



La heparina no fraccionada presenta una acción antitrombótica y anticoagulante. Inhibe la coagulación potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina III sobre los factores IIa y Xa.

USO CLÍNICO

Las indicaciones son:

- Tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar **(A)**.
- Tratamiento y prevención del tromboembolismo arterial periférico **(A)**.
- Tratamiento de la enfermedad coronaria: angina inestable e infarto agudo de miocardio **(A)**.
- Prevención de la trombosis en el circuito extracorpóreo durante la cirugía cardíaca y vascular y hemodiálisis **(A)**.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la trombosis:

Según la ficha técnica, se recomienda ajustar la dosis de acuerdo con el peso y los niveles de TPTA requeridos. En general, para anticoagulación, se administrarán 80 UI/kg en *bolus*, seguido de 18 UI/kg/h, ajustando la dosis para mantener un TPTA entre 1,5 y 2,5 veces el valor control.

Otras fuentes:

- Neonatos, lactantes: dosis de carga inicial de 75 U/kg durante 10 minutos; luego infusión continua inicial a 28 U/kg/hora; ajustar la dosis para mantener una actividad anti-Xa de 0,35-0,7 U/ml o un rango de TTPA aproximado de 1,5-2,5 veces el control (60-85 s) o un rango de titulación de protamina de 0,2-0,4 U/ml.
- Niños y adolescentes: vía intravenosa, dosis de carga inicial de 75 U/kg durante 10 minutos, luego infusión continua inicial a 20 U/kg/hora; ajustar la dosis para mantener una actividad anti-Xa de 0,35-0,7 U/ml o un rango de TTPA aproximado de 1,5-2,5 veces el control (60-85 s) o un rango de titulación de protamina de 0,2-0,4 U/ml.

Profilaxis:

Según la ficha técnica, no se especifica en Pediatría. Otras fuentes:

- Permeabilidad de catéteres centrales con fluidos intermitentes: datos disponibles limitados. La dosis de lavado de heparina utilizada no debe acercarse a la dosis terapéutica por kg de dosis. Neonatos, lactantes, niños y adolescentes: se usa la concentración de 10 U/ml. El volumen de heparina suele ser similar al volumen del catéter (o ligeramente mayor).

- Permeabilidad de catéteres centrales con fluidos continuos:
 - Neonatos: 0,5 U/kg/hora.
 - Lactantes, niños y adolescentes: se recomienda no usar tromboprofilaxis sistémica de rutina.
- ECMO venoarterial/cardiaco: neonatos, lactantes, niños y adolescentes: por vía intravenosa, 100 U/kg antes de la canulación de ECMO seguido de una infusión continua de heparina para mantener el tiempo de coagulación activado (ACT) entre 180 y 220 segundos o TTPA a 1,5 a 2,5 veces el control o un nivel anti-Xa de 0,3 a 0,7 U/ml.
- Técnicas de depuración extrarrenal continuas:
 - Neonatos, lactantes: administrar un bolo de 20-50 U/kg previo al filtro, seguido de una perfusión continua inicial de 10 U/kg/hora. Posteriormente, mantener dosis de mantenimiento entre 5-20 U/kg/h, según los controles de coagulación posfiltro (TTPA 1,5-2 veces el control o ACT 180-220 segundos).
 - Niños y adolescentes: administrar un bolo de 20-50 U/kg previo al filtro, seguido de una perfusión continua inicial de 5 U/Kg/hora. Posteriormente, administrar dosis de mantenimiento de 5-20 U/kg/h, según los controles de coagulación posfiltro (TTPA 1,5-2 veces el control o ACT 180-220 segundos).
- Permeabilidad del acceso venoso de la nutrición parenteral (NP), como aditivo en la nutrición parenteral (no usar en las nutriciones parenterales 3:1 que contienen lípidos):
 - Neonatos: 0,5-1 U/ml de NP, tanto para vía central como periférica. En caso de acercarse a dosis terapéuticas, es necesario disminuir la concentración de heparina.
 - Lactantes, niños y adolescentes: 1 U/ml, tanto para vía central como periférica. En caso de acercarse a dosis terapéuticas, es necesario disminuir la concentración de heparina a 0,5 U/ml.
- Catéteres arteriales periféricos *in situ*: neonatos, lactantes y niños en dosis de 0,5 U/ml a 1 ml/hora.
- Catéter arterial umbilical: 0.25-1 U/ml. Dosis total: 25-200 U/kg/día.
- Cardiopatía coronaria con derivaciones de la arteria sistémica a pulmonar (por ejemplo, derivación de Sano, derivación de Blalock-Taussig, derivación central) o líneas venosas centrales en ciertos pacientes de cardiopatía coronaria (por ejemplo, trombosis previa o estado hipercoagulable): neonatos, lactantes, niños y adolescentes: 10 a 15 U/kg/hora.
- Las mediciones del TTPA deben realizarse antes del tratamiento con heparina, 4 horas después del inicio y 4 horas después de cualquier cambio de dosis, hasta que muestre un nivel terapéutico. Una vez conseguido el nivel terapéutico, se pueden realizar controles cada 24 horas.

Insuficiencia renal o hepática:

No requiere ajuste de dosis.

Administración:

Se puede administrar por vía endovenosa directa (administrar en 10 minutos), en perfusión intermitente, infusión continua, vía subcutánea e intraarterial. Se recomienda no administrar por vía intramuscular por el dolor.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la heparina, a sustancias de origen porcino o a cualquiera de los componentes.
- Trombocitopenia grave, antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente.
- Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.
- En prematuros y recién nacidos hasta los 28 días de nacimiento, usar heparina libre de alcohol bencílico. Cantidades de alcohol bencílico ≥ 99 mg/kg/día se ha asociado con el síndrome de Gasping, que consiste en acidosis metabólica, distrés respiratorio, disfunción del sistema nervioso, hipotensión y alteraciones cardiovasculares.
- Trastorno grave de la función hepática o pancreática.
- Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos.
- Coagulación intravascular diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (por ejemplo, úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales).
- En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

PRECAUCIONES

- Riesgo de sangrado: trastornos hemorrágicos, trombocitopenia o defectos plaquetarios, tratamiento concomitante con inhibidores de plaquetas, insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, úlcera gastroduodenal, sangrado gastrointestinal reciente. Suspender si se produce sangrado.
- En neonatos de bajo peso, por riesgo de hemorragia intraventricular, siendo preferible utilizar la solución de heparina de menor concentración.
- Monitorización del potasio, sobre todo en pacientes de riesgo, antes de comenzar la terapia y controlarlos regularmente a partir de ese momento, especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia, pero es normalmente reversible.
- En pacientes con heparina profiláctica sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar. Deben transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina.
- Se recomienda efectuar un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento y controles periódicos hasta finalizar el mismo. Deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de plaquetas (30-50%) con respecto al valor basal, asociada con resultados positivos o desconocidos del test *in vitro* de anticuerpos plaquetarios en presencia de heparina sódica.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños. Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica.

- Muy frecuentes (>10%): hematológicos, trombocitopenia ($\leq 30\%$).
- Frecuentes (1-10%): hemorragias (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal, urogenital, etc.). Elevaciones moderadas y transitorias de los niveles de transaminasas (AST, ALT) y gamma-GT, sin repercusión sobre la bilirrubina o la función hepática.
- Son dosis dependientes y derivadas de la acción farmacológica del medicamento. Trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) (1-2%).
- Se ha informado que la trombocitopenia ocurre con una incidencia de 0-30%. A menudo no tiene importancia clínica; sin embargo, se ha estimado que la TIH mediada inmunológicamente ocurre en 1-2% de los pacientes y se caracteriza por una disminución progresiva del recuento de plaquetas y, en algunos casos, complicaciones tromboembólicas (necrosis cutánea, embolia pulmonar, de las extremidades, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los agentes fibrinolíticos (uroquinasa, alteplasa), los antiagregantes plaquetarios (antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico), y el alprostadilo pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Se debe realizar un control analítico y clínico, monitorizando el tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de protrombina. En caso de los antiagregantes plaquetarios, valorar el riesgo/beneficio y otras alternativas terapéuticas.
- La digoxina, los antihistamínicos y la nitroglicerina endovenosa pueden disminuir el efecto de la heparina. Se recomienda monitorizar el tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de protrombina y evaluar el ajuste de dosis.
- Los fármacos que, al igual que la heparina, aumentan la concentración de potasio sérico, solo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes: cloruro sódico, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables. Algunas especialidades pueden contener alcohol bencílico. Existe disponible presentación en medicación extranjera libre de alcohol bencílico.

Disponibles ampollas de 20 U/ml utilizadas para la heparinización de mantenimiento de catéteres.

Conservación: no requiere condiciones especiales de conservación.

Soluciones compatibles y estabilidad: compatible con suero salino fisiológico y suero glucosado al 5%.

BIBLIOGRAFÍA

- Heparina sódica. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 15/09/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58691/FT_58691.html
- Fichas técnicas de Medicamentos especiales de la AEMPS [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) [consultado el 05/09/2020]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado:

Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en:

<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, *et al.* Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Chest. 2014; 146(6):1694. Dosage error in article text] [published correction appears in Chest. 2014 Nov; 146 (5):1422]. Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 15/09/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- es [sitio web]. Madrid: UBM Medica Spain; 2010 [consultado el 11/03/2020]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/>

Fecha de actualización: septiembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).