiabilidad**

La **enoxaparina** es un anticoagulante que pertenece a un grupo de medicamentos denominado **heparinas de bajo peso molecular (HBPM)**. Entre las HBPM se incluyen también nadroparina, dalteparina, bemiparina. Son obtenidas por despolimerización de la heparina no fraccionada (HNF), tienen gran diversidad de pesos moleculares y propiedades fisicoquímicas. El efecto anticoagulante lo ejercen potenciando la acción inhibitoria de la antitrombina sobre los factores de coagulación Xa, IIa y en menor medida el IXa. Para ser consideradas HBPM, el 60 % de su peso molecular debe estar debajo de 8000 Dalton.

Entre las HBPM, el grado de acción es diferente debido a una disparidad bioquímica. Esta disparidad produce cambios menores o mayores entre ellas, produciendo entidades muy parecidas pero nunca comparativas.

Como los procesos de producción y sus actividades biológicas son diferentes, no todas las HBPM son intercambiables, ya que presentan diferencias en el perfil farmacológico. Así, cada heparina tiene su propio nicho terapéutico en un contexto clínico determinado. El intercambio de las HBPM basado en la potencia biológica no es aconsejable y la Food and Drug Administration (FDA - EEUU) y la Organización Mundial de la Salud consideran a cada HBPM un fármaco diferente.

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Enoxaparina** actúa en la prevención de la formación de coágulos sanguíneos y el crecimiento de los ya existentes. Las **indicaciones de uso aprobadas** para los productos comercializados son:

- la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general, incluyendo cirugía oncológica.
- la profilaxis de la ETV en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
  - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) por vía oral.
  - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

## **ENOXAPARINA Y EMBARAZO**

Las **trombofilias** son descritas como un desorden del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo, en el territorio venoso y ocasionalmente arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. La presencia de este factor predisponente no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico. La enfermedad trombótica es multifactorial como resultado de la conjunción de varios factores, genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión clínica individual.

Este desorden **puede contribuir al desarrollo de complicaciones gestacionales**, como:

- > Pérdidas de embarazos tempranas (antes de la semana 10 ó embrionarias) y tardías (>10 semanas o fetales).
- > Enfermedad isquémica placentaria: insuficiencia placentaria.

Entre las causas conocidas de pérdidas gestacionales recurrentes se reconocen factores genéticos, endócrinos, inmunológicos, anatómicos, infecciosos y hematológicos.

Los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo llevan a un estado de hipercoagulabilidad, debido al aumento de factores de coagulación como fibrinógeno, FVIII, factor von Willebrand y el descenso de los inhibidores (en particular la fracción libre de Proteína S).

La ETV es una de las principales causa de muerte en el embarazo y puerperio.



La **trombopprofilaxis** durante el embarazo es un tema controvertido que plantea desafíos particulares, ya que requiere valorar el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante teniendo cuenta el efecto sobre la madre y el feto. A quién, cómo y cuándo realizar trombopprofilaxis dependerá de los factores de riesgo presentes en cada caso determinado por lo que, estas pacientes requieren un manejo conjunto por un especialista en hemostasia y por un obstetra. El riesgo de enfermedad tromboembólica tiene que ser evaluado en cada paciente de forma individualizada, teniendo en cuenta si ya ha padecido algún episodio de trombosis anteriormente, si presenta una trombofilia congénita o adquirida, y si presenta uno o varios factores de riesgo de trombosis.

Entre las distintas alternativas farmacológicas comúnmente utilizadas para terapia de anticoagulación a largo plazo fuera del embarazo, los antagonistas de la vitamina K atraviesan la placenta y presentan potencialidad para causar sangrado fetal y teratogenicidad. Por otro lado, la HNF no atraviesa la placenta y no causa teratogenicidad fetal, pero su uso puede asociarse con problemas adicionales de seguridad materna, incluyendo riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y de osteoporosis asociada al uso de heparina. Además, el uso terapéutico de dosis de HNF requiere un monitoreo regular del tiempo de tromboplastina parcial activada. Al igual que la HNF, las HBPM no cruzan la placenta, y no hay evidencia de teratogenicidad o riesgo de hemorragia fetal. Por estas razones, actualmente se recomiendan las HBPM como tratamiento de elección para pacientes con ETV durante el embarazo.

La Sociedad Argentina de Hematología en sus Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2017 para Trombofilia y Embarazo recomienda, **de ser necesaria terapia antitrombótica, el uso de HNF a dosis intermedias o HBPM a dosis profilácticas, en algunos casos asociadas a AAS, durante todo el embarazo**. Si bien no hay evidencia de que la HBPM sea mejor que la HNF, se recomienda el uso de la primera, ya que tiene mejor perfil farmacocinético y mayores facilidades de uso. Entre las principales ventajas de la HBPM frente a la HNF se puede mencionar su farmacocinética predecible, su excelente biodisponibilidad luego de la administración subcutánea y su larga vida media. Además, mejora el perfil de seguridad con respecto a osteoporosis y TIH.

**La dosis profiláctica de enoxaparina es de 40 mg/día vía subcutánea.**

La profilaxis debe realizarse desde el diagnóstico de embarazo hasta al menos la semana 36; en tal caso, puede ser reemplazada por HNF. El manejo peri-parto deberá consensuarse con el equipo (obstetricia, anestesia). La terapia debería continuarse durante 6 semanas postparto en mujeres de alto riesgo. Enoxaparina debería suspenderse como mínimo 24 horas antes del parto, especialmente si se planea una anestesia neuraxial; y puede reiniciarse luego de 4 a 6 horas después del parto vaginal ó 6 a 12 horas después del parto por cesárea, a menos que se produzca un sangrado significativo.

La HNF no se excreta en la leche materna, aunque puede haber niveles detectables de HBPM. Las guías antitrombóticas informan que las HBPM pueden ser continuadas en período de lactancia.

Dado que la indicación de uso de enoxaparina como trombotprofilaxis durante el embarazo no consta entre las indicaciones aprobadas en nuestro país, este uso es considerado **off-label**.

Se desaconseja la administración de enoxaparina sódica como trombotprofilaxis en **mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas**. El mayor riesgo está asociado a la formación de coágulos que obstruirían la válvula, con posibles consecuencias fatales tanto para la madre como para el feto.

### **INTERCAMBIABILIDAD**

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico obtenido de la mucosa intestinal porcina. Cuando las patentes de enoxaparina expiraron, el desarrollo y la posterior aprobación de **versiones biosimilares** fueron permitidas en varios países, por lo que actualmente se encuentran **disponibles para uso clínico**. Los biosimilares de enoxaparina son productos biológicamente similares a su producto de referencia – medicamento al que se le otorgó la patente- y se basan en datos clínicos del producto de referencia para establecer seguridad y eficacia. La aparición de medicamentos biosimilares favorece la competencia en el mercado, lo que se traduce en precios más bajos. La disponibilidad de productos biosimilares más baratos pero de similar eficacia y seguridad que los productos de referencia, tendría beneficios para los pacientes y el sistema sanitario.

Es importante remarcar, que **un biosimilar no se considera un genérico de un medicamento biológico**. Esto se debe principalmente a que, la variabilidad intrínseca de toda fuente biológica y la mayor complejidad del proceso de fabricación de los medicamentos biológicos, no permiten una réplica exacta de la microheterogeneidad molecular. Por ello, **en el caso de los medicamentos biológicos, se pueden encontrar pequeñas diferencias entre distintos lotes de producción de un mismo producto comercial. La variabilidad entre un medicamento biosimilar y el de referencia, es comparable con la que puede darse entre diferentes lotes del mismo medicamento biológico.**

La introducción de estos biosimilares ha suscitado el debate sobre sus similitudes con el fármaco original, principalmente en relación a seguridad, eficacia y bioequivalencia. La posibilidad de que existan diferencias entre el producto de referencia y el biosimilar plantea la problemática en cuanto a la **intercambiabilidad** entre estas alternativas, es decir, la **posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que obtenga el mismo efecto clínico**. Dicho cambio puede realizarse entre un producto de referencia y un biosimilar (o viceversa) o entre dos biosimilares.

En el contexto internacional, la European Medicines Agency (EMA) ha elaborado una guía específica para biosimilares de HBPM, según la cual debería estar disponible la información sobre: la fuente biológica de la HBPM biosimilar, el proceso de fabricación de HNF, su modo de despolimerización y las condiciones respectivas del proceso. Los análisis comparativos de los atributos fisicoquímicos y biológicos del biosimilar y la HBPM de referencia deben demostrar una alta similitud con respecto a:

- distribución del peso molecular y composición química global.
- material de partida (tipo de tejido y especie) y modo de despolimerización

- bloques de construcción de disacáridos, perfiles de mapeo de fragmentos y secuencias de oligosacáridos no fragmentados seleccionados

- ensayos biológicos y bioquímicos.

Una vez demostrada la biosimilitud, un biosimilar puede basarse en la experiencia adquirida con el medicamento de referencia en términos de seguridad y eficacia. De este modo se evita la repetición innecesaria de ensayos clínicos ya efectuados con el medicamento de referencia.

La FDA aprobó la primera enoxaparina biosimilar en 2010. Sin embargo, la Agencia Brasileña de Vigilancia de la Salud (ANVISA) aprobó la comercialización y uso clínico de la primera enoxaparina biosimilar en 2002, colocando a Brasil entre los primeros países que adoptan el uso de estos fármacos. Las evaluaciones de control de calidad realizadas durante la última década han demostrado que las enoxaparinas biosimilares brasileñas y el fármaco original son equivalentes en su composición de disacáridos, propiedades fisicoquímicas, actividades anticoagulantes/antitrombóticas, bioequivalencia y seguridad.

En Argentina, la Disposición de ANMAT 7729/11 aprueba los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta Administración u otra Autoridad Sanitaria Reguladora (medicamento biológico de referencia o comparador), de las que exista evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio.

En nuestro país no hay normas que contemplen la intercambiabilidad entre productos biológicos de referencia y sus respectivos biosimilares. La intercambiabilidad se debe decidir sobre la base de estudios clínicos y no clínicos apropiados que demuestren seguridad y eficacia. Los requerimientos para demostrar bioequivalencia de fármacos de origen biológico deben entonces estudiarse caso a caso por expertos y basado en pautas científicas pertinentes.

## **Bibliografía**

- ACOG. American College Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2018;132:1-17.
- AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Clexane (enoxaparina sódica). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63000/63000\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63000/63000_ft.pdf)
- ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. Disposición 7729/2011. Requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales con origen biológico.
- Asociación Española de Biosimilares. Guía de medicamentos biosimilares para farmacéuticos. 2019. Madrid. Disponible en: <https://www.sefac.org/sites/default/files/2019-03/GUIA-BIOSIMILARES-FARMACEUTICOS.pdf>
- Base de datos Drugs: Enoxaparina sódica. Recuperado de <https://www.drugs.com/mtm/enoxaparin.html>
- Duboscq C, Ceresetto J, Stemmelin G y col. Efecto de las Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de primera y segunda generación sobre la prueba de generación de Trombina. Hematología. 2013;17:231-237.
- EMA. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. 2016.
- EMA. European Medicines Agency. Los biosimilares en la Unión Europea. 2017.
- Gaviria A, Vaca González CP, Muñoz CG y col. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto mundial. Rev Panam Salud Pública. 2016; 40:40-47.
- Manresa RN, Nájera Pérez MD, Page del Pozo MA y col. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. Farm Hosp. 2014; 38:135-144.
- Nandurkar H, Chong B, Salem H y col. Low-molecular-weight heparin biosimilars: potential implications for clinical practice. Intern Med J. 2014; 44:497-500.
- Romualdi E, Dentali F, Rancan E y col. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. J Thromb Haemost 2013; 11:270-81.
- SAH. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2017. Trombofilia y Embarazo.
- Vilanova E, Glauser B, Oliveira S y col. Update on Brazilian biosimilar enoxaparins. Expert Review of Hematology. 2016; 9:1015-1021.