

**INVESTIGACIÓN ORIGINAL**

Vol. 37. No. 4 Octubre-Diciembre 2014

pp 266-270

## Bemiparina en obstetricia crítica

Dr. Carlos Briones-Vega,\* Dr. José Antonio Viruez-Soto,\*\* Dra. Carla María Vallejo-Narváez,\*\*  
 Dra. Nabile Montserrat Nieto-Anaya,\*\* Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño,\*\*\*  
 Acad. Dr. Manuel Antonio Díaz-de León-Ponce\*\*\*\*

\* Médico Gineco-Obstetra Materno Fetal, Jefe del Servicio de Medicina Materno-fetal. Instituto de Genética e Infertilidad.

\*\* Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

\*\*\* Académico de Número de la Academia Mexicana de Medicina. Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Profesor titular de la especialidad de Medicina Crítica en Obstetricia EAM y UNAM.

\*\*\*\* Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Titular de la Academia Mexicana de Medicina. Ex-Jefe de las Divisiones de Medicina y Medicina Aguda del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Expresidente de los Colegios Mexicanos de Neurología y Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. José Antonio Viruez Soto,  
 Calle Dr. Lucio Núm. 240 Interior 6,  
 Col. Doctores,  
 Del. Cuauhtémoc, México, D.F.,  
 Tel: 5566289773,  
 E-mail: antonioviruez@hotmail.com

Recibido para publicación: 22-10-14.  
 Aceptado para publicación: 07-11-14.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medigraphic.com/rma>

### RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad tromboembólica persiste como una de las principales causas de mortalidad materna, incluso en países desarrollados. La bemiparina es una heparina de bajo peso molecular de segunda generación, con el peso molecular más bajo, la vida media más larga y el índice de actividad anti-FXa/anti-FIIa más alto (8:1). El objetivo es describir la experiencia en tromboprofilaxis con bemiparina en pacientes ingresadas en la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia (UCIGO) del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» en el período del 2 de mayo al 2 de junio de 2014. **Métodos:** Todas las pacientes ingresadas a la UCIGO durante el período de estudio ( $n = 25$ ), recibieron bemiparina 3,500 UI por día, así como utilizaron medias TED de compresión elástica no alterna durante su internación. **Resultados:** La evaluación de escalas de Wells para trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar así como Ginebra revisado, tanto al ingreso a la UCIGO como a su egreso descartaron la presencia de enfermedad tromboembólica, no hubo fallecimientos, ni se reportaron eventos adversos asociados a la administración de bemiparina. **Conclusiones:** El perfil farmacológico de la bemiparina, permite su consideración como fármaco de primera línea en la anticoagulación profiláctica de pacientes obstétricas en estado crítico.

**Palabras clave:** Bemiparina, embarazo, enfermedad tromboembólica.

### SUMMARY

**Background:** Thromboembolism persists as a main cause of maternal mortality, even in developed countries. Bemiparin is a second generation low molecular weight heparin, with the lowest molecular weight, longest half life and highest activity anti-FXa/anti-FIIa ratio (8:1). The objective is describe the experience in thromboprophylaxis with bemiparin in the Critical Care Obstetrics Unit in Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» during period may 2-june 2 of 2014. **Methods:** All the patients ( $n = 25$ ) received 3,500 UI of bemiparin per day, as non alternant-TED stockings. **Results:** The Wells and Geneva scores, at the admission as outcome dismiss thromboembolism, there were no deaths, nor adverse events associated to the administration of bemiparin. **Conclusions:** The pharmacological profile of bemiparin, suggests it as the first line drug in thromboprophylaxis in Critical Care Obstetrics patients.

**Key words:** Bemiparin, pregnancy, thromboembolic disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE) persiste como una de las principales causas de mortalidad materna, incluso en países desarrollados<sup>(1)</sup>. En cualquiera de sus dos componentes, ya sea trombosis venosa profunda (TVP) y/o tromboembolia pulmonar (TEP) es responsable aproximadamente del 20% de muertes maternas. Los estudios epidemiológicos estiman una frecuencia anual de ETE en la población general entre 0.16-1%. Existe un incremento del riesgo tromboembólico durante el embarazo y puerperio, estimando el riesgo de enfermedad tromboembólica en 10-25 veces mayor. El puerperio es el período con mayor riesgo de ETE, se ha reportado que el 43-60% los episodios de ETE relacionados al embarazo toman lugar en este período<sup>(2)</sup>. Los factores de riesgo asociados al embarazo, parto y puerperio se mencionan en el cuadro I.

**Cuadro I.** Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica con relación al embarazo, parto y puerperio.

Período	Factores de riesgo
<b>Embarazo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad materna           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/1,600 en &lt; 35 años</li> <li>- 1/800 en &gt; 35 años</li> </ul> </li> <li>• Infección</li> <li>• Obesidad: Índice de masa corporal &gt; 30</li> <li>• Preeclampsia</li> <li>• Hipertensión arterial sistémica</li> <li>• Paridad ≥ 3</li> <li>• Inmovilidad prolongada</li> <li>• Enfermedad tromboembólica previa</li> <li>• Trombofilia congénita o adquirida</li> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Gestación múltiple</li> <li>• Raza negra</li> <li>• Anemia</li> </ul>
<b>Parto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de parto: el riesgo aumenta 3-6 veces para la cesárea a comparación del parto vaginal y es aún mayor en parto instrumentado y cesárea de emergencia</li> <li>• Parto prolongado &gt; 12 horas</li> <li>• Cirugía abdominal mayor</li> <li>• Excesiva pérdida sanguínea (&gt; 1 litro) y/o necesidad de transfusiones sanguíneas</li> </ul>
<b>Puerperio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación</li> <li>• Anemia</li> <li>• Inmovilidad prolongada</li> <li>• Infección</li> </ul>

Los factores que contribuyen más a la incidencia de eventos tromboembólicos, en relación con su alta prevalencia, son edad > 35 años, obesidad y cesárea.

Las cumarinas cruzan la placenta y su utilización durante el embarazo se asocia a riesgos fetales y maternos, relacionados particularmente a teratogénesis y hemorragia. Las ventajas de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) sobre la heparina no fraccionada (HNF) incluyen un mejor índice de actividad anti-Xa (antitrombótica)/anti-IIa (anticoagulante), lo cual resulta en un menor riesgo de sangrado, farmacocinética estable y predecible con una mejor biodisponibilidad y vida media, permitiendo una dosis constante sin la necesidad teórica de monitorización así como menor fijación al factor 4 plaquetario reduciendo sustancialmente el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. Además una gran preocupación con el amplio empleo de la HNF durante el embarazo es la presentación de una fractura osteoporótica sintomática inducida por heparina que se presenta hasta en el 2% de los casos, las HBPM se asocian con un riesgo mucho menor de presentación de esta devastadora complicación<sup>(3,4)</sup>.

La bemiparina es una heparina de bajo peso molecular de segunda generación, distribuida en forma de solución salina, obtenida por despolimerización de la heparina no fraccionada derivada de la mucosa intestinal del cerdo con un método de betaeliminación en medio no acuoso. Entre sus características particulares destacan tener el peso molecular más bajo de 3,600 Da (se considera HBPM de segunda generación a todo producto con peso molecular menor de 4,000 Daltons), la vida media más larga (5.3 h), y el índice de actividad anti-FXa/anti-FIIa más alto (8:1) de las heparinas de bajo peso molecular<sup>(1,4)</sup>.

Las HBPM comparten con la HNF la necesidad de formar un complejo con la antitrombina para ejercer su acción de inhibición sobre la trombina (IIa) y sobre el factor Xa. Para inactivar la trombina es necesaria una longitud de cadena de al menos 18 sacáridos, lo que representa un peso molecular aproximado de 4,800 Daltons, conociéndose esta inactivación como acción anticoagulante. Por el contrario, para la inactivación del factor Xa basta con un menor número de sacáridos y por tanto un menor peso molecular, es la acción antitrombótica. Estas propiedades ayudan a comprender que las HBPM tienen mayor capacidad para inactivar el factor Xa que para la inactivación de la trombina (IIa), debido a la menor longitud de sus cadenas. De aquí la importancia de los porcentajes de diferente peso molecular presentes en las HBPM recordando que los fragmentos más pequeños tienen una mayor acción anti-Xa y en consecuencia un mejor efecto antitrombótico con un menor riesgo hemorrágico, riesgo que va más ligado a las cadenas de mayor longitud de fragmentos. Además cuando se administra heparina *in vivo*, se libera una sustancia con capacidad anticoagulante que no se neutraliza en su totalidad con el sulfato de protamina. Se ha demostrado que esta actividad residual está ligada a la liberación de un inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación que se conoce como inhibidor del factor tisular (TFPI), que es desplazado por la heparina del endotelio, donde se sintetiza y almacena, hasta el plasma, donde aumenta su con-

centración. La bemiparina produce un importante aumento del TFPI plasmático, lo que aumenta su efecto anti-Xa y contribuye a un adecuado efecto antitrombótico<sup>(5)</sup>.

De hecho ya se demostró *in vitro*, que para iguales actividades anti-Xa, la bemiparina tiene menor actividad anti-IIa que la enoxaparina<sup>(6)</sup>.

En casos particulares de embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido la administración de bemiparina incluso desde el primer trimestre ha demostrado ser superior en comparación a la administración de aspirina<sup>(7,8)</sup>, en relación al número de productos vivos, sugiriendo que además las HBPM bloquean la activación del complemento mediada por anticuerpos anti-fosfolípidos dirigidos hacia el tejido decidual, inmunomodulan la generación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, inmunomodulan la implantación y la invasión trofoblástica regulando la expresión de la E-selectina decidual así como reducen la habilidad de los anticuerpos antifosfolípidos para reconocer a los fosfolípidos involucrados<sup>(9,10)</sup>.

Por otro lado, existen también reportes exitosos en la administración de bemiparina en casos relacionados a pérdidas fetales por desórdenes genéticos como polimorfismos del gen C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), así como polimorfismos 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (IAP-1). Así también se le atribuyen efectos antiangiogénicos, actualmente en estudio<sup>(11,12)</sup>.

La duración de la tromboprofilaxis ha sido discutida y es un factor importante, dado el alto riesgo de enfermedad tromboembólica durante el embarazo y puerperio, especialmente

durante la primera semana postparto y la tendencia que existe a un egreso hospitalario temprano.

El objetivo es describir la experiencia con tromboprofilaxis con bemiparina en pacientes ingresadas en la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia (UCIGO) del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» en el período del 2 de mayo al 2 de junio de 2014.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Todas las pacientes ingresadas a la UCIGO durante el período de estudio recibieron bemiparina 3,500 UI por día, así como utilizaron medias TED de compresión elástica no alterna durante su internación. Cabe recalcar que ninguna de las pacientes presentaba alguna indicación de anticoagulación plena o alergia a heparina. El trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Institucional.

Los diagnósticos y las características de las pacientes incluidas en esta serie de casos, se muestran en los cuadros II y III, respectivamente.

La bemiparina fue administrada según el caso y diagnóstico en particular, desde el ingreso a UCIGO, suspendiéndose 24 horas antes de la interrupción del embarazo y reiniciándose a las 6 horas después de parto vaginal o a las 8 horas después de cesárea.

## RESULTADOS

Los resultados de la evaluación de escalas de Wells para trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar así como Ginebra revisado, tanto al ingreso a la UCIGO como a su egreso, se expresan en el cuadro IV.

No hubo fallecimientos, ni se reportaron eventos adversos asociados a la administración de bemiparina (sangrado o trombocitopenia).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Resulta interesante evidenciar que prácticamente no existieron cambios en las evaluaciones realizadas al ingreso, así como

**Cuadro II.** Diagnósticos de las pacientes.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Preeclampsia severa	15	60
Hemorragia obstétrica	4	16
Shock séptico	2	8
Tormenta tiroidea	2	8
Lupus eritematoso sistémico	2	8
Total	25	100

**Cuadro III.** Características de las pacientes.

Característica	Media	Límites inferior y superior	Rango estadístico	Desviación estándar
Edad	29 años	17-52 años	35 años	9 años
Paridad	2 gestas	1-4 gestas	3 gestas	0.76 gestas
Edad gestacional	31,5 semanas	18-37 semanas	19 semanas	12.02 semanas
Días de estancia UCIGO	67 horas	29-204 horas	175 horas	38 horas
Tiempo de inmovilidad	36 horas	26-132 horas	106 horas	18 horas
Hemoglobina	12.28 g%	7.6-14.5 g%	6.9 g%	0.7 g%

UCIGO: Unidad de Cuidados Intensivos de Ginecología y Obstetricia.

**Cuadro IV.** Evaluación de enfermedad tromboembólica.

Escala	Media	t Student
Wells TVP (ingreso)	0.8	
Wells TVP (egreso)	0.8	p = 1
Wells TEP (ingreso)	0.18	
Wells TEP (egreso)	0.18	p = 1
Ginebra revisado (ingreso)	0.36	
Ginebra revisado (egreso)	0.24	p = 0.33

al momento del egreso de la UCIGO mediante las escalas de Wells y Ginebra, lo cual demuestra la ausencia de la enfermedad tromboembólica en las pacientes durante el tratamiento con bemiparina.

Cabe resaltar que cierto porcentaje de pacientes obstétricas de alto riesgo presentan anticuerpos antifosfolípidos, las cuales son moléculas dirigidas en contra de antígenos fosforilados (cardiolipina) que pueden ser de las clases IgG, IgM y/o IgA (isotipos), en obstetricia se conoce hace muchos años la asociación entre anticuerpos anticardiolipina con aborto, óbito, sufrimiento fetal, preeclampsia/eclampsia y síndrome postparto (infiltrados pulmonares, derrame pleural, fiebre sin evidencia de sepsis, trombosis pulmonar, alteraciones electrocardiográficas y en algunos casos cardiomiopatía), es posible que estos anticuerpos interfieran con la síntesis de vasodilatadores como la prostaciclina, lo cual puede favorecer trombosis materna e infarto placentario y originar consecuentemente insuficiencia placentaria y con pérdida del embarazo<sup>(12,13)</sup>.

Por otro lado las selectinas son moléculas de adhesión que regulan la interacción de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales, estas moléculas se encuentran involucradas en procesos de migración leucocitaria, tráfico de moléculas e inflamación, además los leucocitos circulantes se unen a las selectinas expresadas por el endotelio activado y de este modo tiene lugar la migración leucocitaria. En las pacientes con preeclampsia aunque no se conoce la etiología existen evidencias de que las plaquetas desempeñan un papel prepon-

derante en la patogénesis de esta enfermedad, en la cual se ha demostrado que la aterosis aguda de las arterias espirales y la disfunción endotelial, tienen niveles elevados de factor de Von Willebrand y tromboxano A2, con disminución en la síntesis de prostaciclina e inhibidores del activador de plasminógeno, lo que incrementa la agregabilidad plaquetaria y probablemente contribuyen al desarrollo de microangiopatía trombótica, incremento en la permeabilidad y ocupación del espacio subendotelial, en estas pacientes las concentraciones elevadas de homocisteína inciden al incrementar el estrés oxidativo mediante la formación de superóxidos, es por esto que se recomienda la suplementación de ácido fólico para disminuir el riesgo cardiovascular<sup>(14-16)</sup>.

Además, las medidas de tromboprofilaxis que reciben las pacientes en nuestra unidad también incluyen:

- Ambulación temprana desde 2 horas luego del parto vaginal y 6-8 horas luego de la cesárea.
- Manejo adecuado de líquidos parenterales evitando la deshidratación.

Esta política, asociada a la administración de bemiparina en dosis profiláctica de 3,500 UI por día puede explicar el por qué no se presentó ningún caso de enfermedad tromboembólica en la presente serie de casos.

La paciente obstétrica tiene un riesgo elevado de presentar fenómenos tromboembólicos y más aún cuando su estado es crítico por las alteraciones propias de las patologías que ponen en riesgo su vida. El perfil farmacológico de la bemiparina con base en una mejor relación antitrombótica/anticoagulante, la cual predispone menos a la paciente a fenómenos hemorrágicos, mejor actividad sobre pacientes con síndrome antifosfolípido, pacientes con polimorfismos del gen C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa MTHFR y polimorfismos del gen del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, así como vida media más larga permite su consideración como fármaco de primera línea en la anticoagulación profiláctica de las pacientes obstétricas en estado crítico.

## REFERENCIAS

1. Cruz M, Fernández-Alonso AM, Rodríguez I, Garrigosa L, Caño A, Carretero P, et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bemiparin. *Obst Gynecol Int.* [revista en Internet]. 2011 [citado 18 noviembre 2014]; Article ID 548327; [alrededor de 6 páginas]. doi:10.1155/2011/548327 Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/221744703\\_Postcesarean\\_thromboprophylaxis\\_with\\_two\\_different\\_regimens\\_of\\_bemiparin](http://www.researchgate.net/publication/221744703_Postcesarean_thromboprophylaxis_with_two_different_regimens_of_bemiparin)
2. Bansal T, Jaiswal R, Hooda S. Anaesthetic considerations in a patient with deep vein thrombosis on warfarin for emergency surgery: a case report. *The Indian Anaesthetists' Forum.* 2013;14:1-5.
3. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106:401-407.
4. Fontcuberta-Boj J. Nuevas fronteras para bemiparina. *Drugs.* 2010;70:43-47.
5. Fernández-Pavón A. Farmacología de bemiparina. *Emergencias.* 2004;15:2-4.
6. Duboscq C, Ceresetto J, Stummelin G, Shanley C, Rabinovich O, Palmer S, Bullorsky EO. 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.
7. Alalaf A. Bemiparin *versus* low dose aspirin for management of recurrent pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:641-647.
8. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus.* 2013;22:6-17.

9. Xiao J, Xiong J, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med.* 2013;5:287-291.
10. Laddad MM, Kshirsagar NS, Patil SP, Shinde G, Nimbalkar P. Low dose aspirin in combination with low-molecular-weight heparin is better than low dose aspirin alone in the treatment of pregnant women with recurrent miscarriages. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 2014;3:5753-5760.
11. Guven D, Bakay K, Kocak I, Ozdemir A. Effectiveness of bemiparin sodium for preventing pregnancy loss in patients with MTHFR C677T mutation and habitual abortus. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014;4:930-934.
12. Dogan OT, Polat ZA, Karahan O, Epozturk K, Altun A, Akkurt I, et al. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium, nadroparin calcium and tinzaparin sodium. *Thromb Res.* 2011;128:29-32.
13. Briones GJC, Díaz de León PM, Irigoyen CL, Martínez BL, Briones VCG, Urrutia TF. Anticuerpos anticardiolipina en preeclampsia eclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 1997;11:194-196.
14. Briones GJC, Díaz de León PM, Barrios PE, Salazar EJD. Anticuerpo antifosfolípido IgM en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj.* 2003;71:449-454.
15. Salazar EJD, Reyes MRI, González AR, Briones GJC. P-Selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj.* 2004;72:121-124.
16. Briones VCG, Meneses CJ, Moreno SA, Torres PJ, Mujica HM, Díaz de León PM, et al. Factor de Von Willebrand (FVW) y agregación plaquetaria en preeclampsia severa. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2006;20:164-167.
17. Briones VCG, García CR, Briones GJC. Homocisteína y mutación C677T y A1298C del gen de la 5-Metiltetrahidrofolato reductasa en embarazadas con preeclampsia-eclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2007;21:179-184.