

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa con enoxaparina en el paciente quirúrgico

Méndez-Mora, J. L.*; Capitán-Morales, L. C.**; Balongo-García, R.*; Nogales-Muñoz, A. L.*; Ortega-Beviá, J. M.^a***; Ortega-Calvo, M.****; Pacheco-García, J. M.* y Cantillana-Martínez, J.*****

Resumen

Actualmente las heparinas de bajo peso molecular constituyen el fármaco de elección en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente quirúrgico, debido a características como su adecuada vida media y biodisponibilidad, administración en monodosis diaria por vía subcutánea, gran eficacia antitrombótica y sin necesidad de control de laboratorio. Este trabajo pretende detectar la incidencia de fracasos en la profilaxis con Enoxaparina de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, así como la frecuencia de otras complicaciones postquirúrgicas como hemorragia, trombocitopenia y otras reacciones adversas farmacológicas.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica venosa. Heparinas de bajo peso molecular. Enoxaparina. Profilaxis quirúrgica.

Introducción

Hoy día se conoce que el tromboembolismo venoso es una complicación frecuente en el período postoperatorio. La incidencia de enfermedad tromboembólica asociada a cirugía oscila entre un máximo del 75% para la cirugía de la rodilla y un mínimo del 10% para la resección transuretral de la próstata y la hernia inguinal, mientras que la incidencia del embolismo pulmonar fatal varía entre un 0,8% para la cirugía abdominal y un 5,9% en la cirugía de cadera por fractura. A ello habría que añadir el posible papel que pueden desempeñar en el agravamiento del problema diversos factores de riesgo que han sido identificados en distintos estudios epidemiológicos, tales como embarazo y período postparto, infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo, enfermedades neurológicas asociadas con inmovilidad y parálisis, neoplasias, edad, sexo, obesidad, presencia de venas varicosas, antecedentes de tromboembolismo y toma de anovulatorios (1, 2).

* MEDICO RESIDENTE. COLABORADOR DOCENTE.

** MEDICO ADJUNTO. PROFESOR ASOCIADO.

*** JEFE DE SECCION. PROFESOR TITULAR.

**** PROFESOR ASOCIADO. (1)

***** JEFE DEL SERVICIO. PROFESOR TITULAR.

SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA,
HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN MACARENA",
SEVILLA. DEPARTAMENTO DE CIRURGIA,
UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

(1) DEPARTAMENTO DE MEDICINA,
UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

La profilaxis ideal sería aquella capaz de cumplir los siguientes requisitos: eficacia, ausencia de complicaciones, bajo coste económico, requerimiento de escasa monitorización, facilidad de utilización, buena aceptación por parte de los enfermos y del personal sanitario, aplicable a todo tipo de pacientes y capaz de cubrir todo el período de riesgo que, en los pacientes quirúrgicos, va desde el momento de la intervención hasta el séptimo-décimo día del postoperatorio (3, 4).

Actualmente existen datos suficientes para afirmar que son los diversos preparados de heparina de bajo peso molecular (HBPM) los que poseen una mejor relación beneficio/riesgo, tanto en cirugía general como ortopédica, por lo que el tratamiento profiláctico con los mismos constituiría la pauta de elección en la prevención del tromboembolismo venoso en cirugía. Los diversos estudios realizados reflejan que la HBPM es al menos tan eficaz como las heparinas no fraccionadas en el tratamiento del tromboembolismo venoso, sin que aumenten las complicaciones hemorrágicas ni el riesgo de retrombosis (3).

La Enoxaparina es una heparina despolimerizada de bajo peso molecular (promedio 4.500 daltons) que, en comparación con la heparina estándar posee un claro aumento de la relación entre la actividad anti-Xa y anti-IIa. En diversos estudios ha mostrado una prolongada eficacia antitrombótica, careciendo con dosis usuales, de modificaciones significativas de los tests globales de coagulación. Posee también propiedades trombolíticas. No modifica la fijación del fibrinógeno a las plaquetas, y posee una menor influencia que la heparina estándar sobre la agregación plaquetaria. Se administra por vía subcutánea preferentemente en la cintura abdominal anterolateral y posterolateral, alternativamente en las regiones derecha e izquierda. En referencia a los efectos secundarios de la enoxaparina, pueden aparecer manifestaciones hemorrágicas, en general limitadas, que ocurren principalmente

en presencia de factores de riesgo concomitantes (diátesis hemorrágicas, interacciones medicamentosas); también es posible la aparición de equimosis en los puntos de inyección. Se han comunicado algunos casos de trombocitopenia, generalmente moderada (5).

Este trabajo pretende detectar la incidencia de fracasos en la profilaxis con Enoxaparina de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, así como la frecuencia de otras complicaciones postquirúrgicas como hemorragia, trombocitopenia y otras reacciones adversas farmacológicas.

Material y método

Hemos estudiado una muestra de 34 pacientes, constituida por 16 varones (47%) y 18 mujeres (53%), de edades comprendidas entre 38 y 84 años ($\bar{X} = 66,3 \pm 8,09$ años), sometidos a procedimientos de cirugía mayor, fundamentalmente de tipo abdominal, bien en forma programada o de carácter urgente.

Al ingreso en el estudio, todos los pacientes fueron evaluados en relación con los factores de enfermedad tromboembólica venosa, por medio de anamnesis y examen físico, asignando una puntuación de 1 a 6 a cada factor de riesgo según su grado de importancia, tipificado en un protocolo preestablecido (tabla I). Todos los pacientes del estudio fueron tratados con Enoxaparina, administrada por vía subcutánea, en forma de monodosis de 20 mg/día para un riesgo entre 0 y 9, y 40 mg/día si el riesgo era superior a 9.

En general la zona de inyección fue la pared anterolateral del abdomen. Dicha profilaxis se comenzó 12 horas antes de la intervención quirúrgica. En presencia de embolia pulmonar o de trombosis venosa profunda, la profilaxis fue interrumpida y se comenzó la terapia adecuada a la complicación tromboembólica. Se realizó exploración diaria buscando la presencia de síntomas clínicos de trombosis venosa profunda y de embolismo pulmonar. Cuan-

TABLA I

Protocolo de factores de riesgo

<i>Factores de riesgo generales</i>			
<i>Factor de riesgo</i>	<i>Puntos</i>	<i>Factor de riesgo</i>	<i>Puntos</i>
Edad de 40-60 años	1	Edad > 60 años	3
Hipertensión arterial	1	Diabetes Mellitus	1
Obesidad	2	Antecedentes Tromboemb.	4
Varices	2	Cardiopatías	2
Encamamiento	2	Inmovilización > 10 días	2
Neoplasias	2	Carcinoma metastásico	6
Cáncer de páncreas	4	Puerperio	3
EPOC	1	Infarto agudo de miocardio	3
Insuf. card. izq.	3	Anovulatorios o embarazo	1
Shock	4	Hiperlipidemia	1
AVC no hemorrágico	3	Trombocitosis	2
Fracturas de MMII	4	Grandes quemados	6
<i>Localización de la intervención</i>		<i>Puntos</i>	
Tórax, pelvis, abdomen	2	Cadera, fémur	4
R.T.U. próstata	2	R. transversal próstata	1
Cardíaca o vascular	3	Otras localizaciones	1
<i>Factores operatorios</i>		<i>Puntos</i>	
Duración > 3 h con anestesia general	2	Intervenciones repetidas	2
Intervención séptica	2	Anestesia epidural	2

TABLA II

Antecedentes gastrointestinales

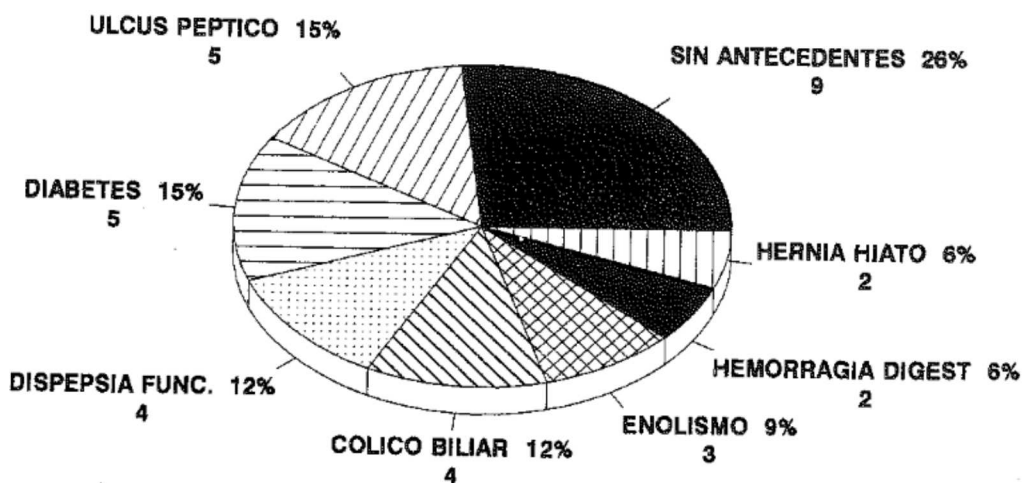


TABLA III

Motivo de ingreso

Patología	N	%
Colelitiasis	12	35
Cáncer de colon	6	18
Coledocolitiasis	2	6
Hernia inguino-crural	2	6
Tumor adrenal	2	6
Cáncer gástrico	2	6
Obstrucción intestinal	2	6
Cáncer de esófago	1	3
Cáncer de recto	1	3
Cáncer de tiroides	1	3
Perforación víscera hueca	1	3
Cáncer de páncreas	1	3
Gangrena miembro inferior	1	3

TABLA V

Intervenciones quirúrgicas

Intervención	N = 34	%
Colecistectomía	13	38%
Hemicolectomía	6	18%
Derivación biliar	3	9%
Gastrectomía	2	6%
Herniorrafia inguinal	2	6%
Suprarrenalectomía	2	6%
Abdominoperineal	1	3%
Esofagectomía	1	3%
Laparo. expl.	1	3%
Hartman	1	3%
Vagotomía + piloroplastia	1	3%
Amputación supracondilea M.I.	1	3%

TABLA IV

Localización intervención

Localización	N = 34	%
Vías biliares	16	47,1%
Colorrectal	9	26,5%
Estómago	3	8,8%
Región inguinocrural	2	5,9%
Suprarrenal	2	5,9%
Esófago	1	2,9%
Miembro inferior	1	2,9%

do se detectaron signos pronósticos, su presencia fue confirmada con gammagrafía pulmonar, EKG, Rx de tórax y gasometría arterial. Fue evaluada diariamente la presencia de hemorragia y su localización, así como la aparición de equimosis en el punto de inyección. En cuanto a las reacciones adversas, se registraron el tipo de síntomas, fecha de aparición, severidad y posible relación con el fármaco. Las pruebas de laboratorio se determinaron en el preoperatorio y a los 10 días después

TABLA VI

Tipo efectos adversos

EQUIMOSIS+HEMORRAGIA 7

47%

N=15

HEMORRAGIA 1
7%

EQUIMOSIS 5
33%

TEP 2
13%

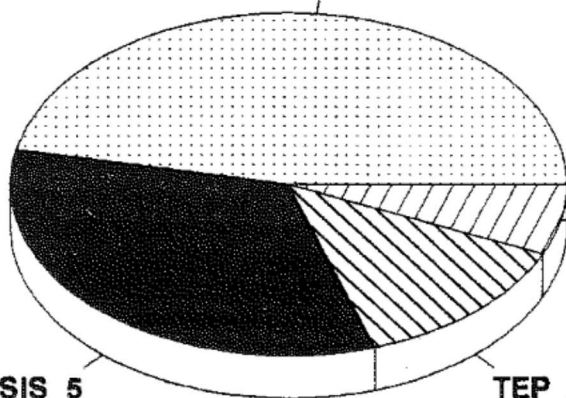


TABLA VII

Eritrocitos

X_1 (3,1-5,8 HEM/mm³) X_2 (3,3-5,7 HEM/mm³)
 $X_1=4,2$; $SD=0,58$ $X_2=4,2$; $SD=0,52$

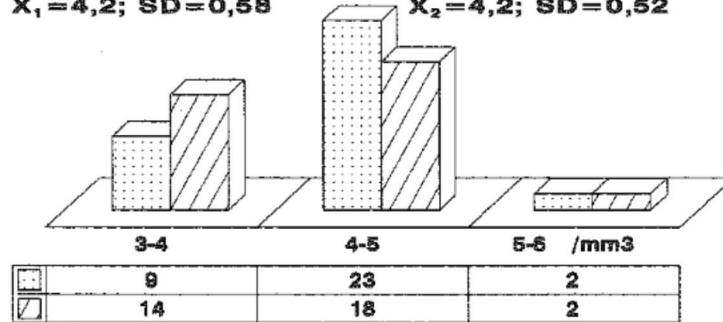


TABLA VIII

Hemoglobina

HB_1 (9,5-16,0 gr%); $X_1=12,7$; $SD=1,73$
 HB_2 (9,4-16,9 gr%); $X_2=12,6$; $SD=1,72$

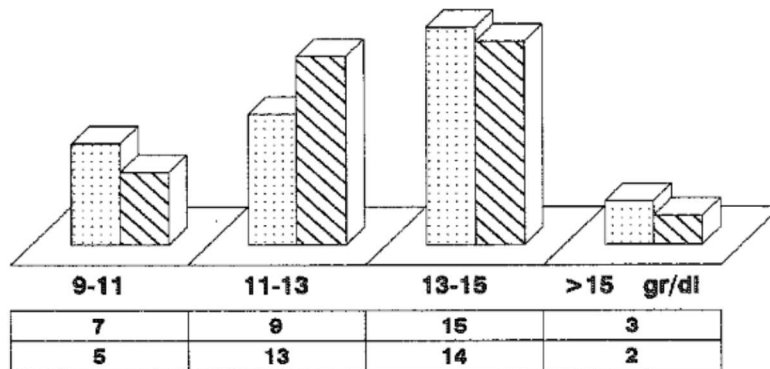


TABLA IX

Plaquetas

$PLAQ_1$ (112-545/mm³); $X_1=278$; $SD=86$
 $PLAQ_2$ (114-470/mm³); $X_1=269$; $SD=64$

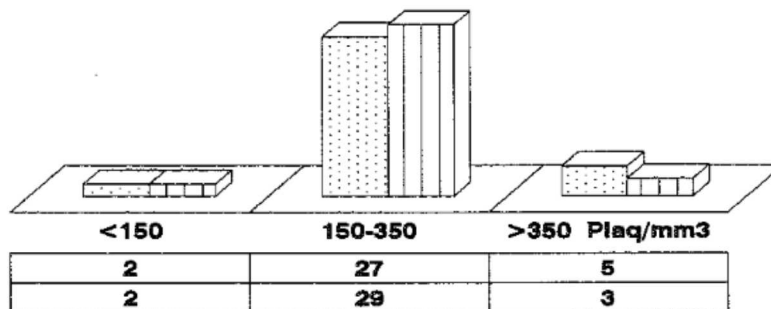


TABLA X

Tiempo de protrombina

TP₁ (11,3-18,6 seg); X₁=13,9; SD=1,6

TP₂ (12,8-18,2 seg); X₂=15,1; SD=1,4

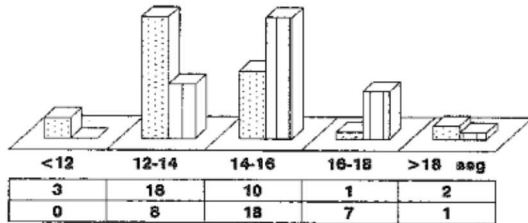
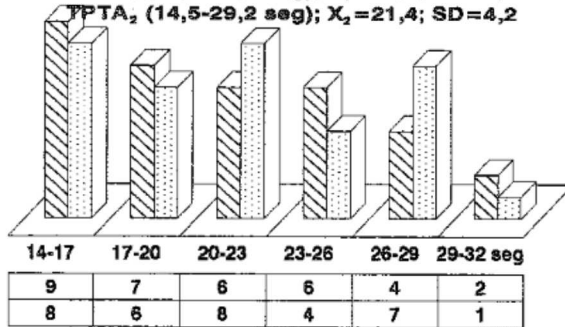


TABLA XI

Tiempo parcial de tromboplastina activada

TPTA₁ (14,1-32,0 seg); X₁=21,2; SD=4,9

TPTA₂ (14,5-29,2 seg); X₂=21,4; SD=4,2



de la intervención, incluyendo hemoglobina, índice hematocrito, recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas, tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada.

Resultados

Las patologías que con más frecuencia motivaron el ingreso de los pacientes fueron la litiasis biliar (12 casos-35%) y las neoplasias malignas colorrectales (8 casos-23%). El tipo de cirugía practicada fue fundamentalmente electiva (30 casos-88%), estando localizada con más frecuencia en vías biliares (47%) y a nivel colorrectal (26%). Entre los antecedentes gastrointestinales más importantes figuran el ulcus péptico, diabetes mellitus e historia de cólicos biliares (15% cada uno). En el 26% no existían antecedentes digestivos.

El riesgo estimado de los pacientes osciló entre 7 y 27 puntos ($X = 13,76 \pm 5,13$ puntos). El tiempo de tratamiento con enoxaparina varió entre 8 y 20 días ($X = 12,06 \pm 3,57$ días) según las distintas patologías y el tipo de intervención. En 19 pacientes (56%) no aparecieron efectos adversos. En los 15 pacientes restantes, los efectos secundarios mas frecuentes fueron hemorragias de diversa localización (2), equimosis (5) y equimosis + hemorragias (7). Dos pacientes (5,8%) sufrieron un episodio de tromboembolismo, ambos en el 4º día del período postoperatorio. El momento de aparición de los distintos efectos adversos osciló entre el 2º y el 6º día de tratamiento ($\bar{X} = 3,6 \pm 1,04$).

En referencia a los parámetros hematológicos, al principio y al final del estudio: las cifras de eritrocitos, plaquetas, hematocrito y tiempo parcial de

tromboplastina activada no mostraron una variación estadísticamente significativa ($p > 0,005$) en relación con el tratamiento. El tiempo de protrombina mostró un incremento estadísticamente significativo con respecto a los valores al comienzo del estudio ($\bar{X}_1 = 13,9 \pm \text{seg}$; $\bar{X}_2 = 15,1 \pm 1,4 \text{ seg}$; $p < 0,001$) (Tablas II-XI).

Discusión

La heparina es un mucopolisacárido o glucosaminoglicano multisulfatado, localizado fundamentalmente en el hígado, piel, intestino y otros tejidos. Entre sus propiedades destaca su capacidad anticoagulante. Desde 1936 se ha utilizado como un método preventivo de la complicación tromboembólica postoperatoria, y como terapia cuando ésta ya se ha instaurado. Bioquímicamente es una mezcla de cadenas polisacáridas; su peso molecular oscila entre los 3.000 a 40.000 daltons, con un promedio de 15.000. Esta heparina se conoce como *heparina estándar o heparina no fraccionada* (6). En 1976 se inició el fraccionamiento de la heparina estándar, obteniéndose mediante complejos procedimientos químicos, una serie de derivados con un peso molecular más bajo (2.500-8.000 D), constituidos también por cadenas polisacáridas, pero más pequeñas y homogéneas. Este tipo de derivados se conoce como *heparinas de bajo peso molecular* (HBPM) (7).

La Enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular (promedio 4.500 daltons) que, en comparación con la heparina estándar posee un claro aumento de la relación entre la actividad anti-Xa y anti-IIa. En diversos estudios ha mostrado una prolongada eficacia antitrombótica. En general, el mecanismo de acción de la Enoxaparina consiste en potenciar la acción de la anti-trombina III (el inhibidor fisiológico más importante del sistema hemostático) neutralizando eficazmente a los factores Xa y IIa. Los efectos biológicos de la Enoxaparina (y en general, de las

HBPM) pueden ser medibles (inhibición de los factores Xa y IIa, inhibición de proteasas, formación de complejos enzimoinhibidores), parcialmente medibles (acción moduladora sobre el endotelio vascular, acción sobre el sistema fibrinolítico, leucocitos y plaquetas acción homeorreológica) y no medibles (reacciones antitrombóticas tardías, acciones sobre objetivos celulares, modificaciones en la contracción del músculo liso vascular). El efecto biológico más destacable de la enoxaparina consiste en su actividad anti-Xa y anti-IIa. La relación entre estas dos actividades es superior a 1, a diferencia de la heparina estándar, en que dichas actividades tienen una relación igual a 1, es decir, la relación actividad antitrombótica (anti-Xa) y hemorrágica (anti-IIa) es igual en la heparina estándar, mientras que en la Enoxaparina existe un predominio de la actividad antitrombótica (8, 9).

Entre las características farmacocinéticas de la Enoxaparina destaca fundamentalmente su biodisponibilidad. Gracias a su bajo peso molecular y menor densidad puede atravesar con mayor facilidad la barrera subcutánea, lo cual se traduce en la presencia de unos niveles plasmáticos eficaces de actividad anti-Xa durante 24 horas, alcanzando el pico máximo a las 4 h. de su administración. Las contraindicaciones para su uso pueden ser absolutas (manifestaciones hemorrágicas —excepto la CID—, úlcus péptico activo, AVC agudos y cirugía sobre cerebro y médula espinal) y relativas (manifestaciones alérgicas previas, endocarditis bacteriana aguda y trombocitopenia). Entre sus interacciones medicamentosas destacan los fármacos que potencian su acción (AINES, ácido acetilsalicílico, antiagregantes plaquetarios, dextranos y antivitaminas K) y fármacos que reducen sus efectos (vitamina C, antihistamínicos, digoxina, tetraciclinas y nicotina) (10, 11).

En el momento actual parece clara la indicación de la Enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía general y ortopédica. No

obstante, se necesitan estudios multicéntricos con series amplias de pacientes para comprobar su eficacia real en el tratamiento de la trombosis establecida (12). De los estudios realizados pueden extraerse algunas conclusiones sobre las ventajas reales de las HBPM, sobre todo cuando se administran por vía subcutánea, ya que ello supone simplificación, con la consiguiente comodidad para el paciente y personal del hospital. Se facilita además la movilización precoz, lo que puede repercutir en una menor incidencia de recurrencias y, finalmente, se pueden administrar de forma ambulatoria, lo que puede suponer una importante reducción de los costes (3, 13-16).

CORRESPONDENCIA:
J. L. MENDEZ MORA
RESIDENCIAL "LAS GONDOLAS"
MANZ. 2, BLOQ. 2, 2º D - 41020 SEVILLA

Bibliografía

1. ROCHA, E.: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica. *Sangre*. 1990; 35 (suppl):63-71.
2. COLLINS, R.; SCRIMGEOUR, A.; YUSUF, S.; PETO, R.: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: Overview of results of randomized trials in general orthopedic and urologic surgery. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318:1162-1173.
3. ROCHA, E.; PARAMO, J. A.; SARRA, J.: Heparinas de bajo peso molecular. *Med. Clin. (Barc)*. 1993; 100:620-627.
4. MORRIS, G. K.: Prevention of venous thromboembolism; a survey of methods used by orthopaedic and general surgeons. *Lancet*. 1980; ii:572-574.
5. FAREED, J.; WALENGA, J. M.; HOPPENSTEADT, D. A.; AHSAN, A.; MURPHY, R.; COYNE, E.: Molecular composition of depolymerized heparins: Relevance to biochemical and pharmacologic effects. En: Bounameaux H., Samama M., Ten Cate J.W., eds. *Enoxiparina. Second International Symposium. Stuttgart*; 1990; 133-156.
6. ROSENBERG, R. D.: Actions and interactions of antithrombin and heparin. *New. Engl. J. Med.* 1975; ii:292-346.
7. JACQUINET, J. C.; PETITOU, M.; DUCHASSOV et al.: Synthesis of heparin fragments. *Carbohydrate Research*. 1984; ii:130-221.
8. HOLMER, E.; SODERBERG, K.; BERQVIST, D.; LINDAHL, U.: Heparin and low molecular weight derivatives. Anticoagulant and antithrombotic properties. *Haemostasis*. 1986; 16(suppl 2):1.
9. THOMAS, D. P.; MERTON, R. E.: A low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. *Thrombos Rese arch*. 1982; 28:243.
10. CHOAY, J.; PETITOU, M.; LORMEAU, J. C.; SINAY, P.; CASU, B.; GATTI, G.: Structure-activity relationship in heparin: A synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high-factor Xa activity. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1983; 116:462-499.
11. TEN CATE, H.; HENNY, P.; TEN CATE, J. W.; BULLER, H. R.: Clinical studies with low molecular weight heparin (oid): An interim analysis. *Am. J. Hematol.* 1988; 27:146-153.
12. BERGQVIST, D.; HEDNER, U.; SJORIN, E.; HOLMER, E.: Anticoagulant effects of two types of low molecular weight heparin, administered subcutaneously. *Thrombos Research*. 1983; 32:381.
13. TURPIE, A. G. G.; LEVINE, M. N.; HIRSH, J.; et al.: A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315:925-929.
14. SPIRO, T. E.: Enoxaparin Clinical Trials Group: A randomized trial of Enoxaparin administered postoperatively for the prevention of deep vein thrombosis following elective hip replacement. *Tromb. Haemostas*. 1991; 65:927.
15. LECLER, J. R.; GEERTS, W. H.; DESJARDINS, L.; et al.: Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery. A randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin (Enoxaparin) to placebo. *Tromb. Haemostas*. 1992; 67:417-423.
16. HIRSH, J.; LEVINE, M. N.: Low molecular weight heparin. *Blood*. 1992; 79:1-7.