

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica perioperatoria en cirugía general

J.L. García Sabrido y D. Pacheco Sánchez

Servicio de Cirugía General III. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Resumen

Objetivo. Revisar el estado actual de la incidencia, factores de riesgo y profilaxis de la enfermedad tromboembólica perioperatoria en los pacientes sometidos a cirugía abdominal.

Métodos. Esta revisión está basada en una búsqueda de la bibliografía en la base de datos MEDLINE, sobre la enfermedad tromboembólica perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía general y del aparato digestivo, así como en la experiencia de los autores.

Resultados. La incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía abdominal sin profilaxis antitrombótica oscila entre el 20 y el 30% y la del embolismo pulmonar entre el 0,3 y el 0,8%. Los factores de riesgo más importantes son: edad mayor a 40 años, obesidad, antecedente de enfermedad tromboembólica y ciertas enfermedades asociadas. La profilaxis con heparina no fraccionada disminuye la incidencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar al 7 y 0,1, respectivamente. Las heparinas de bajo peso molecular son tan efectivas como la no fraccionada y se asocian con menor riesgo de hemorragia y hematomas en la zona de punción.

Conclusiones. La profilaxis de la enfermedad tromboembólica perioperatoria en cirugía general está indicada en los pacientes de riesgo moderado y alto. Las heparinas de bajo peso molecular se consideran los fármacos de elección para dicha profilaxis. Las heparinas de bajo peso molecular de segunda generación, entre ellas la bemiparina, se perfilan como el futuro de la profilaxis, si bien se precisan más estudios prospectivos que corroboren los resultados de los ya realizados.

Palabras clave: Profilaxis antitrombótica. Heparina. Cirugía general.

(Cir Esp 2001; 69: 49-55)

PROPHYLAXIS OF PERIOPERATIVE THROMBOEMBOLIC DISEASE IN GENERAL SURGERY

Objective. To review the current incidence, risk factors and prophylaxis of perioperative thromboembolic disease in patients undergoing abdominal surgery.

Methods. This review is based on a literature search in the Medline database of articles concerned with perioperative thromboembolic disease in patients undergoing abdominal and gastrointestinal surgery and on the experience of the authors.

Results. The incidence of deep venous thrombosis in patients subjected to abdominal surgery who receive no antithrombotic prophylaxis ranges between 20% and 30%, and that of pulmonary embolism ranges from 0.3% to 0.8%. The major risk factors are age over 40 years, obesity and a history of thromboembolic disease and certain associated diseases. Prophylaxis with unfractionated heparin reduces the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism to 7% and 0.1%, respectively. Low-molecular-weight heparins are as effective as unfractionated heparin and are associated with a lower risk of hemorrhage and hematomas at the injection site.

Conclusions. Prophylaxis of perioperative thromboembolic disease in general surgery is indicated in moderate and high-risk patients. Low-molecular-weight heparins are considered the drugs of choice for this prophylaxis. Second generation low-molecular-weight heparins, among them bemiparin, would appear to be the alternative for prophylaxis in the future, although further prospective studies corroborating the findings reported to date will be necessary.

Key words: Antithrombotic prophylaxis. Heparin. General surgery.

Introducción

La enfermedad tromboembólica (ETE) se define como la ocupación de un vaso del sistema venoso profundo por un trombo, constituido fundamentalmente por fibrina y hematíes, que puede estar acompañado o no de reacción inflamatoria local¹. La ETE perioperatoria es la que se produce en relación con una intervención quirúrgica y que se manifiesta durante el

Correspondencia: Prof. J.L. García Sabrido.
Servicio de Cirugía General III. Área 2300.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
Correo electrónico: jlgsabrido@ciii.hggm.es

TABLA 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica perioperatoria

Riesgo bajo
Cirugía no complicada de la litiasis biliar
Toda cirugía si:
Edad < 40 años
Duración < 30 min
Sin factores de riesgo asociado
Riesgo moderado
Cirugía abdominal (excepto litiasis biliar y cirugía colorrectal) si:
Edad > 40 años
Duración > 30 min
Sin factor de riesgo importante ^a
Riesgo alto
Cirugía colorrectal
Cirugía abdominal (excepto litiasis biliar) si:
Edad > 40 años
Duración > 30 min
Factor de riesgo importante ^a (presencia de uno o más)

^aFactor de riesgo importante: antecedentes de enfermedad tromboembólica, neoplasia, hipercoagulabilidad.

postoperatorio inmediato o tardío. La localización más frecuente es en los miembros inferiores (90%). La región más frecuentemente afectada es la sural (trombosis profunda distal), siguiendo en frecuencia las regiones femoropoplítea e ilíaca. La evolución natural de la trombosis venosa profunda puede ser diversa, de menor a mayor gravedad, a la lisis y recanalización del vaso, al síndrome posttrombótico, a la gangrena del miembro o al embolismo pulmonar.

El objetivo de esta revisión es analizar la incidencia, los factores de riesgo, las indicaciones y los métodos de profilaxis de la ETE perioperatoria en los pacientes sometidos a cirugía general y del aparato digestivo.

Incidencia de la enfermedad tromboembólica perioperatoria en cirugía general

La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que se someten a cirugía abdominal cuando no se realiza profilaxis antitrombótica con heparina se estima entre el 20 y el 30%²⁻⁵. La incidencia de embolismo pulmonar (EP) oscila entre el 0,3 y el 0,8%⁶⁻⁸. La incidencia de EP fatal se encuentra entre el 0,1%⁹. El riesgo de ETE perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica no ha sido todavía definido y no se conoce bien su incidencia. Aunque algunos trabajos le atribuyen una incidencia del 55%¹⁰, la mayoría de estudios prospectivos realizados la consideran una cirugía de bajo riesgo con una incidencia de ETE entre el 1 y el 1,5%^{11,12}. No existen recomendaciones definitivas de terapia profiláctica antitrombótica en cirugía laparoscópica. En 1992 una Conferencia de Consenso Europea identificó este asunto como "una cuestión que debe ser aclarada con urgencia"¹³.

Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica perioperatoria

Los factores de riesgo pueden clasificarse como:

Riesgos dependientes del paciente. Una edad superior a 40 años se asocia con un riesgo mayor de ETE en pacientes sometidos a cirugía abdominal con anestesia general¹⁴; el riesgo

TABLA 2. Incidencia de enfermedad tromboembólica en ausencia de profilaxis*

Factor de riesgo	TVP distal (%)	TVP proximal (%)	EP fatal (%)
Bajo	< 10	< 1	< 0,01
Medio	10-40	2-10	0,1-0,8
Alto	40-80	10-30	1-5

*Tomada de Hull et al²⁰; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar.

trombótico es mayor para pacientes obesos con un índice de masa corporal superior a 25; el antecedente de ETE es un factor de riesgo muy importante^{14,15}; en las enfermedades asociadas hay que destacar el diagnóstico de neoplasia, fundamentalmente páncreas y colon en lo que respecta a cirugía general, que multiplica el riesgo de ETE¹⁶. Otras enfermedades que aumentan el riesgo son las anomalías de los inhibidores de las proteínas implicadas en la serie de la coagulación (proteína C, proteína S o antitrombina III), alteraciones de la fibrinólisis, presencia de anticoagulante lúpico, policitemia vera, sepsis, tratamiento con estrógenos, etc.^{17,18}.

Riesgos dependientes de la intervención quirúrgica. El tipo de intervención, sobre todo, la cirugía mayor abdominal y pélvica (colorrectal y pancreática); la cirugía de urgencia que da las características especiales (infección, deshidratación, neoplasias), se asocia con un riesgo mayor de TVP (35%) y de EP (1%), según nos demuestra el único estudio prospectivo realizado para valorar la incidencia de ETE en cirugía urgente¹⁹.

Grupos de riesgo

La Conferencia Consenso Europea⁴ y el Thromboembolism Risk Factors (THRIFT) Consensus Group²⁰ elaboraron unos niveles de riesgo en cirugía que pueden observarse en la tabla 1. Según esta clasificación la incidencia de ETE en ausencia de profilaxis antitrombótica estratificada por riesgo se detalla en la tabla 2²¹.

Indicación de profilaxis antitrombótica en cirugía general

El Thromboembolism Risk Factors (THRIFT) Consensus Group concluyó que la ETE es una causa frecuente de morbi-mortalidad perioperatoria en cirugía general y recomienda una profilaxis rutinaria para los pacientes de moderado y alto riesgo²⁰.

Tipos de profilaxis antitrombótica

Métodos mecánicos: compresión progresiva, compresión neumática y estimulación eléctrica

Estos métodos actúan contra uno de los mecanismos fisiopatológicos de la ETE disminuyendo la estasis venosa, mediante la compresión o la movilización de la masa muscular. En general, no han demostrado ser eficaces para disminuir la incidencia de EP fatal²². Pueden, sin embargo, estar indicados en pacientes de bajo riesgo de ETE o en pacientes con un elevado riesgo de presentar hemorragia. Por otra parte, están contraindicados en pacientes con problemas isquémicos en los miembros inferior-

res, edemas de origen central y lesiones cutáneas profundas y en otras posiciones que no sean el decúbito supino. La deambulación precoz debe asociarse a cualquier método de profilaxis antitrombótica.

Métodos farmacológicos

Inhibidores plaquetarios:

– *Dextrano*. La mayor parte de los estudios se han realizado con dextranos de 70.000 Da de peso molecular. La pauta de administración más utilizada es la de 500 ml durante la intervención quirúrgica, seguidos de 500 ml entre 2 y 4 h después de la cirugía y repetir la misma dosis cada 24 h durante 3 días. Su mecanismo de acción es doble: por un lado, disminuye la viscosidad sanguínea y, por otro, interfiere en la adhesión plaquetaria al endotelio mediada por el factor de Von Willebrand. Esto conduce a la formación de fibrina más susceptible de fibrinólisis. Su eficacia como profilaxis de ETE en cirugía general ha sido valorada por un metaanálisis en el que se observa una escasa eficacia para prevenir la TVP frente a una eficacia mayor para la prevención del EP mortal^{23,24,26}.

– *Ácido acetilsalicílico* (AAS). Su uso como profilaxis antitrombótica en cirugía general no se ha visto acompañado de una disminución de la incidencia de TVP²⁶.

Fármacos anticoagulantes:

– *Anticoagulantes orales*. El mecanismo de acción de estos fármacos es la reducción de la actividad de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X). Debido a la diferente vida media de estos factores su efecto no es completo hasta las 72 h. Existen protocolos en los que se utilizan estos fármacos a dosis bajas como profilaxis antitrombótica perioperatoria²⁷. Dado su mecanismo de acción, dicha profilaxis debe comenzar al menos 3 días antes. Esto, unido a un mayor riesgo hemorrágico, a la imposibilidad de utilizar anestesia epidural y la necesidad de un control diario de laboratorio, ha hecho que su uso no se popularice.

– *Heparina (HNF)*. La heparina (a partir de ahora heparina no fraccionada, HNF) se acerca a los criterios de profilaxis ideal. Ha demostrado ser un fármaco seguro y efectivo en la profilaxis de la ETE perioperatoria, es un fármaco con escasos efectos secundarios y de bajo coste. La HNF es un glucosaminoglucano heterogéneo en cuanto a su peso molecular, que oscila entre 5.000 y 30.000 Da, con una media de 15.000 Da que corresponde a cadenas con 50 monosacáridos. El efecto anticoagulante se debe fundamentalmente a un único pentasacárido con una secuencia de alta afinidad de unión a la antitrombina III (AT), que está presente sólo en un tercio de las moléculas de heparina²⁸. La unión del pentasacárido a la AT produce un cambio estructural que acelera su interacción con trombina (factor IIa) y el factor Xa unas 1.000 veces²⁹. Las moléculas de heparina que contienen menos de 18 sacáridos son incapaces de unir AT al factor IIa, por lo que no catalizan la inactivación de dicho factor, pero mantienen su capacidad para catalizar la inhibición del factor Xa por la AT³⁰.

La HNF tiene limitaciones farmacocinéticas. Por un lado, su unión no específica a proteínas y células hace que su farmacocinética sea heterogénea, manifestándose clínicamente por su escasa biodisponibilidad a bajas dosis, por la respuesta anticoagulante variable entre pacientes con ETE y por su vida media

TABLA 3. Eficacia de la heparina en la reducción de la TVP perioperatoria

Tipo de cirugía	Estudio	TVP (%)		p
		Control	Heparina	
General	INT (1975)	24,6	7,7	< 0,005
	Collins (1988)	22	9	< 0,001
	Caglett (1988)	25,2	8,7	< 0,001
Abdominal Neoplásica	Rosenberg (1975)	59,4	4,8	< 0,001
	Caglett (1988)	30,6	13,3	< 0,001
Pélvica	Rosenberg (1975)	34,4	33,3	NS

TVP: trombosis venosa profunda.

TABLA 4. Eficacia de la heparina en la reducción del embolismo pulmonar en cirugía abdominal*

	INT (1975)	Collins (1988)	Caglett (1988)
Embolismo pulmonar no mortal (%)			
Control	1,2	2,0	1,2
Heparina	0,4	1,3	0,5
Embolismo pulmonar mortal (%)			
Control	0,77	0,4	0,71
Heparina	0,1	0,2	0,21
p	< 0,05	< 0,001	< 0,001

*Tomada de Fernández¹⁵.

plasmática corta^{31,32}. La biodisponibilidad de la HNF administrada por vía subcutánea (s.c.) es muy reducida, oscilando entre el 15 y el 25%. El mecanismo es desconocido pero se cree que la HNF entra en el espacio intravascular lentamente y se une a la superficie de las células (macrófagos y células endoteliales), y para alcanzar niveles terapéuticos primero debe saturar los sitios de unión celular³³. La heparina se metaboliza por un mecanismo rápido de orden cero seguido por una eliminación renal (mecanismo más lento de orden uno). El mecanismo de orden cero se desarrolla mediante la despolimerización en las uniones a las células endoteliales y macrófagos, lo que resulta en una acumulación, *in vivo*, de moléculas de bajo peso molecular.

La HNF por vía s.c. en la profilaxis de la ETE perioperatoria se emplea porque, aunque su biodisponibilidad sea escasa, el nivel para inactivar el factor Xa y prevenir el inicio de la coagulación se obtiene con dosis más bajas que para el tratamiento del trombo ya formado. Este concepto hace recomendable que la administración comience antes de la cirugía y el esquema terapéutico más utilizado es el siguiente: primera inyección de 5.000 U anti-Xa vía s.c. 2 h antes de la intervención, y segunda inyección 8 h después de finalizar la intervención. Posteriormente, hay dos pautas posibles: inyección de 5.000 U cada 8 h o 5.000 U cada 12 h. No se requiere control analítico.

La valoración de la eficacia de la profilaxis antitrombótica de la HNF debe hacerse en relación con la reducción de incidencia de TVP, de EP y de su letalidad. Existen en la bibliografía múltiples estudios que demuestran la eficacia de la HNF en la profilaxis de la ETE perioperatoria en cirugía abdominal y en pacientes de alto riesgo^{3,7,24,34,35}. Los resultados de alguno de estos estudios se exponen en las tablas 3 y 4.

La profilaxis con HNF presenta pocos efectos secundarios. No se ha demostrado un mayor riesgo de hemorragia, aunque

TABLA 5. Comparación de preparaciones de heparina de bajo peso molecular

Preparación	Método de preparación	Peso molecular (D)	Ratio antiXa/anti-IIa
Ardeparina ^a	Despolimerización peroxidativa	6.000	1,9
Dalteparina ^a	Despolimerización ácido nitroso	6.000	2,7
Enoxaparina ^a	Despolimerización por benzilación alcalina	4.200	3,8
Nadroparina ^a	Despolimerización ácido nitroso	4.500	3,6
Reviparina ^a	Ácido nitroso y depuración cromatográfica	4.000	3,5
Tinzaparina ^a	Digestión por heparinasa	4.500	1,9
Bemiparina ^b	Despolimerización química (β-eliminación)	3.600	8,0

^aTomada de Weitz⁴⁶; ^btomada de Falkon et al⁴⁹.

sí se asocia con la aparición de hematomas de pared en los sitios de punción²⁷.

– *Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)*. Las HBPM son fragmentos de HNF producidos por despolimerización controlada, ya sea enzimática o química, que produce cadenas con un peso molecular medio en torno a 5.000 Da. Su actividad anticoagulante se realiza activando la AT. La interacción con la AT está mediada por un único pentasacárido que está aleatoriamente distribuido en las cadenas. Sólo entre el 15 y el 25% de las cadenas de HBPM contienen la secuencia del pentasacárido³⁶. La mayoría de las cadenas de las HBPM tienen menos de 18 sacáridos por lo cual no son efectivas en la activación de AT para unir factor IIa³⁷. Así, al contrario que la HNF, la cual tiene una actividad equivalente contra el factor Xa y factor IIa (*ratio* 1:1), las HBPM tienen una actividad contra el factor Xa mayor, lo que produce una *ratio* anti-Xa/anti-IIa mayor (tabla 5). El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI: *tissue-factor-pathway inhibitor*) forma un complejo con el factor Xa inactivándolo y este complejo inactiva el factor VIIa. Tanto la HNF como las HBPM liberan TFPI del endotelio, lo que aumenta su actividad inhibitoria contra el factor Xa³⁸.

Las HBPM poseen una farmacocinética menos variable, lo que se traduce en una respuesta anticoagulante más predecible. Poseen una mejor biodisponibilidad, una vida media más larga y una eliminación renal independiente de la dosis. Administradas por vía s.c. a bajas dosis, su biodisponibilidad es mayor del 90% y la actividad anti-Xa se aproxima al 100% en comparación con el 30% cuando se utiliza HNF. La vida media de las HBPM es 2-4 veces mayor que la HNF y se encuentra en el rango de 3-6 h tras su administración s.c.³⁹. Estas diferencias farmacocinéticas pueden explicarse por su baja afinidad a las proteínas plasmáticas células endoteliales y macrófagos, debido al alto contenido en cadenas de peso molecular por debajo del nivel crítico de 5.400 Da, ya que por encima de este peso las cadenas se unen más a proteínas y a células⁴⁰ (tabla 6).

Las HBPM se unen menos a las plaquetas, no incrementan la permeabilidad vascular y tienen menos afinidad por el factor de Von Willebrand de las células endoteliales, por lo que se asocian con menor riesgo de hemorragia que la HNF⁴¹.

El protocolo de terapia profiláctica más utilizado es la administración de una primera inyección vía s.c. 2 h antes de la intervención. Los días posteriores se administra una única dosis cada 24 h (tabla 7). No se precisa monitorización del tratamiento. La duración de la terapia profiláctica no ha sido aún determinada, pero la mayoría de los estudios publicados han utilizado regímenes terapéuticos de 5 días como mínimo en pacientes de riesgo moderado, y al menos 7 días en pacientes de alto riesgo, prolongando dicha terapia si el paciente debe

TABLA 6. Ventajas farmacocinéticas de las heparinas de bajo peso molecular*

Ventaja	Mecanismo
Respuesta anticoagulante más predecible	Menor unión a proteínas plasmáticas y a proteínas liberadas de la activación
Mejor biodisponibilidad a bajas dosis	Menor unión al endotelio
Mecanismo de eliminación independiente de la dosis	Menor unión a macrófagos
Mayor vida media	Menor unión a macrófagos

*Tomada de Weitz⁴⁶.

TABLA 7. Dosis recomendadas de heparina de bajo peso molecular para la profilaxis de enfermedad tromboembólica perioperatoria en cirugía general

	Dosis	
	Riesgo moderado	Riesgo alto
Heparina de bajo peso molecular de primera generación		
Dalteparina	2.500 U*	5.000 U
Enoxaparina	2.000 U	4.000 U
Nadroparina	3.100 U	40 U/kg
Tinzaparina	3.500 U	75 U/kg
Heparina de bajo peso molecular de segunda generación		
Bemiparina	2.500 U	3.500 U

*Unidades antifactor Xa.

permanecer encamado. Aunque la profilaxis antitrombótica iniciada después de la intervención quirúrgica reduce la incidencia de ETE, los resultados de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios en pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de cadera demostraron que el inicio postoperatorio de la profilaxis se asociaba con una incidencia de TVP del 15,3% frente al 10% si se iniciaba preoperatoriamente y, además, se asoció con un riesgo mayor de hemorragia⁴². Sin embargo, cuando la profilaxis se inicia durante el postoperatorio el seguimiento de un régimen terapéutico con HBPM administradas dos veces al día fue más efectivo que la terapia monodosis en pacientes sometidos a procesos ortopédicos⁴³.

Durante las últimas dos décadas se han llevado a cabo más de 60 ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de las HBPM como profilaxis de la ETE en distintas situaciones clínicoquirúrgicas. Se han realizado varios metaanálisis que incluyen más de 30 ensayos clínicos llevados a cabo entre 1982 y

TABLA 8. Eficacia de las heparinas de bajo peso molecular. Resultados de varios metaanálisis que comparan su eficacia con la de la heparina

Estudio	Parámetro	N.º de pacientes evaluados		N.º de pacientes con el parámetro		
		HBPM	HNF	HBPM (%)	HNF (%)	RR
Leizorovicz (1992)	TVP	5.108	4.575	248 (4,8)	267 (5,84)	0,86
	EP	4.849	4.305	12 (0,25)	25 (0,58)	0,62
	Hemorragia	5.108	4.575	649 (12,7)	596 (13)	1,02
	Mortalidad	4.253	3.179	71 (1,67)	60 (1,61)	0,96
Nurmohamed (1992)	TVP	3.467	3.411	184 (5,3)	230 (6,7)	0,79
	EP	2.888	2.843	9 (0,3)	20 (0,7)	0,44
	Hemorragia	5.108	4.575	52 (2,6)	51 (2,5)	1,01
Palmer (1997)	TVP	9.359	9.013	111 (1,18)	99 (1,09)	1,08
	EP	9.359	9.013	28 (0,3)	39 (0,43)	0,90

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina; RR: riesgo relativo; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar.

TABLA 9. Evaluación de la eficacia de la bemiparina en pacientes de alto riesgo*

	Bemiparina (n = 125) (%)	Heparina (n = 134) (%)	RR	IC del 95%	p
ETE total	9 (7,2)	25 (18,7)	2,59	1,26-5,33	0,009
EP	1 (0,8)	2 (1,5)	1,87	0,17-20,32	1
TVP	9 (7,2)	24 (17,9)	2,49	1,2-5,14	0,01
Localización					
Proximal	3 (2,4)	5 (3,7)	1,55	0,38-6,37	0,72
Distal	4 (3,2)	13 (9,7)	3,03	1,02-0,05	0,04
Proximal y distal	2 (1,6)	6 (4,5)	2,8	0,58-13,61	0,28

*Tomada de Kakkar⁴⁷; HNF: heparina; RR: riesgo relativo; ETE: enfermedad tromboembólica; EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

1993 para evaluar la eficacia de las HBPM en comparación con la HNF⁴⁴⁻⁴⁷. El resultado de dichos metaanálisis se expone en la tabla 8. En líneas generales los autores concluyen que las HBPM son al menos tan eficaces como la HNF en la profilaxis de la ETE en cirugía general y son al menos tan seguras, aunque la mayoría de los trabajos señalan que se han asociado a una menor incidencia de hemorragia⁴⁸, por lo que pueden ser preferidas a la HNF en cirugía general, ya que además pueden administrarse una vez cada 24 h⁴⁷.

– *HBPM de segunda generación.* Las preparaciones de HBPM de uso actual son manufacturadas por distintas técnicas, por lo que tienen distintos pesos moleculares y distintas características farmacocinéticas. La gran relación entre estructura y función⁴⁹ ha conducido a modificar los procesos de fabricación consiguiendo HBPM de segunda generación con un menor peso molecular y composición definida de cadenas de polisacáridos.

La *bemiparina* es una HBPM de segunda generación obtenida mediante despolimerización química (β -eliminación) a par-

tir de heparina de mucosa intestinal porcina (según un procedimiento patentado por Laboratorios Farmacéuticos Rovi S.A., Madrid). Tiene un peso molecular medio de 3.600 D con un rango de 3.000-4.200 Da y se caracteriza por poseer un grupo 4-enopiranosil uronato en su extremo no reductor. *In vitro* la actividad anti-Xa de bemiparina es de 80-110 U/mg y una actividad anti-IIa de 10 U/mg (ratio 8:1)⁴⁹. El efecto de la bemiparina sobre el TFPI se produce más precozmente que la actividad anti-Xa y desaparece antes, siendo independiente de la dosis. Una dosis terapéutica s.c. de bemiparina ejerce una acción anti-Xa a través del efecto TFPI durante las primeras 2 h, a través de AT y TFPI durante las siguientes 8 h y a través de la AT durante al menos 8 h más⁵⁰.

La bemiparina se absorbe del depósito s.c. y rápidamente alcanza la circulación sanguínea donde ejerce una rápida y prolongada inhibición del factor Xa. Presenta un proceso de absorción y de eliminación de orden uno no saturable. Presenta una biodisponibilidad s.c. del 96% y una vida media larga (mayor de 5 h)^{51,52}, que es mucho mayor y menos variable que las otras HBPM disponibles en el mercado⁵³. La bemiparina ejerce un débil efecto anti-IIa que no influye en el tiempo de trombina y su máximo efecto anti-Xa ejerce una influencia sobre el APTT clínicamente irrelevante. Ha sido demostrado que fragmentos de heparina con un PM menor a 4.200 Da tienen una actividad anti-IIa insignificante⁵⁴, aunque la importancia clínica de este fenómeno se desconoce. El perfil farmacocinético asegura una anticoagulación adecuada durante al menos 18 h después de la administración s.c., por lo que razonablemente puede ser administrada una vez por vía s.c. para la profilaxis de ETE perioperatoria⁵¹.

Hasta la actualidad han sido realizados dos ensayos clínicos aleatorios, prospectivos y doble ciego, para valorar la eficacia y seguridad de la bemiparina comparándola con la HNF. Uno de los ensayos se realizó en pacientes sometidos a cirugía ortopédica⁴⁹ y el otro en pacientes sometidos a cirugía general⁵⁵.

TABLA 10. Evaluación de las variables de seguridad de la bemiparina en pacientes de alto riesgo*

	Bemiparina (n = 149)	Heparina (n = 149)	RR	IC del 95%	p
Profilaxis discontinua (%)	5 (3,4)	6 (4)	1,2	0,37-385	1
Pérdida sanguínea media intraoperatoria (cm ³)	500	610			0,77
Pérdida media por drenaje postoperatorio	350	365			0,83
Pacientes transfundidos (%)	74 (49,7)	65 (43,6)	0,88	0,69-1,12	0,35
Hematomas (%)	8 (5,4)	6 (4)	0,75	0,27-2,11	0,79

*Tomada de Kakkar⁴⁷; HNF: heparina; RR: riesgo relativo.

Este último ensayo, del que nuestro centro fue partícipe, evaluó a un total de 166 pacientes de riesgo bajo-moderado comparando la eficacia de la bemiparina subcutánea a dosis de 2.500 U 2 h antes de la cirugía y posteriormente cada 24 h, como grupo control se realizó la administración preoperatoria de 5.000 U s.c. de HNF seguida de 5.000 U cada 12 h durante los primeros 5 días del postoperatorio. No se observaron casos de TVP ni EP o muerte en ninguno de los grupos. El requerimiento de transfusión, reoperación por hemorragia y la frecuencia de hematoma en la herida fueron significativamente mayores en el grupo control. El número de hematomas en el sitio de punción fue significativamente mayor en el grupo control. Los niveles de actividad anti-Xa fueron significativamente mayores y más estables en el grupo experimental, tanto en el día de la intervención como en los valores medios de los distintos días de tratamiento. Como conclusión, los resultados obtenidos demuestran que una dosis fija de 2.500 U anti-Xa de bemiparina cada 24 h por vía s.c. es tan eficaz y más segura que la HNF en la prevención de la ETE en pacientes de riesgo bajo-moderado sometidos a cirugía abdominal electiva⁵⁵.

Los resultados del ensayo clínico realizado por Kakkar et al, en pacientes sometidos a cirugía de artroplastía de cadera (alto riesgo) comparando la eficacia y seguridad de la bemiparina a dosis de 3.500 U preoperatoria y una vez cada 24 h con un grupo control utilizando HNF a dosis de 5.000 U preoperatoria y 5.000 U cada 12 h durante 7 días, se exponen en las tablas 9 y 10. Los autores concluyeron que la bemiparina administrada a pacientes de alto riesgo una vez al día a dosis de 3.500 U es más eficaz e igualmente segura que la administración de HNF a dosis de 5.000 U dos veces al día para la prevención de la ETE perioperatoria⁴⁹.

Extrapolando el resultado de los ensayos clínicos a los pacientes sometidos a cirugía general, el esquema terapéutico recomendado para pacientes de riesgo moderado es la administración el día de la intervención de 2.500 U anti-Xa vía s.c. 2 h antes de la misma, y los días siguientes la misma dosis cada 24 h. Para pacientes de alto riesgo el día de la intervención se administran 3.500 U anti-Xa vía s.c. 2 h antes de la misma, y los días siguientes se administra la misma dosis cada 24 h.

Conclusiones

La profilaxis de la ETE perioperatoria en cirugía general está particularmente indicada en los pacientes de moderado y alto riesgo. La heparina es el método profiláctico de la ETE perioperatoria que ha demostrado mayor eficacia y una seguridad aceptable. Las HBPM son tan eficaces y más seguras que la HNF, por lo que actualmente se consideran los fármacos de elección en la profilaxis de ETE en cirugía general. Las HBPM de segunda generación, entre ellas la bemiparina, se perfilan como el futuro de la terapia profiláctica de la ETE, si bien se precisan más estudios prospectivos que corroboren los resultados de los ya realizados.

Bibliografía

- Ros Díez E, Latorre J, Jiménez Cossio JA. Nociones y epidemiología. Comité de profilaxis de la ETE. Fundación Sanofi para la investigación de la trombosis 1991; 1: 5-18.
- Lowe GDO. Regular review: risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992; 305: 567-574.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.
- Deconsus H, Marchal C, Bonnardot JP, Elias A. Fréquence de la maladie thromboembolique en fonction des types de chirurgie. Conférence de Consensus. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992; 11: 244-251.
- Arcelus Martínez JI, Traverso Blanco CI, López-Cantarero Ballesteros M, Navarro Freire F, Pérez Benítez F, García Gil JM. Actitud ante la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria en los servicios de cirugía general españoles. Resultados preliminares de una encuesta nacional. *Cir Esp* 1988; 44: 394-401.
- Lindblad B, Enksson A, Bergquist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78: 849-852.
- Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45-51.
- Huber O, Bounameaux H, Borst K, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992; 127: 310-313.
- Lindblad B. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low dose heparin alone or in combination with dihydroergotamine. A review. *Act Chir Scand* 1988; 543 (Supl): 31-42.
- Patel M, Hardman D, Nicholls D, Fichor CM, Appleby M. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *MJA* 1996; 161: 652-655.
- Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke D, Chodak G, Glayman RV, Hadley HR et al. Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. *J Urol* 1993; 149: 322-325.
- Bounameaux H, Didier D, Polat O, Desmarais S, Moerloose P, Huber O. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997; 86: 271-273.
- Nicolaides A, Arcelus J, Belcaro G, Bergquist D, Borris LC, Buller HR et al. Prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 1992; 11: 151-159.
- Howe C, Nicolaides AN, Renney JT, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg* 1970; 120: 527-530.
- Lowe GDO, McArdle BM, Carles DC, McLaren D, Osborne DM, Smith A et al. Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery. *Lancet* 1982; 1: 409-412.
- Sue-Ling MM, Jhonston D, McMahon MJ, Philips R, Davies JA. Preoperative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986; 1: 1173-1176.
- Fernández PA. Profilaxis farmacológica de la enfermedad tromboembólica en cirugía abdominal. Estado actual en cirugía general y del aparato digestivo. En: Tamames Escobar S, Martínez C, editores. Avances, controversias y actualizaciones en cirugía general y del aparato digestivo. Tomo I. Madrid: EMISA, 1994; 31-46.
- Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives, venous thrombosis and varicose veins. *J Coll Gen Pract* 1978; 28: 393-397.
- Webb P, Fox J, Kakkar W. Venous thromboembolism in patients undergoing emergency surgery. *Br J Surg* 1981 68: 807.
- Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992; 305: 567-574.
- Hull RD, Kakkar VV, Raskob GE. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. En: Fuster V, Verraete M, editores. Thrombosis in cardiovascular disorders. Filadelfia: Saunders, 1992; 451-464.
- Bradbury AW, Chan YC, Darzi A, Stansby G. Thromboembolism prophylaxis during laparoscopic cholecistectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 962-964.
- Macanillard G, Janvier G, Boisseau MR. Benefices et risques des différentes méthodes de prophylaxie avec ou sans dextran. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992; 11: 291-297.
- Gruber UF, Saldeen T, Brokup T, Eklog B, Eriksson I, Goudie I et al. Incidences of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low dose heparin: international multicenter study. *Br Med J* 1980; 281: 69-72.
- Rosell J, Guerrero JA, Morales OI, Ruiz Morales M, Tovar JL, Meakinassi KL et al. Dextrano versus heparina en la profilaxis de la trombosis venosa profunda tras cirugía de la cadera. *Cir Esp* 1988; 44: 254-259.
- Caggett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of metanalysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-240.

27. Poller L, Makernan A, Thomson JM, Elsten M, Hirsch PI. Prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *Br Med J* 1987; 295: 1309-1312.
28. Rosenberg RD, Lam L. Correlation between structure and function of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 1218-1222.
29. Rosenberg RD, Banerik A. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. En: Colman RW, Hirsch J, Marder VS, Salzman EW, editores. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice* (3.^a ed.). Filadelfia: JBL Lippincott, 1994; 837-860.
30. Danielson A, Raub E, Lindahl U. Role of ternary complexes in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem* 1986; 261: 15467-15473.
31. Briel-Edwards P, Giniberg JS, Johnston M. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 104-109.
32. Hirsch J, Warkentin T, Ranschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular weight heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998; 114: 4895-5105.
33. Pini M, Pattachini C, Quintavalla R. Subcutaneous versus intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Thromb Haemost* 1990; 64: 222-226.
34. Rosemberg IL, Evans M, Pollock AV. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or postoperative calf stimulation: a controlled clinical trial. *Br Med J* 1975; 1: 649-651.
35. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rate of venous thrombosis after general surgery. Combined results of randomized clinical trials. *Lancet* 1986; 19: 143-146.
36. Harenberg J. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16 (Supl): 12-18.
37. Jordan RE, Oosta GM, Gardner WT, Resenberg RA. The kinetics of hemostasis enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. *J Biol Chem* 1980; 255: 10081-10090.
38. Sandset PM, Abildgaard U, Larsen ML. Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor. *Thromb Res* 1988; 50: 803-813.
39. Bara L, Samama MM. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand* 1988; 543 (Supl): 65-72.
40. Hemker HC. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 (Supl 1): 28-34.
41. Carter CJ, Kelton JG, Hirsch J, Cerskus AL, Santos AV, Gent M. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparins and heparin. *Blood* 1982; 59: 1239-1245.
42. Hull RD, Brant RF, Graham FR. Pre-operative versus postoperative initiation of low molecular weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Int Med* 1999; 159: 137-141.
43. Spiro TE, Johnson GS, Christie MJ. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *Ann Intern Med* 1994; 121: 81-89.
44. Dours JA, Schved JM, Momas I, Gril JC, Azouly P, Gremi F. Meta-analysis sur les essais randomisés comparant les résultats des héparins de bas poids moléculaires à ceux des héparins fractionnés dans la prévention des thromboses veineuses profondes. *Epidémiol Santé Publique* 1989; 37: 363-369.
45. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 1992; 305: 913-920.
46. Nurmohamed M, Rosendal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes D, Vandenbroucke JP et al. Low molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-156.
47. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27: 65-74.
48. Weitz J. Drug therapy: low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
49. Kakkar VV. Presente y futuro de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular. *Biomecánica* 1999; 7: 14-20.
50. Falcon L, Garí M, Barbanj M, Almira J, Fontcuberta J. Tissue factor pathway inhibitor and anti FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, Bemiparin at therapeutic subcutaneous doses. *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9: 137-141.
51. Falcon L, Sáenz-Campos D, Antonijuan R, Martín J, Barbanj M, Fontcuberta J. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11), a three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res* 1995; 78: 77-86.
52. Falcon L, Bayes M, Frontera G, Garí M, Barbanj M, Fontcuberta J. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers, a dose-finding study within the therapeutic range. *Thromb Haemost* 1997; 77: 133-136.
53. Kakkar W. Effectiveness and safety of low molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995; 74: 364-368.
54. Brace LD, Fareed J, Tomeo J, Illsleeb S. Biochemical and pharmacological studies on the interaction of PK10169 and its subfractions with human platelets. *Haemostasis* 1986; 16: 93-105.
55. Moreno GE, Fontcuberta J, de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *EURO 1 (grupo multicéntrico RO-11)*. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 744-747.