

# Perfil de seguridad de bemparina como tromboprofilaxis en pacientes críticos<sup>II</sup>

Andrés Santillana Juárez,\* Carlos Eduardo Chávez Pérez,\* María del Rosario Muñoz Ramírez,\* Víctor Manuel Sánchez Nava\*

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad tromboembólica es una causa prevenible de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. La estrategia de tromboprofilaxis más utilizada es el uso de heparinas de bajo peso molecular; sin embargo, no se conoce cuál es superior. La bemparina presenta características farmacológicas favorables.

**Objetivo:** Evaluar el perfil de seguridad de la tromboprofilaxis con bemparina en pacientes críticos.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. Se incluyeron pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos entre diciembre de 2013 y junio de 2015 que recibieron bemparina. Se evaluó la presencia de sangrado mayor, trombocitopenia y correlaciones entre la dosis administrada y la presencia de eventos adversos.

**Resultados:** 111 pacientes críticos recibieron bemparina como tromboprofilaxis. No hubo episodios de enfermedad tromboembólica. Seis punto tres por ciento de los pacientes presentaron sangrado mayor durante su estancia. La incidencia de trombocitopenia severa fue de 1.8%, 8.6% presentó descenso en la cuenta plaquetaria sugerente de trombocitopenia inducida por heparina; no obstante, no se documentó ningún caso. Los efectos adversos no se asociaron a mayores dosis de bemparina.

**Conclusiones:** La seguridad de la tromboprofilaxis con bemparina es comparable con el resto de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes críticamente enfermos.

**Palabras clave:** Enfermedad tromboembólica, tromboprofilaxis, heparina de bajo peso molecular, paciente críticamente enfermo, efectos adversos, trombocitopenia inducida por heparina, bemparina.

## SUMMARY

**Introduction:** Venous thromboembolism is a preventable cause of death in critically ill patients. The most common thromboprophylaxis strategy is the use of low molecular weight heparins, however it is not known which is superior. Bemparin shows a favorable pharmacologic profile.

**Objective:** Evaluate the safety profile of bemparin thromboprophylaxis in the critically ill.

**Materials and methods:** This retrospective observational trail was carried out in an adult intensive care unit. Patients hospitalized between December 2013 and June 2015 receiving bemparin thromboprophylaxis were included. The presence of major bleeding, thrombocytopenia and the correlation between dose and adverse events was noted.

**Results:** 111 critically ill patients received bemparin thromboprophylaxis. No episodes of venous thromboembolism were recorded. 6.3% of patients had a major bleeding episode during their intensive care unit stay. The incidence of severe thrombocytopenia was 1.8%, while 8.6% of patients had a platelet count decrease typical of heparin induced thrombocytopenia, no cases were recorded. Adverse events were not associated with bemparin dose.

**Conclusions:** The safety of bemparin thromboprophylaxis is similar to that of other Low Molecular Weight Heparins (LMWH) in critically ill patients.

**Key words:** Venous thromboembolism, thromboprophylaxis, low molecular weight heparin, critically ill patient, adverse events, heparin induced thrombocytopenia, bemparin.

## RESUMO

**Antecedentes:** A doença tromboembólica é uma causa evitável de morte em pacientes em estado crítico. A estratégia tromboprofilática mais utilizada é o uso de heparinas de baixo peso molecular, no entanto, não é conhecido qual é superior. A bemparina apresenta características farmacológicas favoráveis.

**Objetivo:** Avaliar o perfil de segurança da tromboprofilaxia com bemparina em pacientes em estado crítico.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo observacional na unidade de terapia intensiva de adultos. Foram incluídos pacientes hospitalizados na unidade de

terapia intensiva que receberam bemparina entre dezembro de 2013 e junho 2015. Avaliou-se a presença de hemorragia grave, trombocitopenia e correlações entre doses administrada e a presença de eventos adversos.

**Resultados:** 111 pacientes em estado crítico receberam bemparina como tromboprofilaxia. Não houve episódios de tromboembolismo. 6.3% dos pacientes apresentaram sangramento maior durante a sua estadia. A incidência de trombocitopenia grave foi de 1.8%, 8.6% apresentaram uma diminuição na contagem de plaquetas sugestivos de trombocitopenia induzida pela heparina, porém não se documentou nenhum caso. Os efeitos adversos não se associaram com a doses mais elevadas de bemparina.

**Conclusão:** A segurança de tromboprofilaxia bemparina é comparável com o resto do Heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes em estado crítico.

**Palavras-chave:** Doença tromboembólica, tromboprofilaxia, heparina de baixo peso molecular, pacientes em estado crítico, efeitos adversos, trombocitopenia induzida pela heparina, bemparina.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica es una causa prevenible de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados.<sup>1</sup> A través de los años se han realizado varios ensayos clínicos para la prevención de la enfermedad tromboembólica. Entre las medidas farmacológicas de prevención estudiadas se encuentran la heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, warfarina e inhibidores específicos del factor Xa o de la trombina. Las heparinas de bajo peso molecular, principalmente la enoxaparina, han demostrado ser efectivas en la prevención de trombosis venosa y son la medida de prevención farmacológica más utilizada actualmente.<sup>2</sup> Aunque mucho más seguras que la heparina no fraccionada, provocan efectos adversos indeseados como la trombocitopenia. La bemparina, una heparina de bajo peso molecular (HBPM) considerada como de «segunda generación», presenta un perfil farmacológico favorable y pudiera ser superior a las demás HBPMs, especialmente en pacientes críticamente enfermos.<sup>3</sup>

Por lo tanto se decidió evaluar el perfil de seguridad de la tromboprofilaxis con bemparina en pacientes críticamente enfermos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional con datos constatados de manera rutinaria en el expediente clínico, por lo que se omitió el consentimiento informado. El estudio se realizó en una Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) de 14 camas en un hospital privado de la ciudad de Monterrey en Nuevo León. Al tratarse de una unidad abierta, los pacientes representan una población heterogénea que incluye pacientes quirúrgicos y médicos. Desde su ingreso a la Unidad

<sup>II</sup> Ganador del Premio Académico «Mario Shapiro».

\* Hospital San José, Especialidad de Medicina Crítica, Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León. México. Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico de Monterrey.

de Cuidados Intensivos los pacientes son manejados bajo la discreción de un médico externo, quien dicta el manejo del paciente desde el inicio, duración y tipo de tromboprofilaxis.

La muestra del estudio fue una muestra por conveniencia y se incluyeron todos los pacientes ingresados a Terapia Intensiva y a quienes se administró bempiparina sódica durante su estancia en UCIA. Se incluyeron pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos entre diciembre de 2013 y junio de 2015, independientemente de su motivo de ingreso, pronóstico o comorbilidades. Se excluyeron pacientes que no contaran con la información completa en el expediente clínico o pacientes que recibieran la bempiparina sódica a dosis de anticoagulación, ya fueran 2,500 unidades subcutáneas cada 24 horas o 3,500 unidades.

Se realizó búsqueda de pacientes mediante registros de terapéutica del Departamento de Enfermería, localizando todos los sujetos que utilizaron bempiparina sódica. Se llevó a cabo revisión de los expedientes de los casos en los que se registraron los datos demográficos de los pacientes, incluyendo la severidad al ingreso con base en SOFA y APACHE II, así como el riesgo tromboembólico conforme al puntaje de Caprini.<sup>4</sup> Se registró la presencia de sangrado mayor, de transfusiones, trombocitopenia y tromboembolia. El sangrado mayor se definió como hemorragia que ocurriera en un sitio crítico, como hemorragia intracraneal que resultara en una intervención terapéutica, causara compromiso hemodinámico, requiriera al menos dos unidades globulares o resultara en muerte.<sup>5</sup> Se buscó la necesidad de al menos un hemoderivado durante la estancia en UCIA de los pacientes, el tipo de hemoderivado, así como los descensos en la hemoglobina o hematocrito al egreso de los pacientes. La trombocitopenia se definió como una cuenta plaquetaria menor de 150,000 cels/L y la trombocitopenia severa como una cuenta plaquetaria menor de 50,000 cels/L.<sup>6</sup> Se constató si durante el curso de los pacientes en UCIA se sospechó de trombocitopenia inducida por heparina. También se buscaron descensos en la cuenta plaquetaria al egreso de los pacientes en UCIA.

Los datos se capturaron mediante el Software Excel de Microsoft Office, posteriormente se efectuó análisis estadístico con el Software SPSS de IBM. Se buscaron medidas de tendencia central y búsqueda de correlaciones entre la dosis administrada y la presencia de eventos de sangrado y/o descenso de líneas celulares hemáticas.

## RESULTADOS

De los pacientes que recibieron bempiparina sódica durante el periodo establecido se excluyeron en total nueve, siete por contar con un expediente incompleto

y dos que recibieron dosis de anticoagulación. Para un total de 111 pacientes que recibieron bempiparina como tromboprofilaxis.

De éstos, 61.9% fueron hombres y 39.8% mujeres, con promedio de edad de  $60 \pm 21$  años. En promedio los pacientes se mantuvieron  $7.53 \pm 9.5$  días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, con un mínimo de un día y un máximo de 69 días. El puntaje de APACHE II a su ingreso fue un promedio de  $16.7 \pm 8.2$  puntos, con un SOFA al ingreso promedio de  $5.5 \pm 3.2$  puntos. Cuarenta y tres punto ocho por ciento de los pacientes no presentó ninguna comorbilidad a su ingreso, mientras que el resto (56.2%) mostraron al menos una comorbilidad de base. De las comorbilidades, la más común fue diabetes mellitus que representó 15.6%, seguida de hipertensión arterial sistémica con 10.9% y pacientes oncológicos con 9.5%. Cabe mencionar que los pacientes con EPOC representaron 7.8%, sujetos con falla renal crónica 4.7% y enfermas obstétricas 4.7%. La mayoría de los pacientes, 87.3% se egresaron por mejoría, mientras que las defunciones representaron sólo 9.3% de los egresos. El resto de los pacientes se trasladaron hacia otra unidad.

El riesgo tromboembólico por puntaje de Caprini de los pacientes al ingreso se consideró como alto o muy alto en 97.5% de los casos y como moderado en 2.5%. El 60.2% de los casos recibió dosis de 2,500 unidades, mientras que el 39.8% restante recibió 3,500 unidades. Los pacientes recibieron medias compresivas TED o medias con compresión neumática intermitente de acuerdo con las recomendaciones establecidas. Ningún sujeto manifestó enfermedad tromboembólica durante su estancia en UCIA.

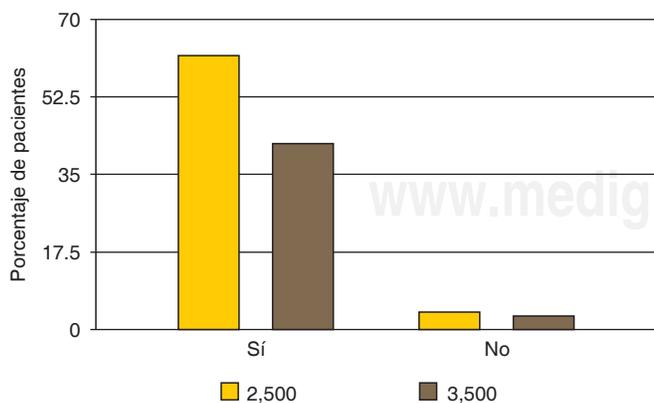
Comparando los valores de ingreso con los de egreso, 14.3% de los pacientes presentó descenso mayor de 3 g/dL de hemoglobina durante su estancia en UCIA. Sin embargo, sólo siete casos (6.3%) presentaron un episodio de sangrado activo mayor durante su estancia en la UCIA. De éstos, seis episodios de sangrado se relacionaron con la patología de base y uno se relacionó con un evento iatrogénico. De la misma manera en sólo siete pacientes se ameritó la transfusión de algún componente sanguíneo.

La incidencia de trombocitopenia al egreso de la UCIA fue de 18.18%, mientras que la incidencia de trombocitopenia severa fue sólo de 1.8%. Cuarenta y uno punto nueve por ciento de los pacientes no presentaron descenso en la cuenta plaquetaria durante su estancia en UCIA. Del resto, 28.6% mostró un descenso menor de 50,000/ $\mu$ L plaquetas, 21.0% presentaron descenso en la cuenta plaquetaria entre 50,000/ $\mu$ L y 100,000/ $\mu$ L. Ocho punto seis por ciento observó un descenso mayor de 100,000/ $\mu$ L plaquetas, de los cuales 2.9% de la cuenta plaquetaria descendió 200,000/ $\mu$ L plaquetas. En ningún paciente se sospechó de trombocitopenia inducida por heparina.

En el análisis por dosis de bemiparina administrada no se observó correlación entre la dosis de bemiparina sódica de 3,500 unidades en comparación con 2,500 unidades y el descenso de hemoglobina, el descenso en la cuenta plaquetaria o a los episodios de sangrado mayor (Figura 1).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En la enfermedad tromboembólica la profilaxis es más efectiva en prevenir la morbilidad, mortalidad y su costo-efectividad es mayor que el tratamiento de la enfermedad establecida, incluso si se consideran las complicaciones de la tromboprofilaxis.<sup>2</sup> Por el momento sólo existe un ensayo clínico que compare directamente una HBPM contra la heparina no fraccionada (HNF) en pacientes críticamente enfermos.<sup>5</sup> En este estudio no se encontró diferencia entre ambos fármacos en cuanto a la incidencia de trombosis venosa profunda, aunque sí se observó diferencia significativa a favor de la embolia pulmonar en el grupo de la HBPM. De igual manera, un metaanálisis también demostró que tanto la HBPM como la HNF son igual de efectivas en reducir el riesgo de enfermedad tromboembólica con disminución en la incidencia de tromboembolia pulmonar en los pacientes que reciben HBPM, sin ninguna diferencia en los efectos adversos.<sup>7</sup> La bemiparina representa una HBPM de «segunda generación» debido a su peso molecular y composición corta de cadenas de polisacáridos.<sup>3</sup> Tiene un peso molecular promedio de 3,600D por lo que es la HBPM con menor peso molecular en el mercado<sup>8</sup> y una relación de actividad anti-Xa/IIa de 8:1. Se han realizado varios ensayos clínicos comparando la efectividad de la bemiparina como tromboprofilaxis en pacientes ortopédicos y quirúrgicos, encontrándola igual de efectiva que el estándar para prevenir eventos trombóticos.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Frecuencia de sangrado en relación con la dosis de bemiparina administrada. El sangrado se presentó en cuatro pacientes con dosis de 2,500 unidades y en tres pacientes con dosis de 3,500 unidades ( $p = 0.301$ ).

Por estas razones decidimos evaluar la seguridad de la bemiparina en los pacientes críticamente enfermos, considerando que dicho grupo de riesgo sería una de las poblaciones que más se beneficiarían del perfil farmacológico específico de la bemiparina. Debido a la disponibilidad de la bemiparina en nuestro medio, ésta se ha empleado desde hace varios años como tromboprofilaxis en la Unidad de Cuidados Intensivos y decidimos evaluar de manera retrospectiva su seguridad. Nuestra población es una muestra representativa de una población encontrada en el día a día de la práctica clínica real, con una variedad de diagnósticos, comorbilidades y con una severidad de la enfermedad aguda de moderada a grave.

Es importante mencionar que en ningún paciente se detectó enfermedad tromboembólica, mientras que ésta sí se encontró en la Unidad de Cuidados Intensivos. Probablemente porque la incidencia de eventos tromboembólicos clínicamente relevantes como tal es baja y la razón por la cual en ensayos clínicos se realiza con frecuencia tamizaje de las extremidades inferiores de manera seriada por venografía o US Doppler para evaluar eficacia, práctica poco útil y sin evidencia de utilidad en la práctica clínica.<sup>9</sup>

Con relación a eventos adversos, se observa una relación similar de sangrado mayor que la reportada previamente. Los investigadores del estudio PROTECT,<sup>5</sup> el único ensayo clínico que compara una HBPM contra HNF con tromboprofilaxis en pacientes críticos, reportaron una incidencia de sangrado con dalteparina de 5.5%, similar a los hallazgos de nuestro estudio. Recordando que en este estudio se excluyeron pacientes politraumatizados, ortopédicos y de neurocirugía, poblaciones que nosotros incluimos y en efecto representaron la mayoría de los episodios de sangrado mayor. Por otra parte Navarro y colaboradores hallaron una incidencia de sangrado mayor de 1.4% durante el uso de bemiparina en 381 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla; sin embargo, ésta no era una población de pacientes críticamente enfermos.<sup>10</sup>

La trombocitopenia inducida por el uso de heparinas es otro efecto adverso asociado a la tromboprofilaxis. Aunque el riesgo de esta entidad es de 5 a 10 veces mayor con la HNF en comparación con las HBPM,<sup>11</sup> en la población de pacientes críticos que reciben tromboprofilaxis se reportan incidencias similares entre ambas.<sup>7</sup> La trombocitopenia inducida por heparina es una entidad clínica que se define como una disminución de la cuenta de plaquetas causada por una respuesta inmunológica, ocurre entre el quinto y décimo día de uso de HNF o HBPM. El descenso típico es mayor de 150,000 cels/ $\mu$ L o > 50%, el cual es causado por la generación de IgG dirigidos a la unión de la molécula de heparina con el factor plaquetario 4, lo que paradójicamente provoca un estado protrombótico. Es una entidad

difícil de diagnosticar y pocos casos se confirman, por lo que su incidencia real es desconocida.<sup>12</sup> En sujetos críticamente enfermos, ésta representa un reto diagnóstico incluso mayor, pues es una población con múltiples factores de riesgo de desarrollar trombocitopenia por otras causas.<sup>6,13</sup>

En nuestro estudio encontramos una incidencia de trombocitopenia con cuentas plaquetarias menores de 150,000/ $\mu$ L de 18.18% y de trombocitopenia menores de 50,000/ $\mu$ L de 1.8%. Es una incidencia menor de trombocitopenia en comparación con la reportada en enfermos críticos entre 22.6% y 6.9%, respectivamente.<sup>6</sup> En relación con el descenso observado en las cuentas plaquetarias, sólo 8.6% de nuestros pacientes mostraba criterios para considerar que dicho descenso fuera causado por heparina.<sup>12</sup> Sin embargo, en ningún caso se documentó como tal la entidad clínica, lo cual va de acuerdo con lo reportado en la literatura, ya que en pacientes críticos que reciben trombo profilaxis se reporta una incidencia de trombocitopenia inducida por heparina confirmada de 0.6% a 1.2%.<sup>4,7</sup>

Las limitaciones relacionadas con los estudios retrospectivos evidentemente afectan nuestro estudio. Es probable que los resultados se vean influenciados, pues la trombo profilaxis no se inicia en pacientes con riesgo muy alto de sangrado, con trombocitopenia importante al ingreso, menor grado de severidad de la enfermedad, etcétera. Otro punto a considerar es que el inicio, la dosis y el agente farmacológico de la trombo profilaxis están bajo discreción del médico tratante y no se encuentran estandarizados a nivel institucional.

Con base en nuestros hallazgos podemos concluir que la bemparina es igual de segura que el resto de las HBPM cuando se utiliza como trombo profilaxis en la población de pacientes críticamente enfermos. La incidencia observada de sangrado mayor y trombocitopenia inducida por heparina es similar a la reportada previamente. La presencia de efectos adversos tampoco se relaciona con mayores dosis de bemparina.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, Moore FA, Fink MP (eds.). Textbook of critical care. 6ta ed. Saunders-Elsevier. 2011.
2. Huang W, Anderson FA, Rushton-Smith SK, Cohen AT. Impact of thromboprophylaxis across the US acute care setting. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121429.
3. Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, Corrales NE, Al-Momen AK, Silva A, et al. Bemparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol*. 2014;62(1):32-37.
4. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
5. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305-1314.
6. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, Rabbat CG, Geerts WH, Warkentin TE. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care*. 2005;20(4):348-353.
7. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2088-2098.
8. Chapman TM, Goa KL. Bemparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs*. 2003;63(21):2357-2377.
9. Marik PE (ed.). *Evidence-based critical care*. 3ra ed. Springer International Publishing. 2015.
10. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jiménez J, Planès A; Bemparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bemparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):425-432.
11. Krzych ŁJ, Nowacka E, Knapik P. Heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(1):63-76.
12. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373(3):252-256.
13. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(4):753-756.

#### Correspondencia:

Andrés Santillana Juárez  
 Morones Prieto Núm. 3000 pte.  
 Col. Los Doctores, 64710, Monterrey,  
 Nuevo León, México.  
 Tel: (81)83475828  
 E-mail: santillana.egmail.com