



# Utilización de Bemiparina en los servicios de urgencias hospitalarios: tratamiento y profilaxis

S. Juárez Alonso

UNIDAD DE CORTA ESTANCIA. URGENCIAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ. MADRID.

## RESUMEN

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) es una enfermedad diagnosticada y tratada habitualmente en los Servicios de Urgencia Hospitalarios (SUH). Pacientes con factores de riesgo para este proceso también son atendidos diariamente en estos servicios. Su importancia, tanto por su incidencia como por sus posibles consecuencias (embolia pulmonar fatal), condiciona la necesidad de que los médicos de los SUH dispongan de protocolos o guías de actuación para su tratamiento y profilaxis. La base terapéutica es el tratamiento anticoagulante, que en la fase aguda lo constituyen las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM). Dentro de este grupo de fármacos, Bemiparina, HBPM de segunda generación, posee características farmacológicas que, con eficacia y seguridad, permiten el tratamiento de estos procesos con una sola administración subcutánea diaria y facilitan el tratamiento domiciliario, indicado desde los SUH, evitando así el ingreso hospitalario. La dosis es de 115 anti-Xa U.I./Kg de peso corporal/24 horas (dosis terapéuticas), lo que adaptado a las presentaciones comerciales actuales representa una inyección subcutánea de 5.000 anti-Xa U.I. para pacientes adultos por debajo de 50 Kg, de 7.500 anti-Xa U.I. entre 50 y 70 Kg y de 10.000 anti-Xa U.I. por encima de 70 Kg. Para profilaxis existen dos presentaciones, de 2.500 anti-Xa U.I./día, aconsejada para pacientes de riesgo moderado (cirugía abdominal u ortopédica, sin otros factores de riesgo para ETE), y de 3.500 anti-Xa U.I. para el resto. No se han descrito efectos adversos diferentes a los del resto de las HBPM. Su tolerancia es muy buena y su eficacia y efectos secundarios mejoran cuando se compara con la Heparina no fraccionada. La sobredosificación o la aparición de hemorragias se neutraliza con Sulfato de Protamina. Se considera una ayuda su presencia en los SUH tanto para el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda como para la profilaxis de la ETE, tanto en enfermos médicos como quirúrgicos.

## ABSTRACT

Bemiparin in in-hospital emergency services: treatment and prophylaxis

Venous thromboembolic disease (VTE) is a condition that is usually diagnosed and treated at the In-Hospital Emergency Services (IHES). Patients evidencing risk factors for VTE are also seen day over day at such Services. The importance of this condition, both because of its incidence and because of its possible consequences (lethal pulmonary embolism) require that IHES physicians have available protocols for its management and prophylaxis. The current therapeutic management basis is represented by anticoagulant therapy, presently constituted in the acute phase by Low-Molecular-Weight Heparins (LMWH). Among this pharmaceutical group, Bemiparin, a second-generation LMWH, evidences pharmacological features which, together with efficacy and safety, allow the therapeutic management of such conditions with a single daily subcutaneous dose, and enhances and facilitates outpatient therapy indicated at the IHES, thus avoiding the need for hospital admission. The actual dose is 115 anti-Xa IU/kg body weight/24 hours. Translated into the currently available commercial presentations, this represents one subcutaneous injection per day of 5,000 anti-Xa IU for adults under 50 kg body weight, one 7,500 IU anti-Xa dose for patients between 50 and 70 kg body weight, and one 10,000 anti-Xa IU daily injection for patients beyond 70 kg body weight. There are two presentations currently available for prophylaxis: a 2,500 anti-Xa IU/day one recommended for patients at moderate risk (abdominal or orthopaedic surgery with no other VTE risk factors) and a 10,000 anti-Xa IU one for other cases. There has been no report of adverse events at variance to those of other LMWH. The tolerance of Bemiparin is quite good, and its efficacy and side effects show an improvement as compared to those of unfractionated heparin. Overdosing, or the apparition of haemorrhages, are easily neutralised with protamine sulphate. The availability of this compound is considered to represent a help at the IHES, both in the management of deep venous thrombosis and in the medical and surgical patient prophylaxis of VTE.

**Palabras clave:** Trombosis venosa profunda. Enfermedad tromboembólica venosa. Tratamiento. Profilaxis. Bemiparina.

**Key Words:** Deep venous thrombosis. Venous thromboembolic disease. Management. Prophylaxis. Bemiparin.

**Correspondencia:** S. Juárez Alonso. Unidad de Corta Estancia. Urgencias. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE)V está presente en la actividad de los Servicios de Urgencia Hospitalarios (SUH) tanto para su diagnóstico y tratamiento en la fase aguda, como para la prevención en los pacientes atendidos con factores de riesgo para este proceso. Esta aseveración se vio corroborada recientemente, en el último Congreso de SEMES (Junio 2003) en una sesión interactiva, en la que el 90% de los encuestados eran médicos de urgencia y afirmaban que el 90% de las Trombosis Venosas Profundas (TVP) las diagnosticaba e iniciaba el tratamiento el médico del SUH. En cuanto a la profilaxis, las respuestas a la encuesta eran más dispersas<sup>1-6</sup>. El diagnóstico de este proceso es importante por razones cuantitativas y cualitativas. Su incidencia varía según diferentes autores y se estima en la mayor parte de publicaciones en 1,6 casos por mil habitantes, de los cuales 0,6 desarrollan tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal<sup>7-11</sup>. La experiencia del SUH de nuestro centro, que atiende un área sanitaria de 600.000 habitantes ha sido menor, 0,7 /mil habitantes y una incidencia de TEP de 0,3 / mil habitantes. Esta incidencia, menor que la recogida en la literatura, puede deberse a que algunos enfermos con este proceso son atendidos en otros centros diferentes al hospital de área. No obstante, las ETEV diagnosticadas en la urgencia de nuestro centro suponen el 2,1 / mil de la urgencias asistidas y el 15,4 / mil de los ingresos hospitalarios urgentes (Tabla 1). Los objetivos perseguidos en el tratamiento y en la prevención, primaria o secundaria de la ETEV incluyen la instauración de tratamiento anticoagulante, además de otras medidas. Este tratamiento anticoagulante inicial se basó, durante décadas, en la heparina no fraccionada (HNF)<sup>12</sup>. La evidencia científica, en los últi-

**TABLA 1. Incidencia de la ETEV en el Hospital la Paz (2002) (Área S. 5 de Madrid, 600.000 habitantes)**

TVP Incidenc./ mil		TEP Incidenc./mil
0,7	Población	0,3
2,1	Urgencias hospitalarias asistidas	0,9
15,4	Ingresos hospitalarios	6,4

mos años, ha desplazado a la HNF por la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) en casi todas las ocasiones. Este grupo farmacológico aventaja a la HNF en eficacia y seguridad terapéutica, en la posibilidad de administrarla una o dos veces al día, dada su alta biodisponibilidad, ausencia de necesidad de controles de laboratorio y posibilidad de tratamiento domiciliario, con la mejora de la calidad de vida percibida por el paciente.

## BEMIPARINA: UTILIDAD CLÍNICA

Bemiparina, es una HBPM de segunda generación, esto quiere decir que su estructura química le confiere determinadas características como son, peso molecular medio de 3.600 d, vida media de 5,30 horas, la razón anti-Xa/anti IIa es de 8/1. En tratamiento, existen trabajos que comparan Bemiparina con HNF, pero no hemos encontrado estudios comparativos con otras HBPM. (Tabla 2)<sup>19-22</sup>. Además de la acción antitrombótica descrita, Bemiparina, al igual que

**TABLA 2. Comparación entre HNF y Bemiparina**

	HNF	Bemiparina
Dosis	6 inyecciones /día	1 inyección /día
Vía	Intravenosa	Subcutánea
Control	Precisa	No precisa
Efectividad	Buena	Mayor que HNF
Biodisponibilidad	Regular	Alta
Autotratamiento	Complicado	Aceptado
Riesgo hemorrágico	Medio	Bajo
Trombopenia	Más frecuente (1-2 %)	Menos frecuente
Osteoporosis	Más frecuente (17,6 %)	Menos frecuente 2,6%

TABLA 3. Características de las HBPM<sup>36</sup>

	Bemiparina <sup>37</sup>	Dalteparina <sup>36</sup>	Enoxaparina <sup>36</sup>	Nadroparina <sup>36</sup>	Tinzaparina <sup>36</sup>
Peso molecular					
Rango	3000-4200	2000- 9000	3000 – 8000	2000 – 8000	1500 – 10000
Media	3.600	5.000	4.500	4.500	6.500
Relación actividad					
Xa / lla	8:1	2,5:1	2,7:1	3,2:1	2:1
Semivida plasmática (horas)	5,3	2,2	2,5	2,4	1,5

otras HBPM, ejerce en la fase aguda otras acciones beneficiosas sobre la ETEV, entre las que se encuentran acción antiinflamatoria, actividad fibrinolítica por liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) a partir de la célula endotelial, liberación del inhibidor específico del factor tisular (TFPI), disminución de marcadores de hipercoagulabilidad y aumento de niveles de proteína C, lo que la hacen especialmente favorable, estas características propician algunas ventajas farmacológicas frente a otras HBPM preexistentes<sup>23-25</sup>. Su biodisponibilidad permite su administración una sola vez al día por vía subcutánea, condición que favorece su utilización extrahospitalaria desde el SUH. Su respuesta antitrombótica es predecible y su dosificación se ajusta de acuerdo con el peso corporal del paciente, no precisa monitorización de laboratorio<sup>18,26</sup>. Como el resto de las HBPM tienen menor riesgo hemorrágico por su acción preferente sobre factor Xa, así como otras propiedades beneficiosas en la fase aguda de la Trombosis Venosa Profunda (TVP). Las características descritas permiten incluirla entre los fármacos útiles para el tratamiento inicial de la ETEV y para su profilaxis (Tabla 3). Se ha descrito también su utilidad en el tratamiento a largo plazo o prevención secundaria, en determinados casos, aunque esta indicación ya no sería responsabilidad del médico del SUH<sup>18,21,24</sup>. La administración es subcutánea y su dosificación de 115 anti-Xa UI/Kg de peso corporal/24 horas (dosis terapéuticas), lo que se traduce, de acuerdo con las presentaciones comerciales actuales en una inyección subcutánea de 5.000 anti-Xa U.I. para pacientes adultos por debajo de 50 Kg, de 7.500 anti-Xa U.I. para pacientes con un peso entre 50 y 70 Kg y de 10.000 anti-Xa U.I. por encima de 70 Kg. Para la profilaxis existen dos presentaciones, de 2.500 anti-Xa UI /día, aconsejada para pacientes de riesgo moderado (cirugía abdominal u ortopédica, sin otros

factores de riesgo para ETEV), y de 3.500 anti-Xa UI para el resto de los pacientes<sup>27-30</sup>.

No hemos encontrado ningún *efecto adverso específico* de Bemiparina. Comparte con el resto de las HBPM los efectos adversos de la medicación antitrombótica. Se han descrito síntomas hemorrágicos menores, fundamentalmente hematomas en la zona de inyección<sup>24, 31</sup>. En el tratamiento de la TVP los síntomas hemorrágicos menores fueron superponibles a la utilización de HNF y las hemorragias mayores ocurrieron en un 1% con HNF, en un 0% con Bemiparina más anticoagulación oral (ACO) y en un 1,1% en los que recibieron Bemiparina como tratamiento de mantenimiento de la TVP<sup>32</sup>. La alteración bioquímica más común de laboratorio con la utilización de Bemiparina ha sido la elevación de la GGT, similar a lo que ocurre con otras HBPM<sup>32</sup>. Su eliminación es renal, por lo que deben tomarse precauciones en situaciones de insuficiencia renal grave. No hemos encontrado descrita la inducción de trombopenia grave, ni de fenómenos trombóticos. Se ha descrito una disminución de la cifra de plaquetas en el 3,2% de los casos, similar a la descrita para otras HBPM, pero menos llamativa que la que ocurre con la HNF<sup>28, 31,32</sup>. La aparición de hemorragia grave puede obligar, no sólo a la suspensión del tratamiento con Bemiparina, sino a la utilización de Sulfato de Protamina, estudiado "in vitro" e "in vivo". Este fármaco reduce parcialmente la actividad anti Xa durante las dos horas siguientes a su administración i.v. La dosis aconsejada es 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 U.I. anti Xa administradas<sup>24,33,34</sup>. No hemos encontrado estudios con Bemiparina de pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) sintomático y se ha excluido este tratamiento en pacientes con aneurisma cerebral vascular, úlcera duodenal, endocarditis bacteriana, insuficiencia hepática grave, hipertensión descontrolada, peso inferior a 35 Kg,

alergia conocida a la heparina, trombocitopenia, historia de accidente cerebrovascular un mes antes de iniciar el tratamiento, embarazadas, lactantes y pacientes que hubieran recibido heparina o ACO 48 horas antes, o aquellos que hubieran recibido anestesia epidural o punción lumbar reciente<sup>32</sup>.

### UTILIZACIÓN DE BEMIPARINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TVP DIAGNOSTICADA EN LOS SUH

En nuestra organización sanitaria, el diagnóstico de la TVP se realiza casi siempre en los SUH, no sólo por las características de las manifestaciones clínicas sino por la necesidad de realizar dos pruebas diagnósticas decisivas, de uso actual exclusivamente hospitalario: la determinación del D-Dímero y la Ecografía-doppler color. A partir de esta confirmación diagnóstica se establecerá la estrategia terapéutica<sup>12,35</sup>. Los objetivos terapéuticos que se persiguen en la fase aguda en el tratamiento de TVP son los siguientes: mejorar la sintomatología, evitar la progresión de la enfermedad, prevenir el TEP si no hay evidencia de su existencia y tratar el TEP, si sospechamos o confirmamos su existencia<sup>1,2,6</sup>. Para conseguirlos, el médico del SUH deberá tomar decisiones terapéuticas que deben incluir el destino del paciente, hospitalario o domiciliario, y el tratamiento, que incluirá tratamiento farmacológico, entre los que se encuentran la administración de anticoagulación inicial con HBPM (como Bemiparina) simultaneándolo o no con anticoagulación oral (ACO) además de otras medidas<sup>12</sup>.

La actitud terapéutica ante la sospecha clínica de ETEV en los SUH puede ser, por este orden: 1) reposo en cama del paciente; 2) determinación de analítica habitual (hemograma, hemostasia, bioquímica) incluyendo D-Dímero. 3) Si el D-Dímero está elevado y no existe contraindicación de tratamiento anticoagulante, administrar primera dosis subcutánea de Bemiparina, de acuerdo con el peso corporal del paciente, 4) realizar eco-doppler, para confirmar la localización y extensión del proceso; 5) realizar ECG, gasometría basal y/o pulsioximetría, con el objeto de descartar la existencia de TEP. Si se confirma la TVP y no hay datos que sugieran TEP, debe continuarse el tratamiento establecido para la TVP (se aconseja disponer en el centro de protocolo de actuación)<sup>35</sup>.

En el inicio terapéutico (también según protocolo) el médico del SUH debe decidir el tratamiento hospitalario o ambulatorio del paciente (Tabla 4) y la administración o no de anticoagulación oral (ACO). Esta decisión va a depender, además de las razones recogidas en la Tabla 4, de la localización distal o proximal de la trombosis. Por las razones beneficiosas previamente descritas, el tratamiento con Bemiparina debe mantenerse durante, al menos, cinco días<sup>12, 24, 25, 32</sup>.

Los pacientes portadores de *TVP distales*, de acuerdo con criterios comúnmente aceptados, se mantendrá el tratamiento con Bemiparina a dosis terapéuticas durante un tiempo estimado entre 7 y 15 días, realizándose control eco-doppler trascurrido este período. Si no hay progresión proximal del trombo y además hay desaparición del mismo, se conservan las medidas físicas y de compresión elástica del miembro afectado y se suspende el tratamiento con Bemiparina. Si hay progresión proximal o persiste la trombo-

**TABLA 4. Tratamiento inicial domiciliario<sup>6</sup>**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>- No afectación del estado general</li> <li>- Bajo riesgo de hemorragia</li> <li>- Garantía de correcta administración de Bemiparina</li> <li>- Garantía de monitorización de ACO</li> <li>- Adecuado sistema de vigilancia médica</li> </ul>	<p><b>Absolutos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evidencia EP o TVP de cava</li> <li>- <i>Flegmasía alba o celulea dolens</i></li> <li>- Insuficiencia cardíaca, o respiratoria o renal</li> <li>- Asociación a otros procesos graves</li> <li>- Cirugía reciente</li> <li>- Embarazo o lactancia</li> </ul> <p><b>Relativos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada</li> <li>- Estados de hipercoagulabilidad</li> </ul>



sis distal hay que mantener la anticoagulación con Bemiparina, dosis de mantenimiento (3.500 Anti-Xa UI/24 h), o pasar a ACO durante un tiempo estimado entre seis y doce semanas<sup>1, 6, 12, 35</sup>.

En pacientes con TVP proximales se iniciará tratamiento con Bemiparina, dosis terapéuticas, durante cinco días. Si el paciente va a continuar tratamiento con ACO, esta medicación debe iniciarse desde el primero o segundo día, a dosis de 4 mg (Acenocumarol) el primer día, descendiendo progresivamente y realizando controles de laboratorio, hasta conseguir un rango terapéutico adecuado. (INR entre 2-3). Hecho que suele ocurrir entre el día 3º-5º. El tiempo de mantenimiento del tratamiento a largo plazo (3 meses, 6 meses o indefinido) no debe ser decisión del médico del SUH<sup>1,6,12,35</sup>.

Kakkar publica un estudio a corto y medio plazo de la TVP valorando la evolución clínica, complicaciones y la recanalización venosa mediante flebografía o eco-doppler. Compara Bemiparina versus HNF, Bemiparina seguida de ACO o sólo Bemiparina administrándola diez días a dosis terapéuticas, seguida de dosis de mantenimiento con 3.500 UI/ 24h. La conclusión de este trabajo demuestra que Bemiparina es más efectiva que HNF en la regresión del trombo en la fase aguda. La eficacia en términos de recurrencia de TVP y seguridad Bemiparina fue similar a HFN. Con respecto a la comparación con ACO es igual de efectiva y segura en términos de recanalización de las venas afectadas y en la prevención de la recurrencia de la ETEV. También concluyen que Bemiparina es una buena opción terapéutica cuando existe contraindicación o dificultad para el tratamiento con ACO<sup>24, 32</sup>.

## UTILIZACIÓN DE BEMIPARINA EN LA PROFILAXIS DE LA ETEV EN LOS SUH

Los SUH deben disponer de protocolos o guías de actuación de profilaxis de la ETEV en función de los riesgos de los pacientes para dicho proceso, tanto médicos como quirúrgicos. Recientemente, Alonso y cols llevan a cabo una revisión, con estratificación de riesgos para ETEV en pacientes médicos muchos de los cuales pasan por los SUH y debe ser aquí donde se determine la pauta profiláctica<sup>36</sup> (Tabla 5). Otros autores han referido la utilidad de Bemiparina profiláctica para determinados estados de hipercoagulabilidad manejados en urgencias<sup>23</sup>. Además de los pacientes médicos, en el SUH se manejan, al menos inicialmente, numerosos pacientes quirúrgicos, candidatos de profilaxis de la ETEV. Dentro de estos incluiremos los politraumatizados, cuya tercera causa de muerte es la ETEV, otros traumatismos, fundamentalmente de MMII que requieren inmovilización o pacientes cuyo proceso urgente es tributario de cirugía. Existen estudios sobre la utilización de Bemiparina en la profilaxis de la ETEV en cirugía ortopédica y cirugía abdominal<sup>27,28,31</sup>. Consideramos que Bemiparina, por las características descritas, constituye una opción terapéutica útil en la profilaxis de la ETEV en los pacientes de los SUH, aunque insistimos en la necesidad de tomar estas decisiones dentro de protocolos o guías de actuación consensuadas por cada hospital.

Como resumen final podemos decir que Bemiparina es una HBPM de segunda generación que, por sus características debe cumplir un papel importante en los SUH, tanto en el tratamiento de la fase aguda de la TVP, como en la profilaxis de los pacientes de riesgo para este proceso manejados en estos servicios.

**TABLA 5. Dosificación de las HBPM en la profilaxis de la ETEV en pacientes médicos<sup>36</sup>**

Fármaco	Riesgo bajo /moderado	Riesgo alto / muy alto
	Dosis /día	Dosis /día
Bemiparina	2.500 UI 0,2 ml	3.500 UI 0.2 ml
Hibor		
Dalteparina	2.500 UI 0,2 ml	5.000 UI 0,2 ml
Fragmin		
Boxol		
Enoxaparina	2.500 UI 0,2 ml	4.000 UI 40 mg
Clexane		
Decipar		
Nadroparina	2.850 UI 0,3 ml	50-70 Kg 3.800 UI 0,4 ml
Fraxiparina		> 70 Kg 5.700 UI 0,6 ml

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Hull RD, Pineo GF. Medical treatment of acute deep venous thrombosis. Handbook of Venous Disorders, 2nd Edition (American venous Forum). Edit. Arnold. Cap. 18, 184-193.
- 2- Rocha E, Paniza C, Lecumberri R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Med Clin (Barc) 2000;115:224-35.
- 3- Hyers TM, Agnelli G, Hui R, Weg JG, Morris TA, Samama M et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 1998;114:561S-78S.
- 4- Moya Mir MS, Fernández Pavón A, Klamburg Pujol J, Marinello Roura J, Pachó Jiménez E. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en Urgencias. Emergencias 2001;13:199-204.
- 5- Pini M. Prevention of Recurrences after Deep Venous Thrombosis: Role of Low-Molecular-Weight Heparins. Seminar Thromb Hemost 1997;31:151-4.
- 6- Juárez Alonso S. Tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica venosa en urgencias. Emergencias 2002;14(supl 3):S48-S58.
- 7- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:14-8.
- 8- Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom TA. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined population. J Int Med 1992;232:155-60.
- 9- Giuntini C, di Ricco G, Melillo E, Palla A. Epidemiology. Chest 1995;107(supl 1):3S-9-6.
- 10- European Consensus Statment. Windsor (UK) 1-5 Nov 1991. Preevention of venous thromboembolism. International Angiol 1992;11:151-9.
- 11- Moya Mir M. Papel de las Heparinas de bajo peso molecular en la enfermedad tromboembólica venosa. Introducción. Emergencias 2002;14(supl 3):S35-S37.
- 12- Hyers TN, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2001;119:1765-935.
- 13- Prandoni P, Lensing AW, Suller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. Lancet 1992;339:441-5.
- 14- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;326:975-82.
- 15- Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. Arch Intern Med 1993;153:1541-6.
- 16- Levine M, Gent M, Hirsh J, leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primary at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996;334:677-81.
- 17- Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockeford PA, Brandjes DPM, Van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996;334:682-7.
- 18- Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. Hematologica 2000;85:935-42.
- 19- García Frade U, Peñarubia MJ. Relación estructura química-actividad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ¿Hacia una segunda generación de heparinas de bajo peso molecular? Rev Iberoamer Tromb Hemost 2000;13:7-13.
- 20- Westmucken AD, Kakkar VV, Hamuro T, Lupu F, Lupu C. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in vitro. Thromb Haemost 2001;86:1547-54.
- 21- Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadzioia Z. A comparative, double-blind, randomized trial of a new second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty. Thromb Haemost 2000;83:523-9.
- 22- FaIkon L, Bayes M, Frontera G, Gari M, Barbanjo 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;77:133-6.
- 23- De Lorenzo F, Newberry D, Scully M, Kadziola Z, Dawson G, Ranllall N, et al. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. Am Heart J 2002;143:689-94.
- 24- Chapman TM, Goa KL. Bemiparin. A review of its use in the prevention of venous Thromboembolism and Treatment of deep Vein Thrombosis. Drugs 2002;63:2357-77.
- 25- FaIkon L, Gari M, Barbanjo M, Almiral 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 Coagul Fibrinolysis 1998;9:137-41.
- 26- FaIkon L, Saenz-Campos D, Antonijoan R, Martín S, Barbanjo M, Fontcuberta J. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-II) - a three way cross-over study in healthy volunteers. Thromb Res 1995;78:77-86.
- 27- Hidalgo M, Figueroa JM. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery. Hernia 2000;4:242-7.
- 28- Moreno Gonzalez E, Fontcuberta J, de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-II (ROVI), during abdominal surgery. Hepatogastroenterology 1996;43:744-7.
- 29- Depasse F, Gonzalez de Suso MJ, Lagoutte I, Fontcuberta J, Borrell M, Samama MM. Comparative study of the pharmacokinetic profiles of two LMWHs - bemiparin (3500 IU, anti-Xa) and tinzaparin (4500 IU, anti-Xa) - administered subcutaneously to healthy male volunteers. Thromb Res 2003;109:109-17.
- 30- Borrell M, Antonijoan RM, Ortin R. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: bemiparin 3.500 UI and enoxaparin 4000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers (abstract). 18th Congress of International Society of Thrombosis and Haemostasis, 2001, Jul 6-12; Paris.
- 31- Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. J Thromb Haemost 2003;1:425-32.
- 32- Kakkar VV, Gebeska M, Kadziola Z. Low-molecular weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemostasis 2003;89:674-80.
- 33- Falkon L, Gari Gich I. In vitro and ex vivo neutralizing effect of protamine sulphate on the anticoagulant activity of a new low molecular mass heparin. Thromb Res 1998;89:79-83.
- 34- Antonijoan RM, Borrell M, Zsolt I. Interaction between protamine sulphate and a new LMWH at therapeutic doses in healthy volunteers: Bemiparin 7500 UI (Abstract) 18th Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis; 2001 Jul 6-12.
- 35- Moya Mir MS, Calabrese Sánchez S. Actuación e urgencias en la enfermedad tromboembólica venosa. Emergencias 2002;14(supl 3):S59-S68.
- 36- Alonso Ortiz del Río C, Medrano Ortega FJ, Romero Alonso A, Villar Conde E, Calderón Sdubete E, Marín León I. Guía PRETEMED 2003. Guía de profilaxis de la enfermedad tromboembólica patología médica. SADEMI, Córdoba, 2003 ISBN.
- 37- Planès A. Review of bemiparin sodium - a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother 2003;4:1551-61.