

**Universidad Miguel Hernández.**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina Clínica**

# **Estudio de los cambios de la hemostasia en pacientes obesos tras la cirugía bariátrica y su implicación en la tromboprofilaxis.**

**Proyecto de Tesis Doctoral presentado por Ana Marco Rico para optar al  
grado de Doctora en Medicina**

**Directores**

**Prof. Dr. Pascual Marco Vera**

**Prof. Dr. Antonio Picó Alfonso**

# **ÍNDICE:**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1.1 RELACIÓN OBESIDAD Y TROMBOSIS.....	6
1.1.1. Cambios en la hemostasia y en la inflamación en la población obesa.....	8
1.1.1.1 Alteraciones de la hemostasia primaria en la obesidad	8
1.1.1.2. Alteraciones de la coagulación y fibrinólisis en la obesidad.....	11
1.1.1.3. Cambios inflamatorios en la obesidad.....	14
1.1.2. Patología trombótica y obesidad.....	18
1.1.2.1. Patología trombótica arterial.....	18
1.1.2.2. Patología trombótica venosa.....	19
1.2. PROFILAXIS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES OBESOS.....	22
1.3. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	27
1.4. MODIFICACIÓN DEL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD, INFLAMATORIO Y HEMODINÁMICO TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	32
1.4.1. Modificación del estado de hipercoagulabilidad.....	32
1.4.2. Modificación del estado inflamatorio.....	35
1.4.3. Modificación del metabolismo y de la hemodinámica.....	36
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>37</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>39</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	42
4.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	43
4.2.1 criterios de inclusión.....	43
4.2.2. Criterios de exclusión.....	43
4.3: VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO.	43
4.4 : PROTOCOLO DE TROMBOPROFILAXIS.....	43
4.5. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	44
4.5.1. Variables sociodemográficas.....	44
4.5.2. Variables clínicas.....	44
4.5.3. Variables farmacológicas.....	44
4.5.4. Variables biológicas.....	44
4.6. RECOGIDA DE DATOS Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS.....	45
4.7. MÉTODO DE ESTUDIO DE LABORATORIO HEMATOLÓGICO.....	46
4.7.1. Estudio de hemostasia de rutina.....	46
4.7.2. Estudio de hemostasia extraordinario.....	48
4.8. PLAN DE TRABAJO.....	51
4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	54
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES.....	57
5.2. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS DE HEMOSTASIA EN EL TIEMPO..	59
5.2.1. Marcadores básicos de hemostasia.....	59
5.2.2. Marcadores de daño endotelial.....	61
5.2.3. Marcadores de hipercoagulabilidad.....	63
5.2.4. Marcadores de generación de trombina.....	66

5.2.5. Marcadores del sistema fibrinolítico.....	68
5.3. MODIFICACIÓN DE LOS MARCADORES DE HIPERCOAGULABILIDAD TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA.....	69
5.4. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA.....	70
5.5. EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES CON EL TIEMPO.....	71
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>72</b>
6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	73
6.1.1. Índice de masa corporal (IMC).....	73
6.1.2. Otros FRCV: HTA, DM, DLP, SAOS.....	74
6.2. MARCADORES DE HEMOSTASIA.....	76
6.2.1. Marcadores básicos de hemostasia.....	76
6.2.2. Marcadores de daño endotelial.....	79
6.2.3. Marcadores de hipercoagulabilidad.....	81
6.2.4. Marcadores de generación de trombina.....	87
6.2.5. Marcadores del sistema fibrinolítico.....	88
6.3. MODIFICACIONES DE LOS PARÁMETROS DE HIPERCOAGULABILIDAD SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA.....	89
6.4. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA: FARMACOLÓGICA Y MECÁNICA....	91
6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	93
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>94</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>97</b>
<b>9.- ANEXOS.....</b>	<b>123</b>



## **1.- Introducción**

## 1.1 RELACIÓN OBESIDAD Y TROMBOSIS

La obesidad constituye un problema de salud pública prioritario debido al gran número de personas afectadas y sus graves consecuencias sobre la salud<sup>1</sup>. En el caso de los adultos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define sobrepeso cuando el índice de masa corporal (IMC) es superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, obesidad cuando el IMC es superior a 30 kg/m<sup>2</sup> y obesidad mórbida si el IMC es superior a 40 kg/m<sup>2</sup>. Según los datos disponibles por la OMS, más de 1900 millones de adultos de 18 ó mas años tienen sobrepeso, de los cuales 600 millones de ellos son obesos<sup>2</sup>. En la población española, según el último estudio realizado en población adulta en el año 2015, la prevalencia de sobrepeso era del 39,3%, siendo mayor en varones (46,5%) que en mujeres (32,1%), y la de obesidad del 21.6% (22,8% en varones vs 20,5% en mujeres). Tanto el sobrepeso como la obesidad aumentan significativamente con la edad en ambos sexos<sup>3</sup>. Asimismo, se estima que en el 2030, la población obesa masculina española aumentará en el 33% y la femenina en el 37%<sup>4</sup>.

Existe consenso respecto a considerar la obesidad un factor de riesgo independiente de enfermedad tromboembólica, incluido en las diferentes guías de estratificación de riesgo trombótico en pacientes de patología médica y en los candidatos a cirugía<sup>5, 6, 7</sup>.

Por otro lado, la obesidad predispone al padecimiento de algunas enfermedades. La asociación de obesidad con diabetes mellitus (DM) ó resistencia a la insulina, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia (DLP) favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) como patología coronaria aguda o accidente cerebrovascular (ACV)<sup>8</sup>.

Los niveles de glucosa en ayunas se correlacionan con el IMC, mejorando la sensibilidad de la insulina con la pérdida de peso. La glucemia en ayunas es un factor de riesgo independiente de ECV y la enfermedad arterial periférica (EAP) es más frecuente en pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa que en los pacientes normoglucémicos<sup>9</sup>.

La hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol HDL (high density lipoprotein) típicos de los sujetos obesos, se han asociado a resistencia a la insulina. La lipoproteína A se encuentra aumentada en la obesidad, tiene propiedades LDL-like (low density lipoprotein-like) y es estructuralmente similar al plasminógeno. Interfiere en la unión del plasminógeno al endotelio e inhibe la generación de plasmina, y se encuentra aumentada en la ECV y en la claudicación intermitente<sup>10</sup>.

El síndrome metabólico aumenta 3 veces el riesgo de presentar ECV y ACV. Alrededor de un cuarto de la población adulta europea y norteamericana presentan el síndrome metabólico, aumentando hasta un 40% en sujetos mayores de 40 años<sup>11, 12</sup>. Kip et al estudiaron 780 mujeres candidatas a angiografía coronaria. El 76% de las pacientes obesas, frente al 28% con IMC normal, presentaron síndrome metabólico ó DM<sup>13</sup>.

Diferentes estudios han descrito un incremento de 1,5-2 veces la probabilidad de presentar patología arterial asociada a la obesidad. La hiperleptinemia y estado pro-inflamatorio característico de la obesidad aumentan el riesgo de rotura de la placa aterosclerótica y el desarrollo de ACV isquémico y hemorrágico, independientemente de la edad y tensión arterial de los pacientes.

Del mismo modo, el estado inflamatorio y protrombótico de la obesidad aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) de dos a tres veces<sup>14, 15, 16, 17, 18</sup>.

La existencia de alteraciones en la distribución y extensión de la grasa se asocia con disfunción del tejido adiposo, que conlleva una secreción excesiva de adipocinas proinflamatorias y genera, por tanto, un estado inflamatorio crónico en la obesidad. Este estado inflamatorio produce lesión endotelial, estrés oxidativo y sobreexpresión de factor tisular (FT), un potente iniciador de la coagulación. Este estado de hipercoagulabilidad se caracteriza fundamentalmente por aumento en la generación de trombina, hiperactividad plaquetaria e hipofibrinólisis<sup>19</sup>. La activación de factores de la coagulación y de las plaquetas, la hipofibrinólisis, junto con la lesión endotelial y reducción de factores antitrombóticos fisiológicos como la trombosmodulina incrementa el riesgo de eventos aterotrombóticos en estos pacientes<sup>20, 21</sup>. Existe, por tanto, una íntima asociación entre inflamación y trombosis, como consecuencia de la disfunción endotelial y estrés oxidativo, que modifican al sistema hemostático condicionando un estado de hipercoagulabilidad<sup>22, 23</sup>.

### **1.1.1. Cambios en la hemostasia y en la inflamación en la población obesa.**

#### **1.1.1.1. Alteraciones de la hemostasia primaria en la obesidad**

- Se ha descrito una hiperreactividad plaquetaria en pacientes obesos, la cual podría jugar un papel fundamental en la patología de la enfermedad aterotrombótica<sup>24</sup>. En condiciones normales, el endotelio vascular es antitrombótico y la activación plaquetaria está modulada por la

secreción del óxido nítrico (NO) y la síntesis de prostaciclina I2 (PGI2) intraplaquetaria que eleva el contenido intraplaquetario de guanósín monofosfato cíclico (cGMP) y adenosín monofosfato cíclico (cAMP) respectivamente. Las plaquetas de los pacientes obesos tienen una respuesta reducida a NO y PGI2, fenómeno que se asocia a una menor concentración de cGMP y cAMP<sup>25</sup>. Asimismo, se ha observado un incremento plasmático de los niveles de p-selectina y de CD40L solubles y de metabolitos de tromboxano, que participan como mediadores inflamatorios liberados por las plaquetas activadas e inducen la expresión de FT en monocitos y células endoteliales<sup>26, 27</sup>. Las plaquetas responden al estado proinflamatorio alterando el splicing del RNA mensajero y la expresión de proteínas<sup>28</sup>. Los cambios transcripcionales en las plaquetas activadas amplifican el proceso inflamatorio mediante interacciones pleiotrópicas con el sistema inmune, vascular y células estromales. La función plaquetaria puede verse modificada por reguladores del peso corporal y metabolismo. De este modo, las plaquetas activadas que pueden inducir trombosis aumentan en presencia de leptina y disminuyen en presencia de adiponectina, ambas producidas por los adipocitos. La obesidad genera, por otro lado, resistencia a la terapia antiagregante ya que la resistencia a la insulina dificulta la acción antiagregante de NO y PGI2 y aumenta la expresión de tromboxano A2 dependiente de FT<sup>29</sup>.

- El volumen plaquetario medio (VPM) está aumentado en pacientes obesos, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares (FRCV)<sup>30</sup>. El VPM se considera un marcador de

hiperactividad plaquetaria, ya que las plaquetas grandes son más reactivas, se agregan con más facilidad y se asocia a mayor riesgo cardiovascular. En la obesidad, el incremento de VPM puede ser consecuencia del estado inflamatorio crónico existente que puede influir en la maduración de los megacariocitos y por tanto, en la formación de las plaquetas<sup>31</sup>. El aumento de interleucina 6 (IL-6) en la obesidad puede alterar la morfología y reactividad de las plaquetas liberadas de la médula ósea. Un grupo español ha demostrado que las ratas obesas diabéticas presentan una megacariopoyesis aumentada reflejada por un mayor recuento plaquetario, un mayor VPM y presencia de plaquetas reticuladas (formas más inmaduras, jóvenes y reactivas de plaquetas)<sup>32</sup>. Estas alteraciones se asociaban a un mayor riesgo trombótico, fenómeno descrito también por el mismo grupo en ratas obesas no diabéticas. Por tanto, el recuento plaquetario, el VPM y el riesgo trombótico están directamente correlacionados con el peso. Este mismo grupo observó, asimismo, que la reducción en la resistencia a la insulina y la pérdida de peso disminuyen el riesgo trombótico<sup>33</sup>.

- Las micropartículas procoagulantes (MP) son pequeñas vesículas (100 a 1000 nm) liberadas sobre todo de las plaquetas activadas, aunque también de otras células como leucocitos, células endoteliales y células de músculo liso, que presentan un papel fundamental en la homeostasis vascular y en el desarrollo y crecimiento del trombo<sup>34</sup>. Su actividad procoagulante deriva de la exposición de fosfatidilserina y FT. Su liberación está relacionada con estímulos inflamatorios, procoagulantes o apoptóticos y tanto algunos investigadores como nuestro grupo han

demostrado su incremento en pacientes con ETEV, ECV y en el proceso arteriosclerótico<sup>35, 36, 37</sup>. Estudios recientes han demostrado que el número de MP se correlaciona con el IMC y es inversamente proporcional a la pérdida de peso<sup>38, 39</sup>. Stepanian et al, sin embargo, observaron que las MP plaquetarias y las MP del endotelio vascular estaban aumentadas en la población obesa independientemente de anomalías metabólicas y no se modificaban de manera significativa tras la pérdida de peso<sup>40</sup>.

Los obesos presentan mayores concentraciones de MP y p-selectina, que contribuyen a la disfunción vascular desde fases iniciales al facilitar el reclutamiento de leucocitos, MP de origen leucocitario y plaquetas al endotelio. Además, los niveles de MP presentan una correlación positiva con marcadores inflamatorios (Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, leptina, proteína C reactiva (PCR)) y una mayor expresión de FT en monocitos<sup>41</sup>. Se ha descrito una asociación entre los niveles de MP circulantes y la disfunción endotelial que junto con la formación de agregados plaquetarios-monocitarios están implicadas en el desarrollo del proceso arteriosclerótico<sup>42</sup>.

#### **1.1.1.2. Alteración de la coagulación y fibrinólisis en la obesidad**

- El FT es la proteína de la hemostasia con mayor capacidad de producir trombina, desencadenando el proceso hemostático y uniéndose al factor VII activado en la superficie de la célula endotelial<sup>43</sup>. Puede expresarse tanto en células normales como tumorales y se sintetiza y expresa fundamentalmente en los monocitos y células endoteliales. Diversos

cambios hormonales y metabólicos contribuyen a una mayor expresión de FT en la obesidad. La inducción de FT a nivel monocitario deriva de la activación del receptor toll-like dependiente de NFK $\beta$  (nuclear factor K  $\beta$ ) y de la vía de señalización Jun-N-terminal kinasa (JNK)<sup>44</sup>. La mayor lipólisis en el tejido adiposo de los obesos favorece la liberación de ácidos grasos libres y la activación de NFK $\beta$  y la vía JNK<sup>45</sup>. La leptina, aumentada en obesos leptin-resistentes, incrementa los niveles de FT funcional por las células mononucleares vía mecanismos dependientes de Janus Kinase 2<sup>46</sup>. Asimismo, TNF $\alpha$  y el factor de crecimiento  $\beta$  inducen RNA mensajero de FT en adipocitos y células estromales del tejido adiposo como los macrófagos y fibroblastos<sup>47</sup>. La inducción genética de FT también está regulada epigenéticamente vía acetilación de histonas, por lo que la inhibición de la proteína deacetilasa sirtuin-1 promueve la expresión de FT y activación de las células endoteliales mediante la vía NFK $\beta$  e induce por tanto, trombosis en este contexto inflamatorio y protrombótico<sup>47, 48</sup>. Por otro lado, el complejo FT-FVIIa activa los receptores activadores de proteasa (PAR)-2 y el complejo ternario FT-FVIIa-FXa activa ambas PAR-1 y PAR-2. Todo este proceso favorece un estado inflamatorio y de insulín-resistencia en un contexto de generación de trombina<sup>49</sup>.

- Los individuos obesos presentan una tendencia a la hipofibrinólisis expresada por un aumento de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo endotelial (PAI-1) y del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)<sup>50</sup>. El PAI-1 es el inhibidor fisiológico de la fibrinólisis y por tanto, promueve la trombosis<sup>51</sup>. El PAI-1 se sintetiza en diferentes

tejidos, incluyendo hígado, bazo y adipocitos. Los niveles de PAI-1 aumentan con la obesidad, resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia y disminuyen con la pérdida de peso<sup>52</sup>. Los ácidos grasos libres, triglicéridos, insulina, angiotensina II y mediadores inflamatorios como PCR, TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) y TNF $\alpha$  promueven la síntesis de PAI-1 sobre todo en el tejido adiposo<sup>51, 53, 54, 55, 56</sup>. Los pacientes obesos presentan hiperfibrinogenemia, que favorece la trombosis mediante mayor formación de fibrina, hiperreactividad plaquetaria e hiperviscosidad plasmática<sup>9</sup>.

La concentración plasmática de TAFI elevada y mantenida, favorecida por el estado inflamatorio crónico y protrombótico característico de la obesidad, inhibe la fibrinólisis y promueve la resistencia del trombo al tratamiento fibrinolítico, su persistencia e incluso su progresión<sup>57</sup>.

- La actividad de los factores VII (FVII) y VIII (FVIII) está aumentada e incrementa el riesgo de trombosis<sup>58, 59</sup>. La hipertrigliceridemia y los bajos niveles de colesterol HDL son las alteraciones lipídicas más comunes en la obesidad, que se asocian a niveles elevados de FVII y FVIII<sup>9, 29, 60</sup>. Se detectan mayores niveles del fragmento de la protrombina F1+2 que se libera cuando el FXa favorece el paso trombina a partir de la protrombina, que refleja el estado de generación de trombina *in vivo*<sup>61</sup>. Los test de generación de trombina (TGT) confirman este estado de hipercoagulabilidad en los pacientes obesos. Presentan un tiempo de latencia más corto y un mayor pico de generación de trombina y ETP (endogenous thrombin potencial, área bajo la curva) comparado con el

grupo control. Los pacientes con obesidad respecto a aquellos con sobrepeso presentan una tendencia similar en los parámetros del TGT<sup>41</sup>.

### 1.1.1.3. Cambios inflamatorios en la obesidad

- El tejido adiposo de los individuos obesos se caracteriza por la presencia de adipocitos hipertrofiados e hiperplásicos que se acompaña de angiogénesis debido a la migración y replicación de células endoteliales vasculares en el tejido adiposo. El tejido adiposo secreta factores pro-angiogénicos, entre los que se incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular, hepático, plaquetario, de fibroblastos y factor  $\beta$ . Además, los adipocitos secretan metaloproteasas, activadores del plasminógeno y catepsinas que promueven la desestabilización vascular debido a la degradación de la membrana basal y proteólisis local de las proteínas de la matriz extracelular<sup>62</sup>. La remodelación del tejido adiposo se caracteriza por infiltración de células inflamatorias, particularmente de macrófagos. El aumento de los ácidos grasos libres induce la expresión endotelial de moléculas proinflamatorias y de adhesión, que favorecen el reclutamiento de los monocitos y la interacción entre éstos y el endotelio vascular, estimula la proliferación de células de músculo liso y modifica los componentes de la matriz extracelular aumentando la retención de lípidos<sup>63</sup>. La producción excesiva de adipoquinas como leptina y adiponectina así como de otras sustancias pro-inflamatorias como interleucina 1 (IL-1), IL-6 y TNF- $\alpha$  contribuyen al crecimiento de la placa aterosclerótica y a la insulino-resistencia<sup>64</sup>. Todo este proceso activa la hemostasia al inducir la síntesis de FT en células mononucleares y

endoteliales. En este contexto, los adipocitos también expresan PAI-1 implicado en el desarrollo del proceso trombótico<sup>65</sup>.

- La adiponectina, fundamentalmente producida por los adipocitos, tiene una función anti-aterogénica y anti-inflamatoria. Tras una lesión vascular, la adiponectina se adhiere a la pared arterial impidiendo la adhesión de monocitos inducidos por TNF- $\alpha$ . Además, inhibe la expresión de FT y aumenta la expresión de TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Su acción anti-inflamatoria se centra en bloquear la producción de moléculas de adhesión y de citoquinas pro-inflamatorias<sup>65</sup>. Los pacientes con ECV y los obesos presentan bajos niveles de adiponectina circulantes<sup>66</sup>.
- La leptina, de producción casi exclusiva por los adipocitos, ejerce su acción mediante unión a su receptor, que activa la vía JAK/STAT y MAPK. Regula la necesidad alimentaria a través del sistema nervioso central, desciende con la ingesta alimentaria y aumenta con el consumo de energía. Los niveles en plasma de leptina son proporcionales a la masa adiposa, por lo que la población obesa presenta niveles aumentados de leptina circulante. Sin embargo, con frecuencia la población obesa presenta resistencia a la leptina, debido a un defecto de transporte de la leptina a nivel de la barrera hematoencefálica ó a un aumento de los niveles del supresor de citoquina de señalización SOCS3, que bloquea la vía JAK<sup>67</sup>. La leptina contribuye a la lesión endotelial, que determina la formación y crecimiento de la placa aterosclerótica. Existe una correlación entre los niveles de leptina, VCAM y trombosmodulina, marcadores de lesión endotelial<sup>68</sup>. La leptina induce la expresión de la

PCR, mediador importante en el desarrollo y progresión de la lesión aterosclerótica a través de activación del receptor de leptina y especies reactivas de oxígeno (ROS)<sup>69</sup>. Se ha descrito la presencia del receptor de leptina en las plaquetas y actúa sinérgicamente con ADP en la agregación plaquetaria in vitro<sup>70</sup>. Se ha descrito una correlación positiva entre los niveles de leptina y FT con aumento asimismo de los monocitos, lo que genera un estado protrombótico y proinflamatorio<sup>65</sup>.

- Los niveles de IL-6 están aumentados en pacientes obesos<sup>9</sup>. Hasta 1/3 de IL-6 proviene del tejido adiposo. La producción de IL-6 está aumentada por IL-1 y TNF- $\alpha$  y se asocia con el desarrollo de eventos trombóticos. Promueve la agregación plaquetaria, altera la morfología y reactividad de las plaquetas liberadas desde la médula ósea, promueve la síntesis de fibrinógeno, moléculas de adhesión endotelial y disminuye la secreción de adiponectina<sup>9, 71</sup>.
- La síntesis de TNF- $\alpha$  aumenta con la obesidad y contribuye a la insulinoresistencia inhibiendo la actividad y señalización del receptor de insulina. TNF- $\alpha$  estimula la producción de leptina, reduce la secreción de adiponectina, aumenta PAI-1 y promueve la expresión de moléculas de adhesión endotelial<sup>52</sup>.
- La PCR es un potente marcador inflamatorio que se correlaciona con el IMC y acúmulo visceral de grasa. Contribuye a la trombosis por diferentes mecanismos: aumenta la expresión de moléculas de adhesión endotelial, estimula la producción de macrófagos y/o citoquinas inflamatorias que pueden facilitar la ruptura de la placa aterosclerótica e inducir la expresión de FT<sup>72</sup>.

Todos estos fenómenos tienen como consecuencia un aumento de la generación de trombina, asociado al estado pro-inflamatorio y pro-trombótico<sup>63</sup>.

73

En la *figura 1* se resumen los principales cambios fisiopatológicos en la obesidad que predisponen a la trombosis

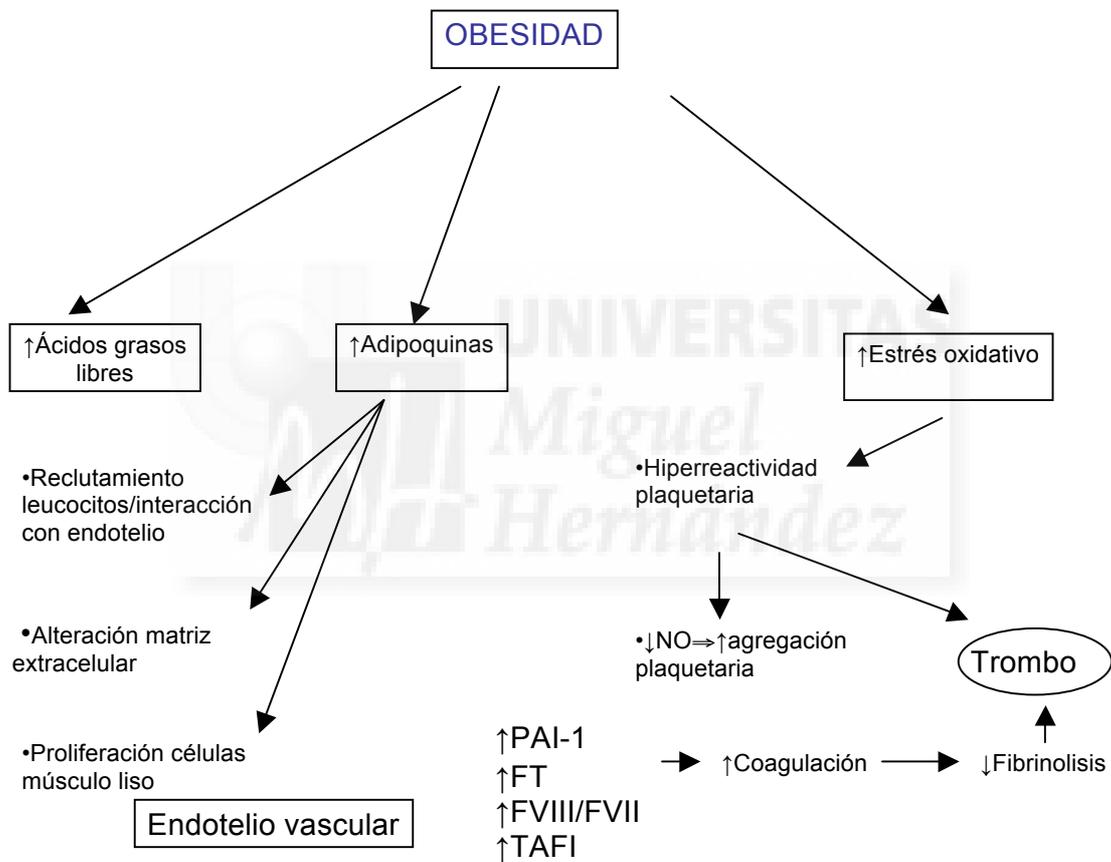


Figura 1: Efecto de la obesidad en la fisiopatología del proceso aterotrombótico

Adaptado de Badimon et al TH 2013<sup>63</sup>

## 1.1.2 . Patología trombótica y obesidad

### 1.1.2.1 Patología trombótica arterial

La obesidad, mediada por la hiperleptinemia y la inflamación, genera mayor vulnerabilidad a la ruptura de la placa aterosclerótica y predispone, por tanto, a un mayor número de eventos de síndrome coronario agudo, mediado por el FT endotelial que activa la cascada de la coagulación y promueve el desarrollo del trombo<sup>23, 47, 74</sup>.

La probabilidad de padecer un evento coronario es 3 veces superior en sujetos con un IMC > 29 kg/m<sup>2</sup> respecto a aquellos con un IMC < 21 kg/m<sup>2</sup><sup>75</sup>. A cualquier nivel de IMC el aumento de peso tiene una relación lineal con la ECV. El aumento de gasto cardiaco asociado a la obesidad produce miocardiopatía y fallo cardiaco<sup>76</sup>. Del mismo modo, el Framingham Heart Study mostró un incremento del 5% de insuficiencia cardiaca en hombres y un 7% en mujeres por cada aumento de 1 kg/m<sup>2</sup> en el IMC. Comparados con los sujetos con IMC normal, los obesos presentan 2 veces más riesgo de fallo cardiaco<sup>77</sup>. En un estudio prospectivo que incluyó más de un millón de adultos de los Estados Unidos, el riesgo de muerte debido a ECV aumentó considerablemente en mujeres con un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> y en hombres con IMC superior a 26,5 kg/m<sup>2</sup><sup>78</sup>.

Además, la asociación de obesidad con DM ó resistencia a la insulina, HTA y DLP predispone a una mayor incidencia de ECV aguda y ACV<sup>79</sup>.

Diversos estudios han demostrado una asociación entre la obesidad y el riesgo de ACV trombótico tanto en hombres como en mujeres, a destacar un OR de 1,95 al comparar hombres con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> respecto a los que presentaban IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> y un OR de 1,90 al comparar mujeres con IMC entre 29 y 32

kg/m<sup>2</sup> respecto a las que presentaban IMC < 21 kg/m<sup>2</sup> <sup>80, 81, 82</sup>. Los niveles de leptina aumentados predispone al desarrollo de ACV, ya sea hemorrágico o trombótico, independientemente de la edad ó la HTA en ambos sexos <sup>83</sup>. Existe, por otro lado, una asociación entre la obesidad y el desarrollo de EAP. Los individuos fumadores tienen más riesgo de EAP, debido probablemente a la hiperfibrinogenemia, mayor estrés oxidativo y marcadores de inflamación <sup>84, 85</sup>.

#### **1.1.2.2.. Patología trombótica venosa**

A pesar del amplio rango de incidencia de ETEV descritos pacientes obesos <sup>86</sup> y a la ausencia de estudios prospectivos randomizados controlados, la obesidad mórbida se considera un factor de riesgo de desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) <sup>87</sup>. Stein y colaboradores mostraron un riesgo relativo en pacientes obesos del doble respecto a los pacientes no obesos tanto para TVP (RR: 2,50, IC 95%: 2,49-2,51) como TEP (RR: 2,18; IC 95%: 2,16-2,19), aumentando hasta 5 veces en pacientes menores de 40 años (RR en TEP: 5,19, IC 95%: 5,11-5,28. RR en TVP: 5,2, IC 95%: 5,15-5,25) <sup>18</sup>.

El riesgo de presentar trombosis es 2 veces superior en pacientes no encamados con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>88</sup>.

Datos del Nurse Health Study indican que un IMC elevado tiene una correlación lineal con la aparición de TEP en mujeres, con un incremento 6 veces superior si IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> ó más <sup>89</sup>.

La obesidad potencia de manera notable otros factores de riesgo conocidos para la aparición de ETEV, como la asociación de tabaquismo y sedentarismo

que aumentan el riesgo en pacientes con  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ . También existe evidencia de asociación entre la obesidad, síndrome metabólico y ETEV<sup>90, 91</sup>. En la obesidad se han descrito alteraciones en los parámetros del estudio de hipercoagulabilidad que explican una mayor incidencia de ETEV. Los pacientes obesos duplican el riesgo (Hazard Ratio de 5,27 (IC 95%: 2,74-10,14) de desarrollo de ETEV si se asocia con la mutación del Factor V Leiden y lo cuadruplican con la mutación de la protrombina PTG20210A (Hazard Ratio de 6,89 (IC 95%: 1,18-40,22)<sup>92</sup>. Gary et al demostraron que la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos era más frecuente en pacientes con ETEV obesos respecto a la población no obesa. Tenían además niveles más elevados de fibrinógeno, que aumentaba paralelamente a mayor  $IMC$ <sup>93</sup>. En un estudio que incluyeron 180 pacientes candidatos a cirugía bariátrica se observó una mayor incidencia de trombofilia tanto adquirida como congénita respecto a la población general. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) para todos los parámetros excepto para la homocisteína. Los pacientes obesos presentaron un aumento del dímero D en un 31%, fibrinógeno en un 40%, factor VIII en un 50%, factor IX en un 64%, factor XI en un 50% y anticoagulante lúpico en un 13%. Por tanto, los pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica presentan una mayor incidencia de trombofilia genética y adquirida (a excepción de la homocisteína), por lo que nos puede ayudar a estratificar el riesgo de ETEV en cada paciente y ofrecer una profilaxis antitrombótica personalizada<sup>94</sup>.

Se ha observado, además, que los obesos tienen una mayor incidencia de trombosis recurrente. En una cohorte que incluyeron 1107 pacientes con una primera trombosis no provocada tras suspender la anticoagulación, la

probabilidad de recurrencia fue de 9,3% en pacientes no obesos, del 16,75% en pacientes con sobrepeso (IMC entre 25-29 kg/m<sup>2</sup>) y del 17,5% en pacientes obesos (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>)<sup>95</sup>.

Sonnevi et al estudiaron la asociación entre obesidad, inflamación y generación de trombina en mujeres con alto riesgo trombótico, con 1 episodio previo de ETEV. Se incluyeron 156 mujeres entre 18-65 años y la muestra se obtuvo 3 semanas tras el cese del tratamiento anticoagulante. La generación de trombina empezó más tarde pero más pronunciada (lag time, LT) con un mayor ETP respecto a los pacientes no obesos. Asimismo, se observó mayores niveles de fibrinógeno, PCR y PAI-1. Los niveles altos de fibrinógeno fueron considerados como la principal causa del prolongamiento del LT mientras que los niveles de protrombina podrían explicar el mayor ETP. Estos resultados explican la relación entre obesidad, inflamación y mayor generación de trombina en mujeres con alto riesgo de trombosis futura<sup>17</sup>.

El TAFI y los mecanismos genéticos que regulan su expresión pueden desempeñar un papel fundamental en la fisiopatología trombótica arterial y venosa. Inhibe la fibrinólisis y promueve la resistencia del trombo al tratamiento fibrinolítico, su persistencia e incluso su progresión, favorece la ineficacia del tratamiento coadyuvante con heparina y antiagregante y aumenta, por tanto, el riesgo de recurrencia isquémica y muerte<sup>57, 96, 97</sup>.

Una mayor actividad del sistema endocanabinoide se ha propuesto como mecanismo de menor mortalidad en pacientes obesos con TEP<sup>98, 99</sup>. Se ha descrito niveles aumentados de endocanabinoide endógeno 2-arichidonoyl glicerol a mayor IMC pero no de endocanabinoide anandamida. Asimismo, este grupo observó una menor expresión del gen en tejido adiposo de receptor tipo

1 canabinoide en pacientes obesos respecto a los no obesos<sup>100</sup>. Los endocannabinoides en ratas (palmitoyletanolamida y nabilona sintética) se han asociado a un menor número de eventos cardíacos y efecto antiinflamatorio. Inhiben la secreción de serotonina por los mastocitos, que liberan mediadores inflamatorios como histamina y serotonina, implicados en la vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y activación de nociceptores. Conti et al observaron que los endocannabinoides son dosis dependiente en reducir el edema y la hiperalgesia<sup>101</sup>.

## **1.2. PROFILAXIS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES OBESOS**

La trombopprofilaxis farmacológica reduce el riesgo relativo de TVP en un 45-63% en pacientes médicos hospitalizados y en un 60% en pacientes quirúrgicos comparados con no profilaxis<sup>102, 103, 104</sup>. Mientras que la posología farmacológica está bien caracterizada en pacientes de peso normal, la dosis a utilizar en pacientes obesos y críticos plantea diversas dificultades, debido a los cambios que se producen tanto en la distribución del fármaco como en su farmacocinética<sup>105, 106</sup>. En los pacientes obesos existe un aumento del volumen de distribución de los fármacos lipófilos y una reducción relativa de la vascularización del tejido adiposo, lo cual puede comportar una sobredosificación de las medicaciones<sup>107</sup>.

El conocimiento sobre el manejo de la trombopprofilaxis en poblaciones especiales es, por tanto, limitado. Los pacientes con obesidad mórbida y los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tienen una alta predisposición a

padecer ETEV, pero el grado de evidencia descrito en la literatura es bajo ya que estos pacientes están infrarrepresentados en los ensayos clínicos<sup>73</sup>.

Los esquemas actuales de profilaxis de ETEV abarcan distintas modalidades, entre las que incluimos la heparina no fraccionada (HNF), la heparina de bajo peso molecular (HBPM), medidas físicas como medias de compresión gradual (MCG) ó compresión neumática intermitente (CNI) y los filtros en vena cava inferior (VCI).

1) Respecto a la *HNF*, existen muy pocos estudios en pacientes obesos. En una serie de 700 pacientes con IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> sometidos a laparoscopia en Y de Roux, se administró HNF ajustada a los niveles anti-Xa. El TEP fatal ocurrió en un 0,4% de los pacientes y en un 1% de los casos se describió sangrado que precisó transfusión de concentrados de hematíes. La dosis media de HNF necesaria para conseguir niveles de adecuados de anti-Xa (entre 0,11-0,25 U/ml) fue de 8000 UI cada 12 horas<sup>108</sup>. Otro estudio con 822 pacientes de cirugía bariátrica se administró HNF de 400 U/hora en infusión continua (9600 U/día). La TVP ocurrió en 0,12% de los pacientes y sangrado mayor en un 1,3%<sup>109</sup>.

2) Dada la biodisponibilidad impredecible y efectos anticoagulantes de la HNF, está siendo reemplazada por las HBPM. Se administran vía subcutánea y presentan una biodisponibilidad cerca del 100% incluso a bajas dosis. Su aclaramiento es básicamente por vía renal, por lo que es necesario el ajuste de dosis en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min. Asimismo, las HBPM presentan una bajo volumen de distribución y no se distribuyen adecuadamente en tejido adiposo. Debido a la farmacocinética de las HBPM en tejido graso, se recomienda monitorizar el factor Xa 4 horas tras la administración de la dosis

de HBPM con la finalidad de evitar sobredosificación en los pacientes obesos<sup>110</sup>. Freeman y colaboradores diseñaron el primer estudio prospectivo comparativo de 3 regímenes de dosificación de enoxaparina en pacientes médicos hospitalizados con obesidad extrema (IMC igual o superior a 40 kg/m<sup>2</sup>): dosis fijas de enoxaparina 40 mg/día (n=11), dosis bajas de enoxaparina basada en peso 0,4 mg/kg/día (n=9) o dosis alta de enoxaparina basada en peso 0,5 mg/kg/día (n=11). Los pacientes que recibieron dosis altas alcanzaron con más frecuencia los niveles objetivo de anti-Xa respecto a los otros grupos (p<0,05). No se describió ningún efecto adverso<sup>111</sup>.

En pacientes médicos con obesidad mórbida, el uso de HBPM ajustada al peso, en dosis de enoxaparina 0,5 mg/kg/día es viable y produce niveles de anti-Xa dentro del intervalo recomendado para la tromboprofilaxis, sin signos de actividad anti-Xa excesiva<sup>112</sup>.

La dosis de dalteparina de 7500 UI/24 horas en profilaxis en pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica permite obtener un nivel de anti-Xa dentro del rango terapéutico en un número considerable de pacientes sin aumento del riesgo de sangrado. Simoneau et al incluyeron 135 pacientes obesos mórbidos que recibieron dalteparina en tromboprofilaxis tras cirugía bariátrica. El 60% de los pacientes alcanzaron un nivel antiXa en rango y sólo se detectaron 3 episodios hemorrágicos no relacionados con niveles antiXa supratrapéuticos<sup>113</sup>.

La dosificación de tinzaparina ajustada al peso es apropiada en pacientes con hasta 165 kg de peso. Hainer et al llevaron a cabo un estudio prospectivo y randomizado para evaluar la eficacia de 2 dosis de tinzaparina: 175 UI/kg (dosis terapéutica) ó 75 UI/kg (dosis profiláctica). Se incluyeron 37 pacientes

obesos (peso entre 101-165 kg, IMC entre 26-41 kg/m<sup>2</sup>). Para la dosis de 175 UI/kg, la actividad anti-Xa fue de 0,81 UI/ml, mientras que la actividad anti-IIa fue de 0,34 UI/kg, ambos resultados aproximadamente a las 4 horas de la administración de tinzaparina. Para la dosis de 75 UI/kg, la actividad anti-Xa fue de 0,34 UI/ml y la anti-IIa de 0,12 UI/ml. El aclaramiento anti-Xa resultó discretamente reducido en pacientes con 175 UI/kg respecto a los que recibieron 75 UI/kg. (2,40 vs 3,11 l/h respectivamente). Por tanto, en estos pacientes se alcanzó niveles antiXa y anti-IIa en un alto porcentaje de pacientes sin aumento de sangrado, por lo que la farmacodinámica de tinzaparina no se ve influida por el peso ó IMC<sup>114</sup>.

Existen pocos datos publicados con bemiparina. En un estudio realizado en pacientes obesos operados de cirugía ortopédica (n=750) se administraba 3500 UI ó 5000 UI/24 horas en pauta de trombopprofilaxis. La incidencia de ETEV fue muy baja en ambos grupos (ratio=0,35 (95%IC: 0,03-2,91)), sin diferencia significativa a mayor dosis. No objetivaron complicaciones derivadas de la dosis más alta<sup>115</sup>. No se han descrito en la literatura estudios de bemiparina en cirugía bariátrica.

3) *Fondaparinux* es un pentasacárido sintético con actividad anti-Xa mediante unión a la antitrombina. Igual que las HBPM, su biodisponibilidad alcanza prácticamente el 100%, se administra vía subcutánea y se elimina vía renal, pero tiene una vida media más larga que las HBPM (16 horas vs 4-6 horas). En paciente con obesidad, los datos farmacocinéticas apoyan el uso de dosis más alta que las establecidas en pacientes sin sobrepeso para alcanzar niveles anti-Xa adecuados<sup>116</sup>. Fondaparinux no tiene un antídoto específico y dosis más

altas aumenta el riesgo de sangrado, por lo que se recomiendan más estudios antes de su uso rutinario en estos pacientes.

4) La *profilaxis mecánica* para prevención de ETEV incluye fundamentalmente las MCG y CNI. En pacientes obesos operados de cirugía bariátrica, la evidencia disponible demuestra que las MCG reducen la incidencia de TVP distal y asintomática en un 65% en comparación con la no utilización de profilaxis, pero no se ha demostrado su eficacia en la prevención de TVP proximal ni del TEP. Por su parte, la CNI reduce el riesgo de TVP distal y asintomática y TVP proximal en un 60%, sin que se pueda concluir su efectividad para prevenir el TEP<sup>102</sup>. Pero plantean problemas de adherencia al tratamiento por parte de algunos pacientes que no los toleran bien o por utilización inadecuada. Los métodos mecánicos combinados con los farmacológicos aumentan la eficacia de éstos, sin que aumente el riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>117</sup>. Ambos tipos de profilaxis juntos reducen la incidencia de TVP distal en un 60% y de TVP proximal en un 72% en comparación con los métodos farmacológicos utilizados de forma aislada, pero la reducción de TEP no es significativa. Según las guías ACCP (American College of Chest Physicians), no se recomienda el uso aislado de profilaxis mecánica sin profilaxis farmacológica excepto si existe un riesgo de sangrado elevado<sup>102</sup>. Asimismo, un metanálisis de la literatura analizó 16 ensayos comparando la HNF ó HBPM con la CNI y las MCG en pacientes quirúrgicos. En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la eficacia. Sin embargo, cuando se analizaron los datos de las HBPM, el riesgo de TVP fue un 80% mayor en los pacientes con profilaxis mecánicas, aunque se redujo en este grupo en un 57% el riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>118</sup>.

5) El empleo de filtros de VCI en cirugía bariátrica está aumentado de forma considerable, ya que pacientes seleccionados de cirugía bariátrica presentan alto riesgo de ETEV a pesar del empleo de profilaxis antitrombótica. Existen pocos estudios publicados en la literatura que emplean estos filtros<sup>98, 119</sup>. Reducen los TEP postoperatorios, sobre todo en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, estos estudios no son randomizados e incluyen un bajo número de pacientes. Por tanto, actualmente no se recomienda el uso rutinario de filtros de VCI en estos pacientes.

### **1.3. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y CIRUGÍA BARIÁTRICA**

La cirugía bariátrica está indicada en individuos obesos con  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  mantenido más de 3-5 años en los que el tratamiento médico no ha dado resultados satisfactorios tras al menos 1 año de tratamiento médico adecuado y con buena adherencia del paciente<sup>120</sup>. También se consideran candidatos los pacientes obesos con  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$  que han fracasado a tratamiento médico 2 años consecutivos y que presentan patologías secundarias a la obesidad que limitan su vida diaria y que son susceptibles de mejorar con la pérdida de peso (por ejemplo: síndrome de apnea del sueño (SAOS), HTA, DM, DLP, cardiopatía isquémica, osteoartropatía severa...) <sup>59</sup>.

La ETEV es causa mayor de morbimortalidad perioperatoria en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica<sup>121</sup>. El estrés quirúrgico con inmovilización prolongada asociado a un estado de hipercoagulabilidad descrito en estos pacientes pueden explicar la incidencia de eventos tromboembólicos en esta población<sup>122</sup>. La incidencia global de TVP oscila entre 1-3%<sup>123</sup>; 0,1%-1,3% en pacientes con TEP<sup>124</sup> mientras que el TEP fatal después de la cirugía bariátrica

aunque infrecuente, incide en el 0,23%<sup>125</sup>. Todos los pacientes que se someten a cirugía bariátrica presentan alto riesgo de ETEV, por lo que es fundamental aplicar una correcta profilaxis antitrombótica. Según el estudio PROBE, los factores de riesgo de desarrollo de ETEV tras cirugía bariátrica son: tabaquismo, edad mayor de 40 años, IMC>60 kg/m<sup>2</sup> e historia previa de ETEV<sup>126</sup>. Asimismo, el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes postoperados de cirugía bariátrica que no recibieron profilaxis farmacológica fue del 2,4% y un 0,3% de TEP fulminante<sup>126, 127</sup>. La profilaxis rutinaria de ETEV en pacientes candidatos a esta cirugía, ya sea farmacológica y/o mecánica, es ampliamente utilizada, alcanzando al 95% de los pacientes<sup>121</sup>. Sin embargo no existe un consenso acerca de la dosificación y duración de la trombopprofilaxis en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, ya que este grupo de pacientes está a menudo infrarrepresentados ó excluidos de los ensayos clínicos<sup>128</sup>.

A pesar del número creciente de intervenciones de cirugía bariátrica en países occidentales, hay muy pocos ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados sobre la prevención de ETEV en este grupo de pacientes, por lo que las recomendaciones de profilaxis antitrombótica son equiparables a las de los pacientes quirúrgicos no ortopédicos de moderado-alto riesgo<sup>102</sup>. En las guías ACCP, no hay datos que sugieran el uso de dosis de HBPM superiores a las habituales en pacientes obesos<sup>102</sup>. En muchos de los estudios, el peso corporal total (PCT) fue muy variable y existe incertidumbre respecto a si la dosis de HBPM en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica debe basarse en el IMC o en el PCT, puesto que la adiposidad tiene una composición vascular diferente de la masa corporal magra. Por tanto, hasta que no se dispongan de datos más

definitivos, no se puede establecer unas recomendaciones específicas sobre la dosis óptima de HBPM en los pacientes de cirugía bariátrica. Hasta el momento, la dosis de HBPM a utilizar depende del riesgo hemorrágico y trombótico de cada paciente, de la experiencia del médico prescriptor, de la disponibilidad de monitorización del laboratorio y del coste<sup>129</sup>.

Scholten et al obtuvieron una menor incidencia de TEP al administrar dosis alta de enoxaparina (40 mg vs 30 mg cada 12h) sin aumento de las complicaciones hemorrágicas<sup>130</sup>. Rowan et al compararon en pacientes sometidos a derivación gástrica ó banda gástrica por vía laparoscópica con IMC medio de 50 kg/m<sup>2</sup> los mismos 2 regímenes de enoxaparina que en el estudio de Scholten (40 mg vs 30 mg cada 12 horas). Los niveles de anti-Xa se determinaron 4 horas tras la primera y tercera administración. Los niveles de 0,18 y 0,44 IU/ml se consideraron adecuados. La dosis de 40 mg 2 veces al día permitió obtener unos niveles de anti-Xa dentro del rango en sólo el 42% de los pacientes tras la tercera inyección, superior en todo momento a la dosis de enoxaparina 30 mg/12h. Los niveles no fueron supratrapéuticos en ningún caso. Por tanto, los autores consideraron que la dosis de 40 mg cada 12 horas puede no ser suficiente en pacientes sometidos a cirugía bariátrica<sup>131</sup>. Kalfarentzos et al no determinaron una diferencia en la frecuencia de ETEV al administrar distintas dosis de nadroparina<sup>132</sup>. En la misma línea, en un ensayo prospectivo que incluyeron 223 pacientes sometidos a un bypass gástrico en Y de Roux, se administró heparina profiláctica ajustada a su IMC (enoxaparina 40 mg/12h si IMC < ó igual a 50 Kg/m<sup>2</sup> o enoxaparina 60 mg/12h si IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>), alcanzándose niveles dentro de rango profiláctico en 74% de los pacientes tras las tercera dosis de enoxaparina. Un paciente presentó ETEV (0,45%) y cuatro

pacientes precisaron transfusión (1,79%), pero el sangrado no se asoció a niveles elevados de anti-Xa<sup>133</sup>.

Simoneau et al observaron que la administración de enoxaparina 60 mg/12h fue superior a la de 40 mg/12h a la hora de conseguir niveles profilácticos de anti-Xa (0,43 UI/ml vs 0,21 UI/ml) tras la tercera administración ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, el grupo de pacientes que recibió 60 mg/12h presentó niveles supraterapéuticos (57% de los niveles anti-Xa tras la tercera administración). El nivel máximo de anti-Xa en este grupo fue de 0,54 UI/ml pero ningún paciente presentó episodios hemorrágicos<sup>134</sup>.

Una revisión sistemática que incluyó 6 estudios con 1858 pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica concluyó que la incidencia de ETEV fue del 0,54% (IC 95%: 0,2-1%) en pacientes con dosis profilácticas de heparina ajustada al peso versus una incidencia de 2% (IC 95%: 0,1-6,4%) en caso de no ajuste de dosis según el peso del paciente. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La tasa de sangrado fue similar en ambos grupos (1,6 % (IC 95%:0,6-3%) en primer grupo versus 2,3% (IC 95%: 1,1-3,9%)<sup>135</sup>.

Según un estudio realizado por Stroh y colaboradores en Alemania, el riesgo de TVP y TEP no difieren según el tipo de cirugía bariátrica. Se realizaron 11835 intervenciones (72% en mujeres, 23% en hombres) entre enero de 2005 y diciembre de 2010. Los procedimientos más frecuentemente realizados fueron el bandeo gástrico, bypass gástrico en Y de Roux, la implantación de balones gástricos y gastrectomía tubular (GT). La incidencia global de TVP fue de 0,06% y de TEP del 0,08%, sin diferencias significativas entre los diferentes procedimientos realizados<sup>117</sup>. Lupoli et al no registraron ningún evento

trombótico tras la cirugía bariátrica (procedimientos quirúrgicos: GT y bypass gástrico en Y de Roux) <sup>59</sup>.

A pesar de la baja incidencia de ETEV postoperatoria y que la gran mayoría de los pacientes reciben profilaxis farmacológica y/o mecánica, es importante tener en cuenta los factores de riesgo de ETEV en estos pacientes. Además de la obesidad, se incluyen el sexo masculino (OR 2,08 IC 95%:1,36-3,19), edad avanzada (cada 10 años OR 1,25; IC 95%: 1,03-1,51), tabaquismo, tiempo de cirugía superior a 3 horas (OR 1,86; IC 95%: 1,07-3,26), tipo de cirugía (bypass gástrico: OR 6,48; IC 95%: 2,17-9,41), GT: OR: 3,5; IC 95%: 1,30-9,34), historia previa de ETEV (OR 4,15; IC 95%: 2,42-7,08). .El 97% de los pacientes tenían un riesgo de ETEV inferior al 1% <sup>136, 137</sup>.

Por tanto, dadas las características de los pacientes de cirugía bariátrica, se consideran de alto riesgo trombótico, por lo que las recomendaciones de profilaxis antitrombótica son equiparables a la de los pacientes quirúrgicos generales de alto riesgo (se incluyen en este grupo laparotomías o cirugía pélvica, sobre todo pacientes con cáncer) <sup>102</sup>.

Tal como recomienda la guía ACCP, se aconseja prolongar la profilaxis con HBPM durante 4 semanas. Según un estudio de Rasmussen et al, la incidencia acumulada de ETEV se redujo de un 16,3% en pacientes que completaron 1 semana de profilaxis antitrombótica (29 de 178 pacientes) a un 7,3% en aquellos que completaron 30 días (12 de 165 pacientes) (reducción de riesgo de 55%, IC 95%: 15-76, p: 0,012), sin que aumente el riesgo de complicaciones hemorrágicas (0,5% vs 1,8%) <sup>138</sup>.

Si comparamos con la cirugía ortopédica mayor en pacientes que reciben profilaxis con HBPM, el porcentaje de TVP a los 14 días de la intervención, es

de 0,80% y TEP de 0,35%, reduciéndose a los 35 días de profilaxis antitrombótica (TVP de 0,45% y TEP de 0,20%), no se obtuvo conclusiones en relación con el sangrado y tasa de mortalidad <sup>102</sup>.

#### **1.4. MODIFICACIÓN DEL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD, INFLAMATORIO Y HEMODINÁMICO TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

Tras la cirugía bariátrica se consigue una pérdida significativa del peso corporal que conlleva una mejoría de los factores de riesgo protrombóticos asociados a la obesidad.

Estos cambios en la hipercoagulabilidad se acompañan de una mejoría en los parámetros inflamatorios, metabólicos y hemodinámicos, lo que disminuye el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>9, 64</sup>.

##### **1.4.1 Modificación del estado de hipercoagulabilidad**

Kopp y colaboradores incluyeron 37 pacientes con obesidad mórbida (IMC entre 42-53 kg/m<sup>2</sup>) que se sometieron a gastroplastia electiva y se midieron diferentes parámetros hemostáticos, metabólicos e inflamatorios previo a la cirugía y 14 meses después. Se observó una reducción significativa de FT (314+/-181 vs 235+/-113 pg/ml, p:0.04), FVII coagulante (130+/-22% vs 113+/-19%, p:0.023), y F1+2 de la protrombina (2,4 +/- 3,4 vs 1,14+/-1,1 nm, p:0,04), así como normalización del metabolismo de la glucosa en el 50% de los pacientes obesos clasificados previos a la intervención como diabéticos o intolerantes a la glucosa. Estos eventos contribuyen a una reducción del riesgo cardiovascular asociados a la obesidad<sup>139</sup>.

La generación de trombina disminuye de manera considerable tras la pérdida de peso. Se estudiaron 36 pacientes con obesidad mórbida ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ) antes y a los 2 años tras cirugía bariátrica, se incluyó un grupo control normopeso. Los pacientes perdieron una media de 41 kg de peso, con un IMC previo a la intervención de  $45 \pm 5$  y posterior a la intervención de  $31 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ . Se observó un alargamiento de la fase de latencia, así como un descenso significativo de pico de trombina y área bajo la curva respecto a los valores preoperatorios. Se alcanzaron cifras similares al grupo control, sin embargo, el pico de trombina permanecía alto significativamente en pacientes obesos operados respecto al grupo control. Los niveles de FT, PAI-1 y F1+2 de la protrombina también disminuyeron de forma significativa tras la cirugía. Los cambios presentados en el TFPI y de fibrinógeno no fueron estadísticamente significativos. Los parámetros metabólicos también experimentaron una mejoría significativa tras la cirugía, incluyendo la tensión arterial, el colesterol, triglicéridos y los niveles de glucosa. Además, los parámetros inflamatorios mejoraron tras la cirugía (a destacar la PCR ( $p < 0,001$ ))<sup>61</sup>. Dal Molin et al también estudiaron 41 obesos mórbidos candidatos a cirugía bariátrica y observaron una mejoría de los parámetros inflamatorios (PCR, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 (intercellular adhesión molecule-1)) y aumento de citocinas antiinflamatorias (adiponectina, IL-10) ( $p < 0,01$ ) tras la misma. Del mismo modo, los parámetros metabólicos (tensión arterial, glucemia y colesterol y triglicéridos) y trombóticos (PAI-1)<sup>140</sup>.

Se ha descrito una correlación entre los niveles de MP circulantes procoagulantes y parámetros metabólicos (a destacar: tensión arterial, colesterol, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y sensibilidad a la insulina) e

inflamatorios (a destacar la PCR) tras la cirugía bariátrica. En un estudio realizado por Cheng et al, incluyeron 14 pacientes obesos con DM tipo 2 sometidos a cirugía bariátrica. Al mes de la cirugía se redujo el IMC en un 10% aproximadamente, mejoró de manera significativa el perfil glucémico (expresado por disminución de la HbA1c), disminuyeron los niveles de PCR y se observó una reducción superior al 60% de los niveles de MP sobre todo las de origen plaquetario y endotelial ( $p < 0,05$ ). A los 12 meses de la cirugía, el IMC se redujo en un 20%, el control glucémico se mantenía, la PCR seguía similar a los niveles del mes postcirugía y las MP de origen monocitario experimentaron una reducción significativa y se mantenían los niveles de las demás ya alcanzados al mes de la cirugía. Se asoció la reducción de MP y PCR al mes de la cirugía a la mejoría del perfil glucémico ( $p < 0,05$ ) y a los 12 meses con la reducción del IMC ( $p < 0,05$ )<sup>141</sup>.

Por tanto, se sugiere que la cirugía bariátrica restaura la lesión vascular y estabiliza el sistema hemostático procoagulante e inflamatorio asociados a la obesidad ya que se reduce la liberación de FT y niveles de MP de origen plaquetario, endotelial y monocitario. La sensibilidad a la insulina mejora tras la cirugía bariátrica y mejora el estado proinflamatorio por menor expresión de marcadores inflamatorios como  $TNF\alpha$ , PCR e interleucinas<sup>40, 140, 142, 143, 144</sup>.

La pérdida de peso disminuye la liberación de MP procoagulantes tanto de origen plaquetario como leucocitario, reduce los niveles de PAI-1, FT y los niveles de leptina y los marcadores inflamatorio, lo que contribuye a una disminución del riesgo cardiovascular<sup>38</sup>.

#### 1.4.2. Modificación del estado inflamatorio

Se ha objetivado una mejoría del estado pro-inflamatorio asociado a la obesidad. Disminuye la expresión de ICAM-1, molécula de adhesión intercelular para el reclutamiento leucocitario en los sitios de inflamación, así como de otros parámetros inflamatorios, a destacar el  $TNF\alpha$ , PCR, leptina y el ratio leptina/adiponectina. Netto et al observaron que la pérdida de peso en pacientes extremadamente obesos se asociaba a un descenso de ICAM-1 y un aumento de la adiponectina, lo que implica mejoría en la disfunción endotelial basal asociada a la obesidad y reduce, por tanto, el riesgo de aterosclerosis. Este mismo grupo determinó una correlación positiva en la reducción de PAI-1 y el ratio leptina/adiponectina postcirugía bariátrica, lo que reduce el riesgo inflamatorio y cardiovascular<sup>145</sup>.

La cirugía bariátrica incrementa los niveles de marcadores anti-inflamatorios. Aumentan los niveles de adiponectina y de interleucina 10 (IL-10), que han demostrado su efecto vasoprotector, anti-aterosclerótico y anti-trombótico. El aumento de adiponectina presenta por tanto, una correlación negativa con los marcadores pro-inflamatorios, modula la actividad de los macrófagos facilitando el control de la inflamación e inhibe la transformación de macrófagos en células espumosas al reducir el contenido en colesteril-ester. Además. La adiponectina inhibe los receptores toll-like mediados por activación de  $NFK\beta$  y estimula la activación de la citoquina anti-inflamatorias IL-10 por los macrófagos<sup>146</sup>.

### 1.4.3. Modificación del metabolismo y de la hemodinámica

El paciente que se somete a cirugía bariátrica experimenta una mejoría del perfil glucémico en los primeros días a semanas tras la cirugía. De hecho, Buchwald y col han demostrado que cerca del 87% de pacientes operados de cirugía bariátrica con DM tipo 2 presentaron un control óptimo de la glucemia, requiriendo menor tratamiento para control de la diabetes y alrededor del 78% alcanzaron niveles normales de glucosa<sup>147</sup>. La HbA1c también se reduce de manera significativa tras la cirugía y aumenta la sensibilidad a la insulina 2 veces al mes de la cirugía y 3 veces a los 12 meses. Cheng y colaboradores observaron que al mes post-cirugía la reducción de MP circulantes se asociaba a una reducción significativa de HbA1c pero no con la pérdida de peso, sensibilidad a la insulina, colesterol total o tensión arterial. A los 12 meses post-cirugía se determinó una relación lineal entre la reducción de MP circulantes y el IMC, pero no con el control glucémico, sensibilidad a la insulina, colesterol total y tensión arterial. Esta evidente reducción de MP asociada a la pérdida de peso y mejor control glucémico retarda la activación de vías proinflamatorias asociadas a mal control/progresión de la diabetes<sup>141</sup>.

Se consigue una reducción del IMC en torno a 10-15 kg/m<sup>2</sup> respecto al basal previo a la cirugía, al mes de la cirugía y aproximadamente del 20% a los 12 meses. Este fenómeno conlleva una reducción del colesterol, disminuye a expensas del LDL y también de los triglicéridos. Se consigue un mejor control de la tensión arterial. Estos fenómenos llevan consigo una reducción del riesgo cardiovascular al mejorar los factores de riesgo protrombóticos<sup>40, 61, 140, 141, 143</sup>.



## **2.- Hipótesis**

La obesidad se considera un factor de riesgo de ETEV ampliamente validado en los diferentes modelos de estratificación de riesgo trombótico. Existe un estado de inflamación crónica que modifica al sistema hemostático condicionando un estado de hipercoagulabilidad. Ya que la cirugía bariátrica produce una pérdida considerable de peso y por tanto modifica los FRCV, parece lógico que los parámetros de la hemostasia e inflamatorios asociados a ese estado de hipercoagulabilidad se modifiquen por este intervencionismo, reduciendo el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no está claro en qué medida se modifican los marcadores de hipercoagulabilidad tras la cirugía bariátrica y su evolución en el estado protrombótico inducido por la obesidad.

A pesar del número creciente de intervenciones de cirugía bariátrica en países occidentales, hay muy pocos ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados sobre la prevención de ETEV en este grupo de pacientes, por lo que no existe un consenso acerca de la dosificación y duración de la tromboprofilaxis.

Queremos llevar a cabo, por tanto, un estudio prospectivo que incluya pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica con la finalidad de establecer el impacto desde el punto de vista hemostático y clínico de la cirugía bariátrica, lo cual nos puede ayudar a un mejor manejo clínico de este grupo de pacientes.

Justificación del estudio: Procede, por tanto, un estudio prospectivo en pacientes con obesidad mórbida incluidos en un Programa Estructurado de Cirugía Bariátrica que aporte conocimiento sobre los cambios en la hemostasia inducidos por el ayuno modificado y posterior cirugía, a la vez que facilite el establecimiento de pautas de tromboprofilaxis adaptadas a esta población.



**Los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes:**

**-Primario:**

- Estudiar los cambios evolutivos de los marcadores de hipercoagulabilidad y fibrinólisis en pacientes con obesidad mórbida inducidos por la cirugía bariátrica

**-Secundarios:**

- Analizar la asociación entre los parámetros hemostáticos y los FRCV antes y después de la cirugía bariátrica.
- Evaluar el impacto clínico de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica en el estado de riesgo protrombótico asociado a la obesidad.
- Validar, en base a nuestros resultados, un esquema de profilaxis antitrombótica ajustado al perfil de nuestros pacientes.

## **4.- Material y métodos**



#### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio prospectivo de cohortes en pacientes con obesidad mórbida, incluidos de forma consecutiva y candidatos a cirugía bariátrica. El estudio se ha llevado a cabo en colaboración con los Servicios de Hematología y Hemoterapia, Endocrinología y Nutrición y Cirugía General del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) en el periodo comprendido entre abril de 2014 y abril de 2016

El HGUA es un hospital de tercer nivel y de referencia de cirugía bariátrica de toda la provincia de Alicante, cubriendo una población aproximada de 2 millones de habitantes. Teniendo en cuenta estos datos y revisando los pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica en el HGUA en los años previos, está previsto incluir una media de 90-100 pacientes de toda la provincia de Alicante en 2 años.

Se ha definido el tamaño muestral a posteriori, ya que recogimos datos durante un periodo de tiempo determinado, es decir, sin cálculo de tamaño muestral previo, de forma que calculamos la potencia de nuestra muestra en base a nuestros objetivos. Para el cálculo se estableció el objetivo de comparar la media de IMC antes y después de la cirugía. Como todo cálculo de tamaño muestral se ha necesitado una estimación de los parámetros a encontrar: desviación típica antes de la cirugía: 5,03; desviación típica a los 6 meses de la cirugía: 5,39; diferencia de medias esperadas de 12,04 y coeficiente de correlación entre ambas medidas de -0,294.

Con este objetivo, los parámetros indicados y un tamaño muestral de 94 pacientes, se obtuvo una potencia para el contraste planteado cercana al 100%.

## **4. 2. SELECCIÓN DE PACIENTES:**

### **4.2.1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes obesos mayores de 18 años candidatos a cirugía bariátrica, que presenten un  $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$  ó  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$  con alguna comorbilidad asociada: DM, HTA sistémica, SAOS, DLP, que no han respondido a otros métodos no quirúrgicos para perder peso.
- Todos los pacientes que vayan a ser incluidos deberán haber firmado el consentimiento informado. (Consentimiento Informado incluido en el apéndice)

### **4.2.2. Criterios de exclusión:**

- Rechazo de la cirugía.
- En tratamiento anticoagulante y/o antiagregante en el momento de la inclusión.
- Antecedente de ETEV ó trombosis arterial.
- Cardiopatía isquémica ó ictus isquémico cerebral previo.
- No firmar el consentimiento informado.

## **4.3 : VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO :**

Aplicamos la escala de Caprini y HASBLED respectivamente (ver Anexo, páginas 130 y 132)

## **4.4 : PROTOCOLO DE TROMBOPROFILAXIS . Ver Anexo, página 132**

## **4.5. VARIABLES DEL ESTUDIO**

### **4.5.1. Variables SOCIODEMOGRÁFICAS**

a) Edad, b) Género (Hombre, Mujer).

### **4.5.2. Variables CLÍNICAS**

FRCV: a) DM, b) HTA, c) DLP, d) Tabaquismo, e) Peso del paciente en el momento de la inclusión/IMC, f) Historia familiar de ETEV, g) Cardiopatía isquémica ó ictus isquémico cerebral, h) Apnea del sueño.

### **4.5.3 Variables FARMACOLÓGICAS**

Se registrará la medicación habitual del paciente. Los pacientes en tratamiento antitrombótico en el momento de la inclusión se excluyen del estudio:

a) Antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina, otros), b) Heparinas (HBPM, HNF), c) Inhibidores de la agregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, otros).

### **4.5.4. Variables BIOLÓGICAS**

- Variables ordinarias: a) Índice de Quick (IQ), b) Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), c) Dímero D, d) Fibrinógeno, e) Factor VII coagulante (FVII:C), f) FVIII coagulante (FVIII:C), g) Factor von Willebrand antigénico (FvW Ag) y h) Factor von Willebrand funcional (FvW:RCo, cofactor de la ristocetina), i) Resistencia a la proteína C activada (RPCA).
- Variables extraordinarias: a) PAI-1, b) Generación de trombina incluyendo tiempo de inicio, potencial endógeno (ETP, área bajo la curva), pico máximo de trombina, tiempo en alcanzar el pico máximo de

trombina y tiempo en neutralizar la trombina, c) TAFI funcional, d) TFPI libre, e) MP procoagulantes circulantes, f) Fragmentos 1+2 de la protrombina.

#### **4.6. RECOGIDA DE DATOS Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS**

Las variables clínicas, socio-demográficas y farmacológicas se obtuvieron en el momento de la visita de inclusión rellenando el cuaderno de recogida de datos (CRD), diseñado al efecto.

Las muestras de sangre para el estudio se obtuvieron entre las 8:30 y 9:30 horas de la mañana por punción directa de una vena antecubital del antebrazo, tras una fase de reposo de 15 minutos.

La sangre total se anticoaguló con citrato sódico al 3.2% a una proporción sangre/ citrato de 9/1. En un plazo inferior a 30 minutos tras la extracción se centrifugaron (doble centrifugación) las muestras a 2.500 g durante 15 minutos a temperatura 22-25 ° C, para obtener un plasma pobre en plaquetas (recuento < 10.000/mcl).

El plasma pobre en plaquetas se separó y alícuotó en 6 fracciones de 0.5 ml y se congelaron inmediatamente a -80°C . Para su procesamiento, las alícuotas se descongelaron a 37°C en baño maría durante 10 minutos en un plazo máximo de 4 meses tras la congelación.

Se recogió todo evento hemorrágico y trombótico clínicamente significativo. Se ha recogido la localización y gravedad de los eventos y, en su caso, si ha precisado soporte transfusional ó suspensión de la tromboprolifaxis, con la finalidad de establecer un perfil de seguridad.

## 4.7. MÉTODO DE ESTUDIO DE LABORATORIO HEMATOLÓGICO

### 4.7.1. Estudio de hemostasia de rutinaria:

- Tiempo de protrombina (TP): se realizó por técnica coagulativa sobre plasma pobre en plaquetas, en coagulómetro automático (STA-Rac. Diagnostica Stago, París, Francia). Como reactivo se empleó tromboplastina cálcica (Neoplastine® CI plus, Stago, París, Francia). Se registró el tiempo en obtener el coágulo en segundos por medio de la conversión de protrombina en trombina. Mide conjuntamente la actividad de los factores de la coagulación II, V, VII, X y I. El resultado se expresó como Índice de Quick (IQ), en porcentaje con un intervalo de normalidad del 72-100%.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT): se realizó por técnica coagulativa en coagulómetro automático (STA-Rac. Diagnostica Stago, París, Francia) con plasma pobre en plaquetas. Como reactivo se empleó una tromboplastina activada con sílice micronizada y fosfolípidos (Sintasil, IL, USA). Se registró el tiempo de formación del coágulo en segundos al evaluar conjuntamente la actividad de los factores VIII, IX, XI, XII, precalicreína y quinínógeno de alto peso molecular). El resultado se expresó en ratio respecto al valor de normalidad del día. El intervalo de normalidad se encuentra entre 0,8-1,25.
- Dímero D: Se realizó mediante técnica de inmunoprecipitación (D-dimer, Diagnostica Stago, París, Francia) en coagulómetro automático (STA-Rac. Diagnostica Stago, Paris, Francia). Se empleó plasma citratado pobre en plaquetas y los valores normales son inferiores ó iguales a 0,5 µg/ml.

- Fibrinógeno coagulante: La determinación de fibrinógeno se realizó por técnica coagulante de Von Clauss (STA-Liquid-Fib, Diagnostica Stago, París, Francia) con plasma pobre en plaquetas (STA-Rac. Diagnostica Stago, Paris, Francia) automatizado en coagulómetro. El intervalo de normalidad se encuentra definido entre 210-400 mg/dl.
- FvW Ag: se realizó mediante técnica de inmunoprecipitación (STA Liatest vWF de Diagnóstica Stago, París, Francia) sobre plasma pobre en plaquetas citratado en coagulómetro automático (STA-Rac. Diagnostica Stago. Paris, Francia). Las concentraciones de FvW en plasma de sujetos sanos oscilan entre 45 a 150% (6-15 µg/ml).
- FvW:RCo: Se determinó por técnica de inmunoensayo quimioluminiscente (HemosIL AcuStar VWF:RCo, Werfen, Boston, USA) en coagulómetro automático (ACL-AcuStar, Werfen, Boston, USA). La muestra del paciente se mezcla con un tampón que contiene ristocetina y con partículas magnéticas recubiertas con un fragmento recombinante del receptor FvW en las plaquetas (GP IB), para interactuar con el FvW presente en la muestra en presencia de ristocetina. El FvW se une a las partículas magnéticas en proporción a su actividad FvW:Rco. Después de la separación magnética y lavado, se añade un anticuerpo monoclonal anti-FvW marcado con isoluminol y tras una nueva separación magnética y lavado se añaden 2 reactivos que disparan una reacción quimioluminiscente. La luz resultante se mide como unidades relativas de luz que son directamente proporcionales a la actividad FvW:Rco de la muestra. Las concentraciones de FvW:RCo en plasma de sujetos sanos oscilan entre 45 a 150% (6-15 µg/ml).

- FVII:C: se realizó por técnica coagulativa en un tiempo con plasma carente en factor VII:C (Werfen, Boston, USA) en coagulómetro automático (ACL-Top, Werfen, Boston, USA) .El intervalo de normalidad se sitúa entre 60-120%.
- FVIII:C: Se determinó por técnica cromogénica. (Werfen, Boston, USA) en coagulómetro automático (ACL-Top, Werfen, Boston, USA). El FVIII activado por la trombina acelera la conversión de factor X en factor Xa en presencia de factor IXa, fosfolípidos y calcio. La actividad de factor Xa se evaluó mediante hidrólisis de p-nitroanalina. La tasa de liberación de dicho sustrato (color amarillo) medida en 405 nm es proporcional a la actividad de FVIII de la muestra. El intervalo de normalidad se sitúa entre 60-150%.
- RPCA: La determinación de RPCA (APC<sup>TM</sup> Resistance V) se realizó por técnica coagulométrica (ACL-Top, Werfen, Boston, USA). El plasma se incubó con el reactivo de APTT y un plasma carente en factor V y la coagulación se activa por la adición de cloruro cálcico en ausencia y presencia de proteína C activada, determinándose la formación del coágulo en cada caso. Un valor (en ratio) por encima de 2 no sugiere RPCA.

#### **4.7.2. Estudio de hemostasia extraordinario:**

- PAI-1: se utilizó el procedimiento de enzima inmunoensayo (ELISA) (Asserachrom® PAI-1, Diagnostica Stago, París, Francia), con plasma citratado pobre en plaquetas para la determinación cuantitativa de PAI-1. Sobre una placa de microtitulación recubierta con anticuerpo monoclonal anti-PAI-1 humano, que fija el PAI-1 contenido en el plasma a probar. El PAI-1 fijado se revela gracias a un segundo anticuerpo monoclonal que

contiene peroxidasa. La tasa de peroxidasa ligada se mide por su actividad sobre el sustrato TMB. El desarrollo de color, tras detener la reacción con un ácido sulfúrico 1.2M, se registra y correlaciona con la concentración de PAI-1 presente en la muestra. Las concentraciones de PAI-1 en plasma libre de plaquetas de sujetos sanos se encuentra entre 4-43 ng/ml.

- Actividad de las MP procoagulantes: Se realizó por técnica coagulante en plasma pobre plaquetas en coagulómetro automático (STA Procoagulant PPL de Diagnostica Stago, París, Francia). Este ensayo mide el tiempo de coagulación en un sistema dependiente del contenido de fosfolípidos en la muestra. El factor Xa, en presencia de calcio, desencadena la cascada de la coagulación. Un tiempo de la coagulación acortado indica mayor concentración de fosfolípidos procoagulantes y por tanto, mayor actividad procoagulante. Existe una correlación lineal entre la actividad de los fosfolípidos procoagulantes y la actividad funcional de las MP de la muestra<sup>148</sup>.
- TAFI: Se determinó el TAFI funcional. Sobre plasma pobre en plaquetas se activa el TAFI plasmático con trombomodulina (Stachrom, Diagnostica Stago, París, Francia) en coagulómetro automático (STA-Rac, Diagnostica Stago, París, Francia). Se produce una hidrólisis parcial por el TAFI activado de un sustrato cromogénico y posterior hidrólisis por la carboxipeptidasa A del sustrato ya parcialmente hidrolizado que conlleva la decoloración del mismo. La medición de esta decoloración a 405 nm es directamente proporcional a la actividad de TAFI de la muestra. Los valores de normalidad oscilan entre  $108 \pm 24,5\%$ .

- F1+2: Se midió en plasma citratado pobre en plaquetas por técnica de ELISA (Siemens Healthcare Diagnostica, Marburg, Alemania). El F1+2 se libera de la molécula de protrombina cuando es activada por el factor Xa para generar trombina. Durante la primera incubación, el antígeno F1+2 presente en la muestra se fija a los anticuerpos anti F1+2. Tras un lavado, y en una segunda reacción, los anticuerpos contra la protrombina humana, conjugados con peroxidasa, se unen a los determinantes libres de F1+2. El exceso de anticuerpos conjugados con enzima se elimina por lavado y a continuación se mide la actividad enzimática fijada. La transformación enzimática de peróxido de hidrógeno y del cromógeno se interrumpe por la adición de ácido sulfúrico 1,5M. La intensidad del color, proporción a la concentración de F1+2 se mide fotométricamente y se cuantifica en base a una curva de calibración. Los valores normales oscilan entre 69 a 229 pmol/l.
- TFPI libre: Se realizó por ELISA (Asserachrom® Free TFPI) sobre plasma pobre en plaquetas citratado para la determinación cuantitativa de TFPI libre. Un soporte de placa de microtitulación recubierta con anticuerpo monoclonal anti-TFPI de ratón fija el TFPI. El TFPI fijado se revela gracias a un segundo anticuerpo monoclonal que contiene peroxidasa. La tasa de peroxidasa ligada se mide por su actividad sobre el sustrato OPD. La intensidad de la coloración, tras detener la reacción con ácido sulfúrico 1,5 M, es función de la concentración de TFPI presente en el medio. Las concentraciones de TFPI en plasma libre de plaquetas de sujetos sanos se encuentra entre  $10 \pm 4.8$  ng/ml.

- Prueba de generación de trombina (TGT). Se aplicó el método fluorométrico de Hemker. La generación de trombina se evaluó utilizando el trombograma calibrado automático (Calibrated Automatic Thrombinogam, Diagnostica Stago, París, Francia). El ensayo se realizó en una microplaca de 96 pocillos, se utilizó plasma pobre en plaquetas junto con FT y fosfolípidos. Se añadió una mezcla de calcio, buffer y sustrato fluorogénico, que al ser escindido por la trombina liberaba un producto fluorescente. El TGT proporciona información del tiempo de latencia previo a la generación de trombina (LT, minutos), el pico máximo de trombina (P<sub>MAX</sub>, nM), el tiempo en alcanzarlo (T<sub>PICO</sub>, minutos), el área bajo la curva (ETP, endogenous thrombin potencial, Nm x min) y el tiempo de neutralización de la trombina (ST, minutos) <sup>149</sup>. Los valores de normalidad son: 1) ETP: 1421,33 ±170,34 nmol x min; 2) P<sub>MAX</sub>: 436,38 ± 48,51 nmol ; 3) T<sub>PICO</sub>: 3,30 ± 0,21min; 4) LT: 1,64 ±0,18 min; 5) ST: 13 ±1,07 min.

#### **4.8. PLAN DE TRABAJO**

El proyecto se ha realizado en un periodo de 2 años.

*Fase 1:* Duración 12 meses. Se procedió a la inclusión de pacientes con obesidad mórbida u obesos con factores de riesgo candidatos a cirugía bariátrica. Se verificaron los criterios de inclusión y exclusión y firma de consentimiento informado. Se creó la base de datos para incluir los resultados de la encuesta clínica y de los parámetros de hemostasia. Se recogieron las muestras de sangre según protocolo con separación de plasma que se congelaron a -80°C. Simultáneamente se realizaron las pruebas preoperatorias para la cirugía bariátrica.

*Fase 2:* Duración 12 meses y coincidente con fase 1. La base de datos se actualizaba cada 15 días. Las muestras se analizaron en bloques de 10. A partir de inclusión del primer paciente se hizo el seguimiento clínico y analítico de cada uno de ellos que ha durado 6 meses desde la intervención quirúrgica.

*Fase 3:* Duración de 8 meses. Incluía el seguimiento clínico de los pacientes, realización de los parámetros de hemostasia y resto de determinaciones analítica y actualización de la base de datos.

*Fase 4:* Duración de 4 meses. Se completó el seguimiento clínico y determinaciones analíticas de los últimos pacientes incluidos, análisis estadístico de los resultados y preparación de manuscritos



### CRONOGRAMA DE VISITAS DEL PACIENTE

Calendario de visitas y evaluaciones	VISITA 1 BASAL	VISITA 2 (previa cirugía)	VISITA 3 (1 mes tras cirugía)	VISITA 4 (6 meses tras la cirugía, fin de estudio),	VISITA 5 (trombosis, exclusión del estudio)
Firma del Consentimiento	X				
Cumple criterios de inclusión	X				
Muestra sangre	X	X	X	X	X
Anti-Xa			X		X
Datos demográficos	X				
Hábitos de vida	X				
Comorbilidades	X	X	X	X	X
Peso	X	X	X	X	X
Pruebas preoperatorios		X			
Profilaxis antitrombótica			X		

El estudio preoperatorio incluía la realización de las siguientes pruebas complementarias: ecocardiografía, prueba de función respiratoria, estudio de apnea obstructiva del sueño, electrocardiograma, ecografía doppler de ambas extremidades inferiores y gastroscopia.

Con el objetivo propuesto de valorar los cambios inducidos por la cirugía bariátrica, los parámetros de hipercoagulabilidad se han repetido tras la fase de ayuno modificado, al mes de la cirugía y a los 6 meses de la misma. La presencia de factores de riesgo cardiovascular se evaluó en la inclusión y al fin de estudio). En caso de que algún paciente presente sospecha clínica de ETEV, se realizaron las pruebas habituales para alcanzar o descartar el diagnóstico. En caso de confirmarse el diagnóstico, el paciente se excluyó del estudio.

Todos los pacientes recibieron HBPM (enoxaparina 60 mg/24h) a partir de las 12-24 h de la cirugía que se prolongó durante los 30 días siguientes. Los primeros 7 días tras la cirugía se completó la trombopprofilaxis con CNI (SCD-700 (Covidien®) ó MCG (compresión normal, 20-30 mmHg en tobillo, medias normalizadas otorgadas por el Servicio de Farmacia del HGUA)

#### **4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables fueron descritas mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y medias junto con desviación estándar para las cuantitativas. Para evaluar el efecto de la intervención en las variables dependientes binarias (HTA, DLP, DM, SAOS y tabaquismo), se empleó la prueba de McNemar. Por otro lado, se construyeron modelos multivariantes lineales mixtos para evaluar la evolución en el tiempo de los parámetros hematológicos analizados y del IMC. Dichos modelos incluyeron como

variables explicativas: número de visita, número de visita al cuadrado y al cubo, sexo, edad, IMC (sólo en los parámetros hematológicos), HTA, DM, DLP, tabaquismo, SAOS, tipo de cirugía y ETEV familiar. La bondad de ajuste de los modelos se corroboró mediante el likelihood ratio test. Para ayudar a interpretar los resultados obtenidos, se realizaron gráficos cartesianos. Todos los análisis se realizaron con una significación del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado. El valor de p ha correspondido al likelihood ratio test comparando el modelo con los factores introducidos frente al modelo nulo, es decir, incluyendo sólo la constante. En otras palabras, se trata de un valor de p global para la bondad de ajuste del modelo. Los paquetes estadísticos empleados fueron el R 2.13.2. y el IBM SPSS Statistics 19.





## **5.- RESULTADOS**

## 5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Se han incluido un total de 94 pacientes candidatos a cirugía bariátrica en el período de tiempo comprendido entre Abril de 2014 y Julio de 2015 en el Hospital General Universitario de Alicante. La mediana de edad en el momento de la inclusión fue de 45,7±10,1 años.

En cuanto a la distribución por género, la prevalencia de mujeres fue superior (66 mujeres (72,5%), 25 hombres (27,5%)).

El peso medio en el momento de inclusión fue de 130,4 kg (119,6-149,9) con un IMC de 49,7 ±7,2 kg/m<sup>2</sup>.

Tres pacientes no completaron el estudio: 2 de ellos por traslado a otra comunidad autónoma (sólo acudieron a la visita de inclusión/basal) y otro paciente por presentar infarto esplénico a los 15 días de la cirugía bariátrica

En la **tabla 1** analizamos la prevalencia de los FRCV y protrombóticos clásicos.

<b>TOTAL:94 pacientes</b>	<b>PACIENTES (n)</b>	<b>PACIENTES (%)</b>
Fumadores	<b>23</b>	<b>25,3</b>
DM	<b>31</b>	<b>34,1</b>
HTA	<b>40</b>	<b>44</b>
DLP	<b>28</b>	<b>30,8</b>
SAOS	<b>59</b>	<b>64,8</b>
ETEV familiar	<b>21</b>	<b>23,1</b>

Tabla 1

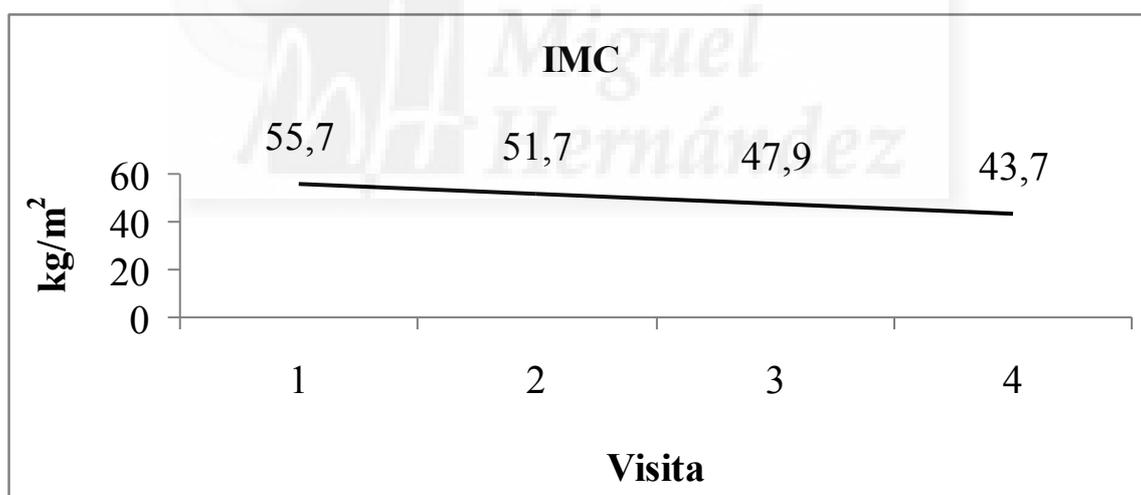
En la **tabla 2** se muestran las técnicas quirúrgicas realizadas:

TÉCNICA QUIRÚRGICA	Pacientes (n/%)	Incidencia ETEV (n/%)
Gastrectomía tubular	32 (35%)	1 (3%) (infarto esplénico a los 15 días de la cirugía)
By pass gástrico en Y de Roux	60 (65%)	0

Tabla 2

En esta tabla se han excluido a los 2 pacientes que por traslado a otra comunidad autónoma sólo acudieron a la visita de inclusión en el estudio.

En este apartado hemos analizados los cambios del IMC en la evolución de los pacientes (figura2)



**\*p<0,001**

Figura 2: Evolución de la variación del **IMC (kg/m2)** durante la intervención.

Leyenda: Variaciones medias ajustadas por la situación basal del paciente (género, IMC, HTA, DM, DLP, tabaquismo, SAOS, ETEV familiar y tipo de cirugía) obtenidas a través de un modelo multivariante de regresión lineal mixto

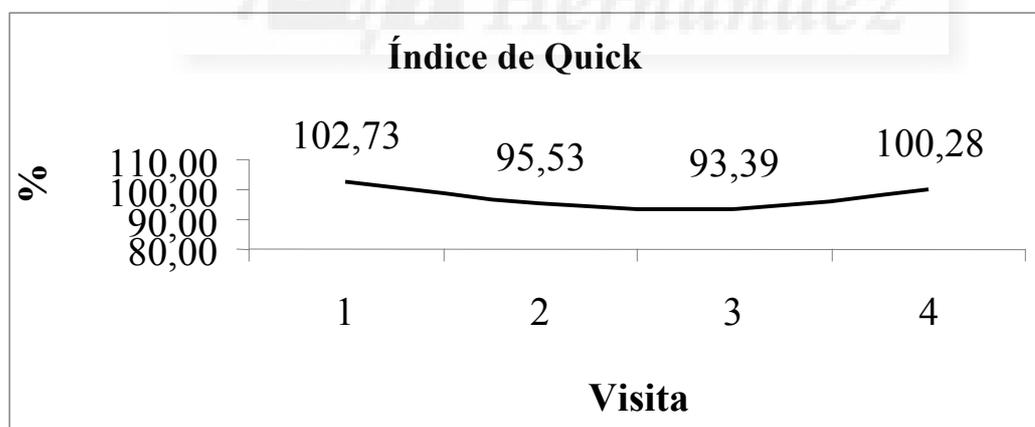
con las variables de la situación basal y los términos temporales (lineal, cuadrático y al cubo).

En el eje de abscisas se incluyó las visitas del estudio: Visita 1: inclusión en el estudio; visita 2: previo a la cirugía tras la fase de ayuno modificado; visita 3: al mes de la cirugía; visita 4: a los 6 meses de la cirugía (visita final del estudio)

## 5.2. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS DE HEMOSTASIA EN EL TIEMPO

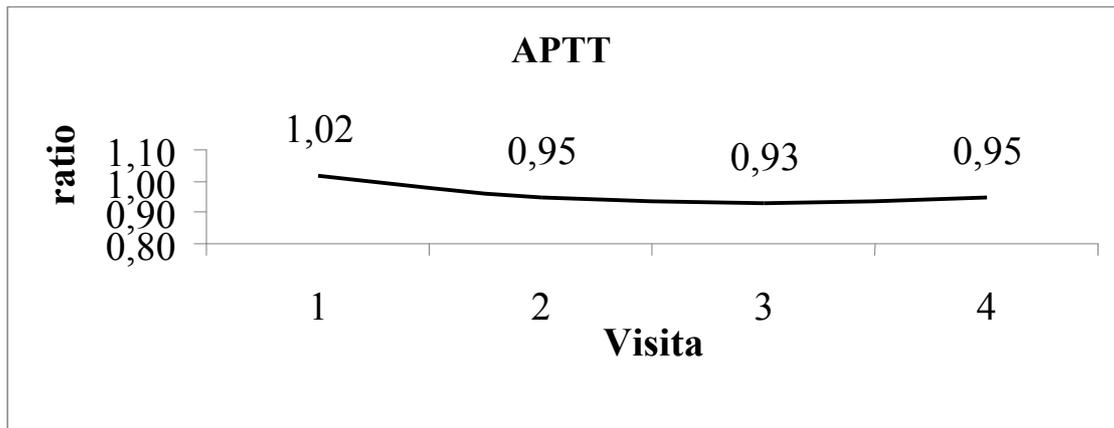
Comparamos las concentraciones de los marcadores hemostáticos, en las diferentes visitas programadas del estudio (eje de abscisas): el momento de la inclusión (visita 1), previo a la cirugía tras la fase de ayuno modificado (visita 2), al mes de la misma (visita 3) y a los 6 meses (visita 4).

### 5.2.1 Marcadores básicos de hemostasia



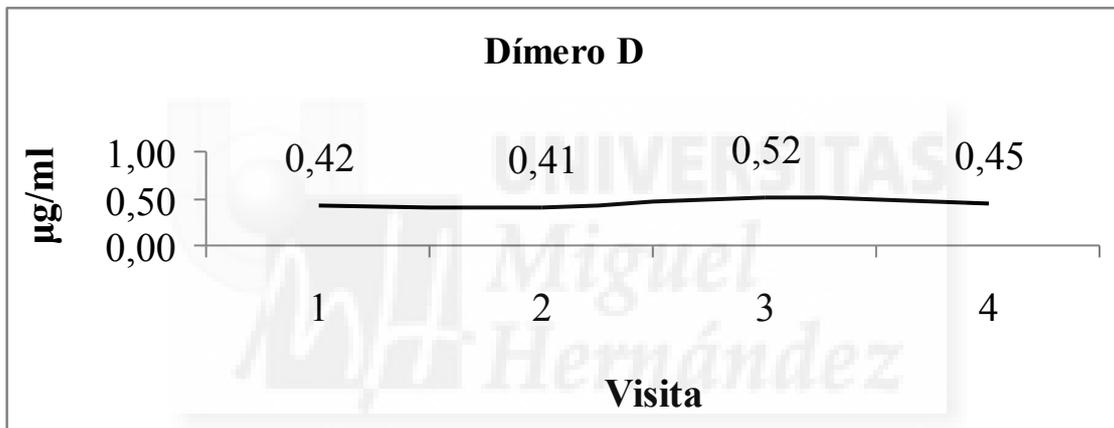
\* $p < 0,001$

Figura 3: Evolución de la variación del IQ (porcentaje) durante la intervención



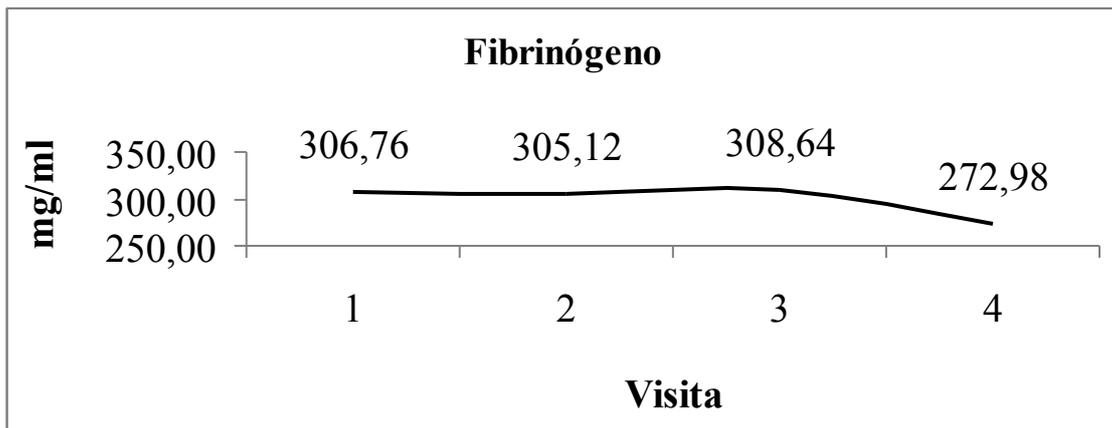
\*p=0,943

Figura 4: Evolución de la variación del **APTT (ratio)** durante la intervención.



\*p<0,001

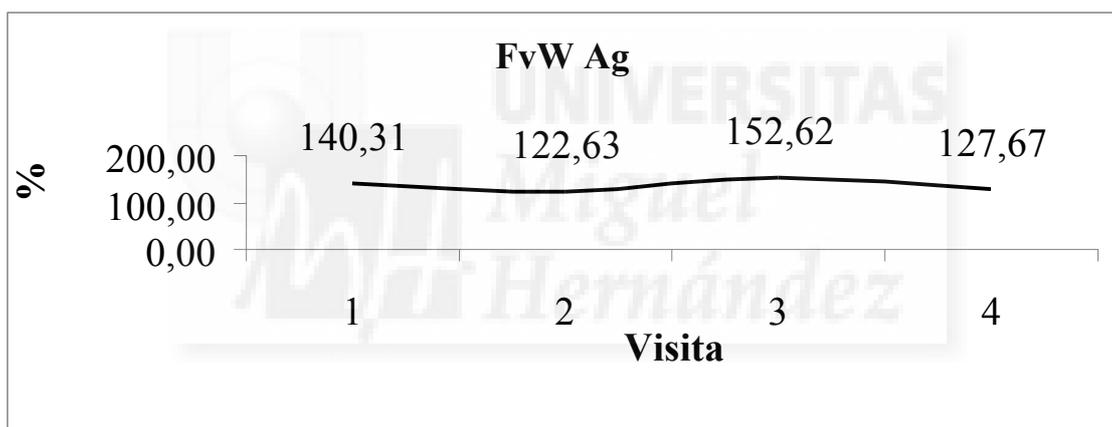
Figura 5: Evolución de la variación del **Dímero D (µg/ml)** durante la intervención



\*p<0,001

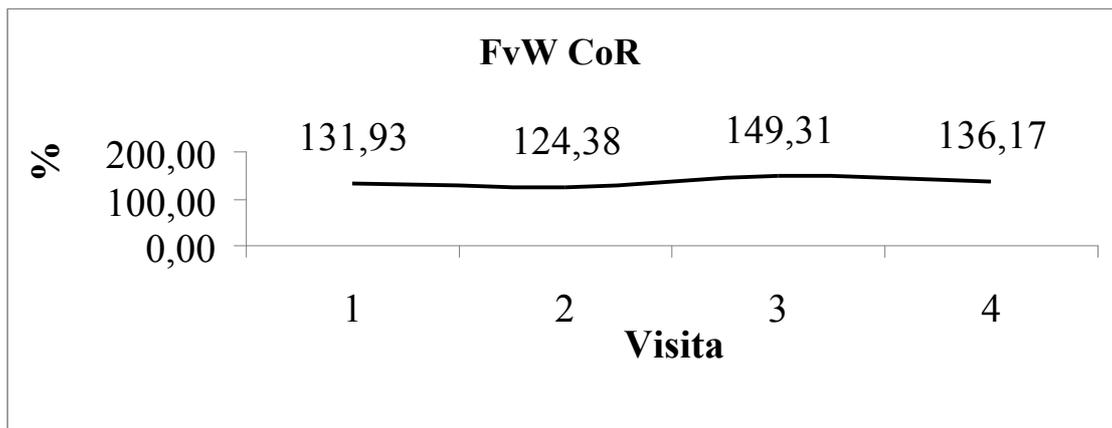
Figura 6: Evolución de la variación **fibrinógeno (mg/ml)** durante la intervención.

### 5.2.2. Marcadores de daño endotelial



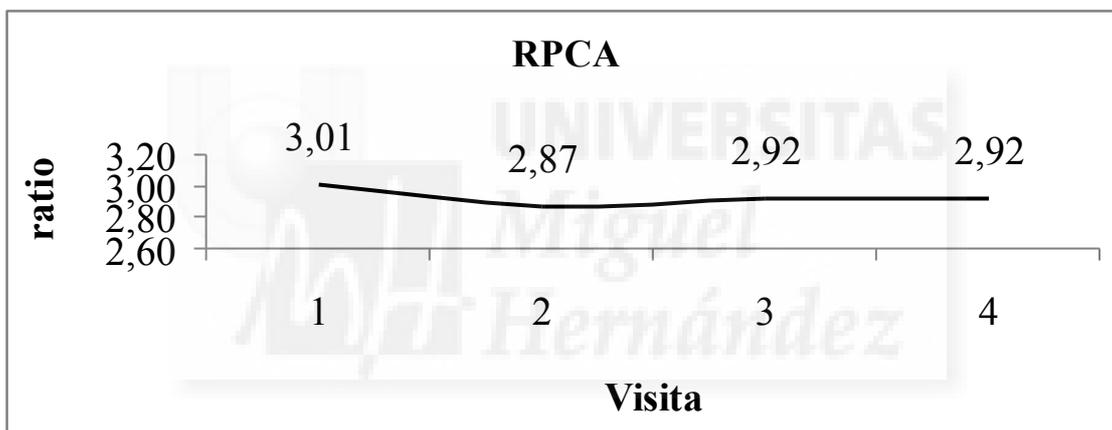
\*p<0,001

Figura 7: Evolución de la variación del **FvWAg (%)** durante la intervención



\*p<0,001

Figura 8: Evolución de la variación del **FvW CoR (%)** durante la intervención

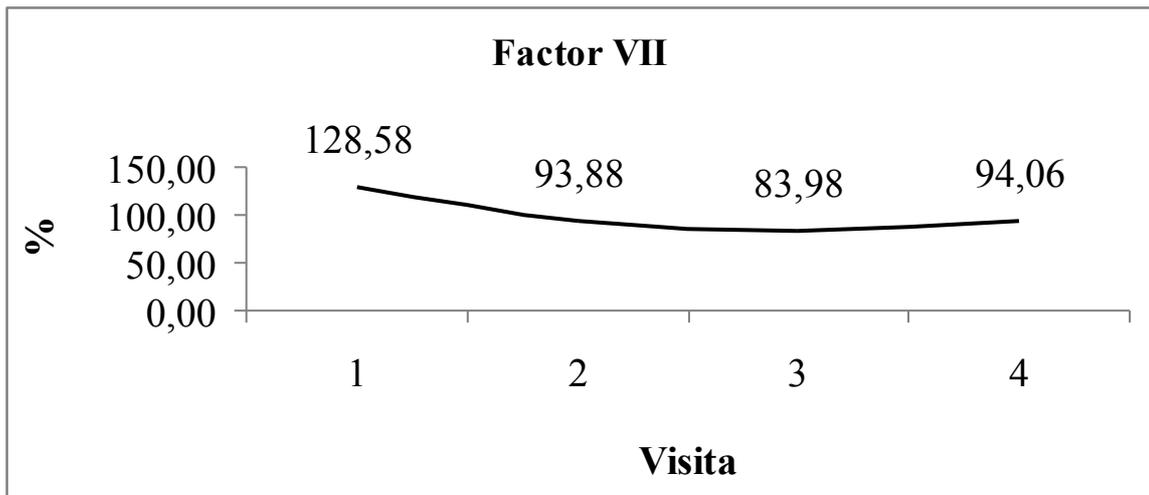


\*p<0,001

Figura 9: Evolución de la variación de la **RPCA (ratio)** durante la intervención.

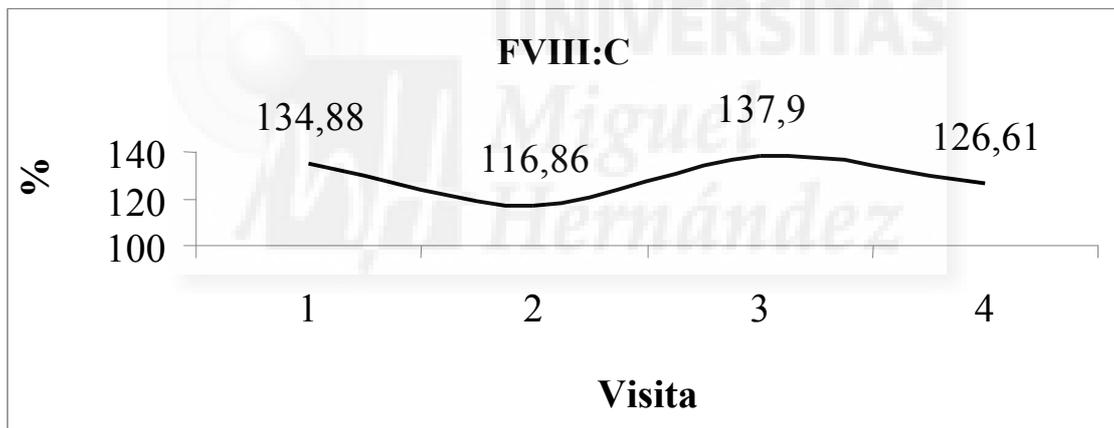
\*Leyenda: Variaciones medias ajustadas por la situación basal del paciente (género, IMC, HTA, DM, DLP, tabaquismo, SAOS, ETEV familiar y tipo de cirugía) obtenidas a través de un modelo multivariante de regresión lineal mixto con las variables de la situación basal y los términos temporales (lineal, cuadrático y al cubo).

### 5.2.3. Marcadores de hipercoagulabilidad



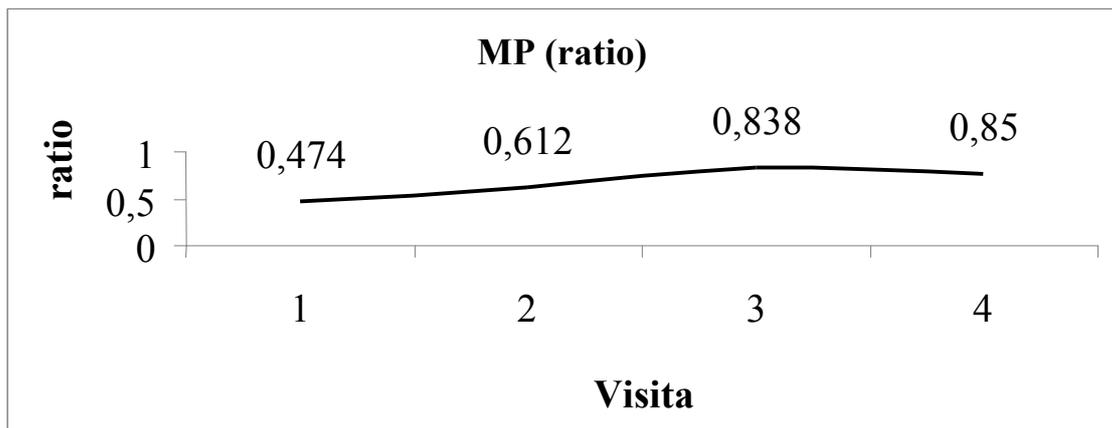
\* $p < 0,001$

Figura 10: Evolución de la variación del **FVII:C** (%) durante la intervención



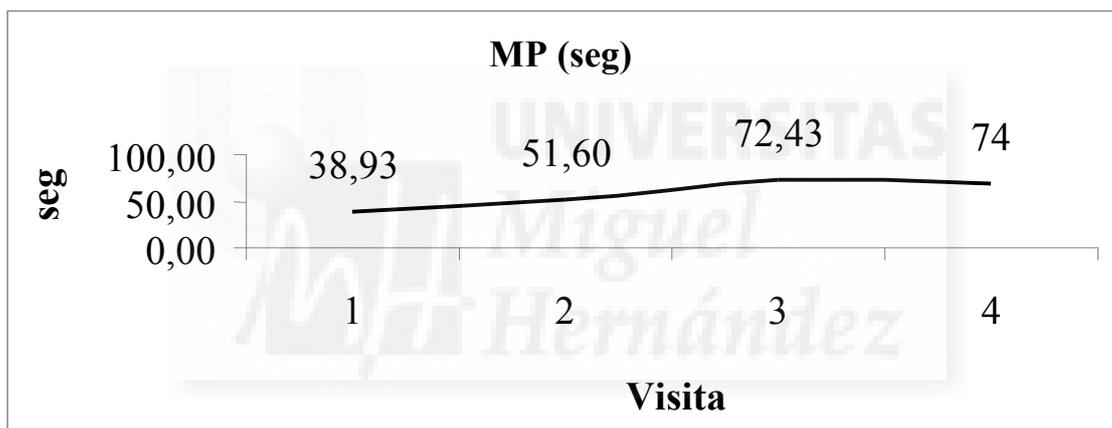
\* $p < 0,001$

Figura 11: Evolución de la variación del **FVIII:C** (%) durante la intervención



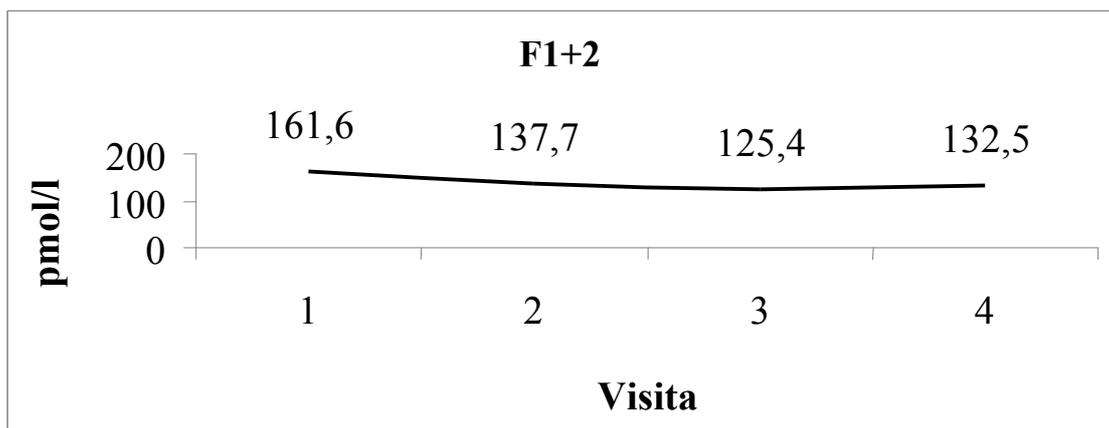
**\*p=0,009**

Figura 12: Evolución de la variación de las **MP (ratio)** durante la intervención.



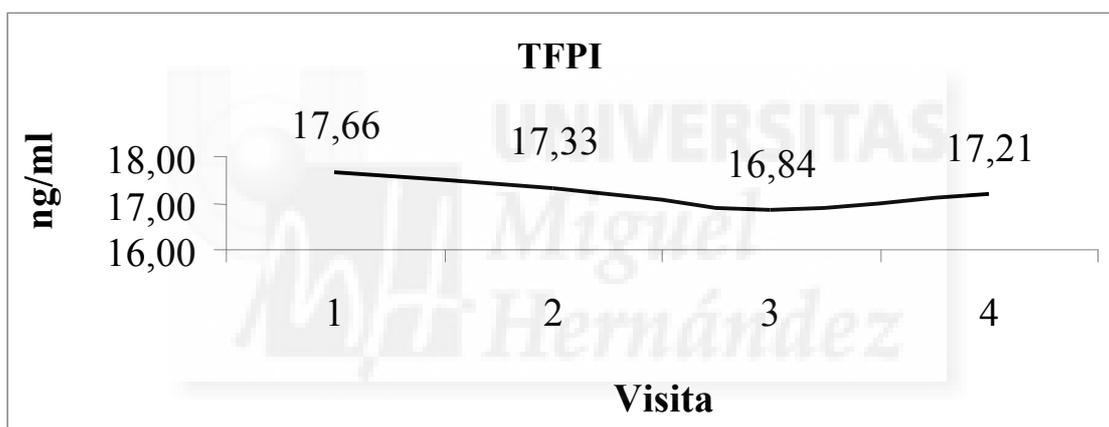
**\*p<0,001**

Figura 13: Evolución de la variación de las **MP (seg)** durante la intervención



\*p<0,001

Figura 14: Evolución de la variación del **F1+2 (pmol/l)** durante la intervención.

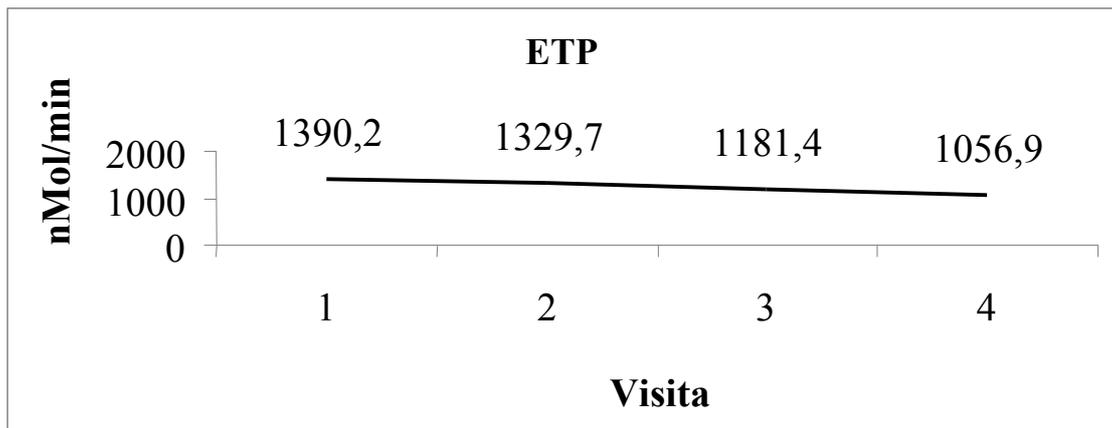


\*p=0,0143

Figura 15: Evolución de la variación del **TFPI libre (ng/ml)** durante la intervención

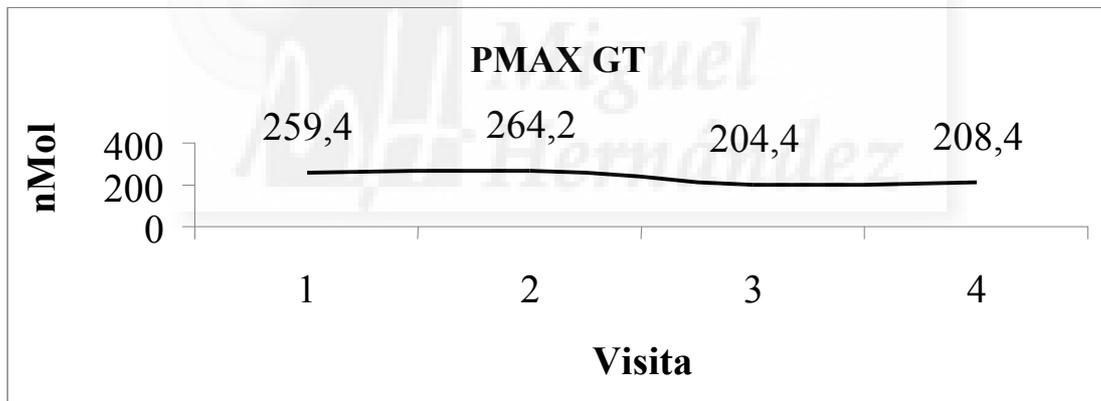
\*Leyenda: Variaciones medias ajustadas por la situación basal del paciente (género, IMC, HTA, DM, DLP, tabaquismo, SAOS, ETEV familiar y tipo de cirugía) obtenidas a través de un modelo multivariante de regresión lineal mixto con las variables de la situación basal y los términos temporales (lineal, cuadrático y al cubo).

### 5.2.4 Marcadores de generación de trombina



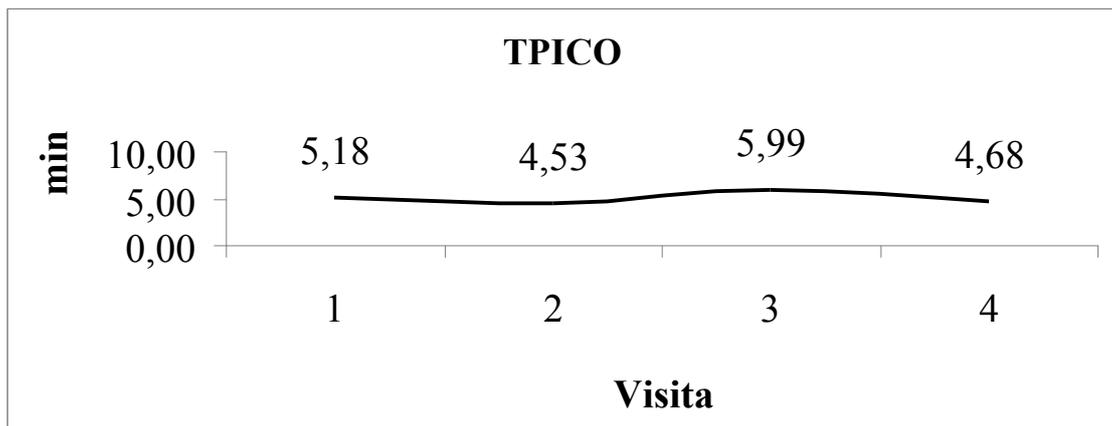
**\*p<0,001**

Figura 16: Evolución de la variación del **ETP (nMol x minutos)** (durante la intervención).



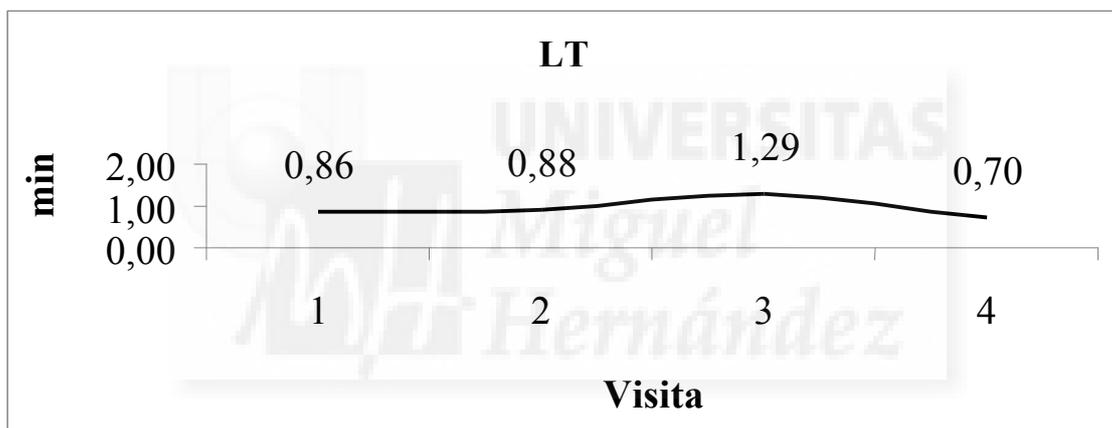
**\*p<0,001**

Figura 17: Evolución de la variación del **PMAXGT (nMol)** durante la intervención.



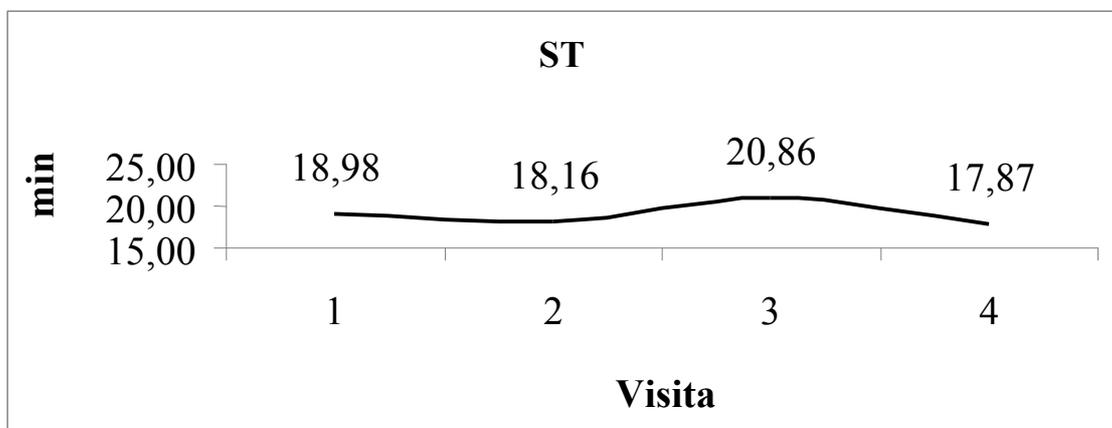
**\*p<0,001**

Figura 18: Evolución de la variación del **TPICO (minutos)** durante la intervención.



**\*p: 0,412**

Figura 19: Evolución de la variación del **LT (minutos)** durante la intervención.

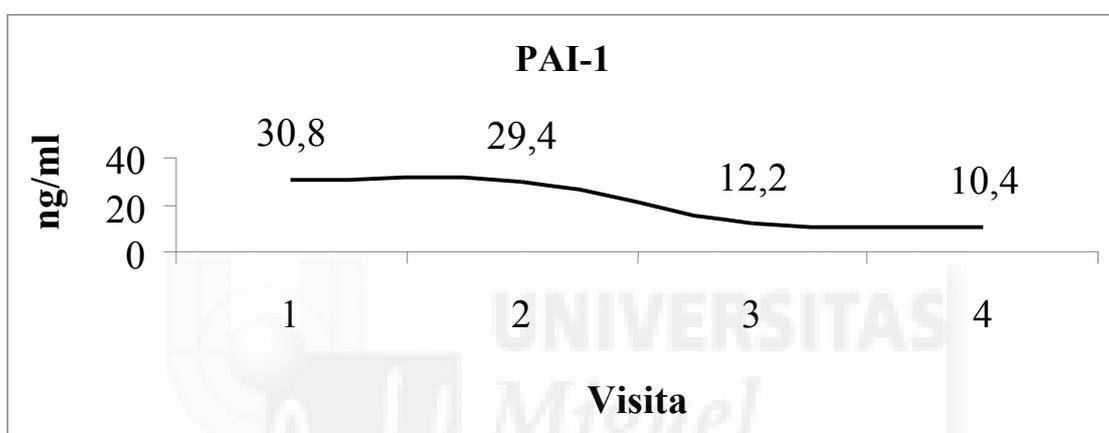


**\*p: 0,001**

Figura 20: Evolución de la variación del **ST (min)** durante la intervención.

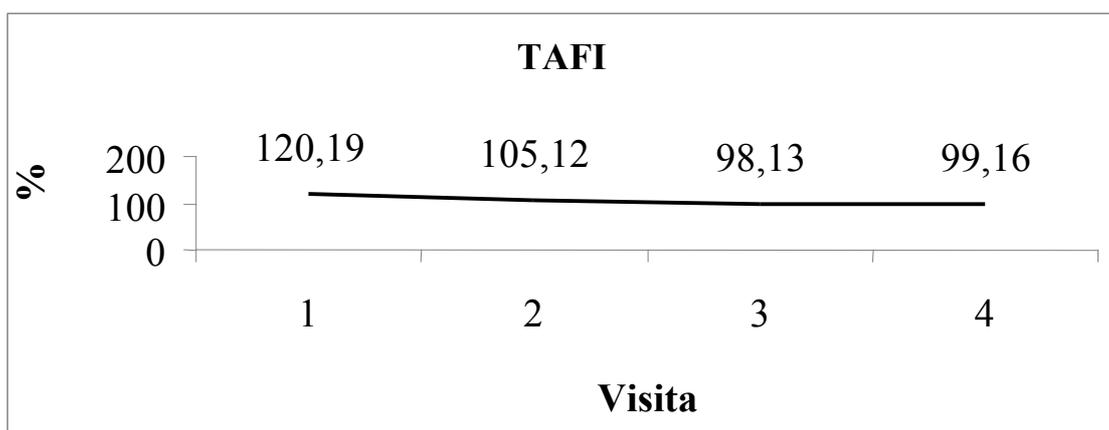
\*Leyenda: Variaciones medias ajustadas por la situación basal del paciente (género, IMC, HTA, DM, DLP, tabaquismo, SAOS, ETEV familiar y tipo de cirugía) obtenidas a través de un modelo multivariante de regresión lineal mixto con las variables de la situación basal y los términos temporales (lineal, cuadrático y al cubo).

### 5.2.5. Marcadores del sistema fibrinolítico



\*p<0,001

Figura 21: Evolución de la variación del PAI-1 (ng/ml) durante la intervención



\*p<0,001

Figura 22: Evolución de la variación del TAFI (%) durante la intervención.

\*Leyenda: Variaciones medias ajustadas por la situación basal del paciente (género, IMC, HTA, DM, DLP, tabaquismo, SAOS, ETEV familiar y tipo de cirugía) obtenidas a través de un modelo multivariante de regresión lineal mixto con las variables de la situación basal y los términos temporales (lineal, cuadrático y al cubo).

### 5.3. MODIFICACIÓN DE LOS MARCADORES DE HIPERCOAGULABILIDAD TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA

En la tabla 3 se han incluido cómo cambia el IMC y los principales parámetros de hipercoagulabilidad en la cirugía tipo bypass en Y de Roux respecto a la GT a los 6 meses de la cirugía bariátrica (visita fin de estudio).

	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	ETP (nMolxmin)	PMAX (nMol)	F1+2 (pmol/l)	MP (ratio)	FVIII (%)	PAI-I (ng/ml)	TAFI (%)
<b>BYPASS (N=59)</b>	-6,9 <i>P</i> <0,001	-18 <i>P</i> :0,682	-2,4 <i>P</i> :0,854	1,1 <i>P</i> :0,921	-0,062 <i>P</i> :0,066	6,1 <i>P</i> :0,375	-2,6 <i>P</i> :0,466	-7.6 <i>P</i> :0,151

GT (gastrectomía tubular): n=32 pacientes

Tabla 3

Tal como se indica en la tabla, se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas en cómo se modifican los parámetros de hipercoagulabilidad estudiados según el tipo de cirugía. Sí hemos detectado que los pacientes sometidos a bypass en Y de Roux experimentaron una mayor reducción de peso (6,9 kg/m<sup>2</sup> de IMC) respecto a los pacientes con GT (*p*<0,001)

Respecto a la incidencia de ETEV según la cirugía, ningún paciente con bypass presentó trombosis, mientras que sólo 1 paciente con GT presentó un infarto esplénico. Este paciente presentó dolor en hipocondrio izquierdo persistente a los 15 días de la cirugía. Se realizó ecografía abdominal que confirmó la presencia de infarto esplénico, por lo que fue excluido del estudio (visita 5). Por otro lado, la ecografía doppler que se realizó a los pacientes en el preoperatorio no mostró signos de ETEV en ningún caso.

#### 5.4 PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA

Tipo de profilaxis	N(%)
Farmacológica (enoxaparina 60 mg/24h durante 30días)	92 (100)
Mecánica (hasta movilización adecuada)	88 (96%)
Compresión neumática intermitente	43 (48%)
Medias de compresión gradual	45 (52%)

Tabla 4: Tipo de profilaxis antitrombótica recibida y su duración

Todos los pacientes recibieron enoxaparina 60 mg diarios los 30 días después de la cirugía. El 46% presentaron hematomas peripunción, sin relevancia clínica.

El 96% de los pacientes recibieron profilaxis mecánica hasta movilización adecuada post-cirugía (4 pacientes decidieron no recibirla por decisión propia) Sólo 1 paciente, a los 15 días post-cirugía, y recibiendo profilaxis farmacológica y mecánica, presentó un infarto esplénico, por lo que fue excluido del estudio.

## 5.5. EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES CON EL TIEMPO

	Previo intervención (%) VISITA 1	Post-intervención (%) VISITA 4
—HTA	44	24,2
--- DM	34,1	12,1
..... DLP	31,9	12,1
— SAOS	63,7	47,3

Tabla 5: Porcentaje de pacientes con cada factor de riesgo cardiovascular indicado en el momento de la inclusión y en la visita fin de estudio

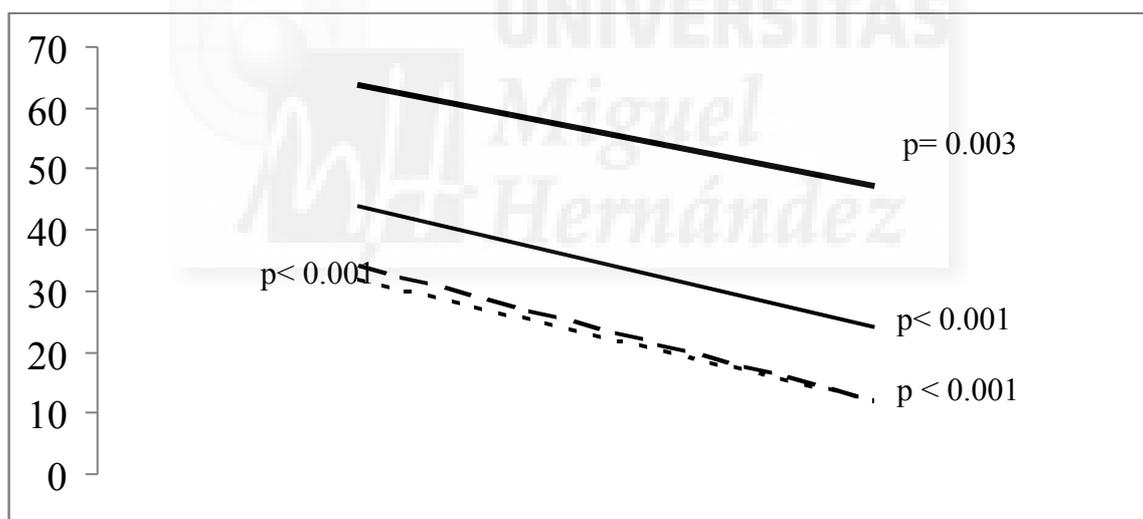


Figura 23: Variación en el tiempo de los factores de riesgo cardiovasculares

Tal como se indica en la tabla 5 y figura 23, hay un descenso estadísticamente significativo del número de pacientes con factores de riesgo cardiovascular en el tiempo.



## **6.- DISCUSIÓN**

## 6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FACTORES DE RIESGO

### CARDIOVASCULAR

#### 6.1.1. Índice de masa corporal (IMC)

La cirugía bariátrica se considera uno de los tratamientos más eficaces en pacientes con obesidad severa ó mórbida para conseguir una pérdida masiva de peso, precedida por una fase de ayuno modificado<sup>150, 151</sup>.

Según nuestros resultados expresados en la figura 2 (página 58), el IMC disminuye de forma progresiva en las visitas, siendo la diferencia entre las mismas estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Los pacientes han presentado una media de reducción de IMC de  $12 \text{ kg/m}^2$ , desde el momento de inclusión hasta la visita fin de estudio (6 meses tras la cirugía bariátrica), similar a las series descritas en la literatura. Los grupos liderados por Brethauer y por Dal Molin determinaron una reducción estadísticamente significativa del IMC en pacientes intervenidos de cirugía tipo bypass en Y de Roux a los 6 meses de la cirugía de aproximadamente  $13 \text{ kg/m}^2$  (Brethauer de  $48,1$  a  $35,4 \text{ kg/m}^2$ , Dal Molin de  $44,62$  a  $31,66 \text{ kg/m}^2$ )<sup>140,143</sup>. Los grupos de Stepanian y Cheng evaluaron los cambios de IMC al año de la cirugía bariátrica en  $10 \text{ kg/m}^2$  aproximadamente (Stepanian de  $43$  a  $35 \text{ kg/m}^2$ , Cheng de  $47 \pm 9$  a  $36 \pm 8 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,001$ )<sup>40,141</sup>. Lupoli y sus colaboradores observaron una media de 20% de reducción de IMC ya evidente a los 2 meses de la cirugía (IMC en la inclusión de  $45 \text{ kg/m}^2$ )<sup>59</sup>.

Existen diferentes técnicas quirúrgicas que consiguen una pérdida gradual y continua de peso. Destacan el bypass en Y de Roux y la GT, que son las llevadas a cabo en nuestro estudio. Hemos comparado ambos tipos de cirugía para conocer su influencia en la reducción de IMC. Detectamos que se produce

una reducción significativa del IMC en los pacientes intervenidos con la técnica del bypass en Y de Roux respecto a la GT. Lupoli y colaboradores también observaron una mayor reducción del IMC a favor del bypass en Y de Roux a los 2 meses de la cirugía, aunque la diferencia entre ambos tipos de cirugía no resultó estadísticamente significativa (21,3% en pacientes operados de bypass en Y de Roux vs el 19,1% en pacientes con GT,  $p=0,139$ )<sup>59</sup>. Por ello podemos decir que la eficacia de las diferentes técnicas quirúrgicas en la reducción del IMC no aporta suficiente evidencia para asignar un tipo de cirugía específico a cada paciente.

#### **6.1.2. Otros FRCV: HTA, DM, DLP, SAOS.**

Varios estudios han demostrado que la obesidad, ya incluso en sujetos jóvenes, se asocia a la presencia de FRCV y, por tanto, a un incremento de la morbilidad y mortalidad secundaria a patología trombotica arterial y/o venosa.<sup>9, 18, 78, 99, 142, 143, 152, 153, 154, 155</sup>. De ahí se deriva la importancia de aplicar medidas de profilaxis antitrombótica (farmacológica y mecánica) y hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, dejar de fumar) en este grupo poblacional, sobre todo de cara a una cirugía mayor o ante la presencia de varios FRCV<sup>73, 156</sup>. Tal como se indica en la tabla 5 (página 71) y en la figura 23 (página 71), es evidente una corrección de los principales FRCV tras la pérdida masiva de peso asociada a la cirugía bariátrica. En nuestra serie, 72 pacientes (76%) presentaron al menos 1 FRCV en el momento de la inclusión, reduciéndose a 48 pacientes (66%) a los 6 meses de la cirugía bariátrica. Alrededor del 50% de los pacientes normalizaron la tensión arterial, el perfil glucémico y las cifras de colesterol, mientras que el 25% mejoró la apnea obstructiva del sueño y no

precisaron CPAP. Estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura. Brethauer y sus colaboradores objetivaron una mejoría o remisión a los 6 meses de la cirugía bariátrica de los FRCV en el 86,7% de los pacientes, siendo sólo esta reducción estadísticamente significativa en el caso de LDL-colesterol (de 124 mg/dl a 88,3 mg/dl,  $p=0,012$ )<sup>143</sup>. Del mismo modo, Dal Molin et al también determinaron una mejoría global de los FRCV a los 6 meses de la intervención quirúrgica, resultando esta reducción significativa en el caso del colesterol total (198,88 mg/dl a 162,05 mg/dl,  $p<0,001$ ), LDL-colesterol (117,73 mg/dl a 101,90 mg/dl,  $p=0,02$ ), triglicéridos (164,69 mg/dl a 95,86 mg/dl,  $p<0,01$ ) y glucemia (134,45 mg/dl a 88,05 mg/dl,  $p<0,01$ )<sup>140</sup>. Cheng et al también objetivó una menor glucemia en sangre a los 12 meses de la cirugía (141,43 mg/dl a 93,19 mg/dl,  $p<0,001$ )<sup>141</sup>. De la misma forma, Stepanian et al también indicaron una mejoría significativa al año de la cirugía de la tensión arterial (de 122/80 a 120/70,  $p<0,001$ ), HDL-colesterol (1,2 a 1,4 mmol/l,  $p<0,001$ ), triglicéridos (1 a 0,8 mmol/l,  $p<0,001$ ) e insulina en sangre (11,2 a 6,3 mIU/l,  $p<0,001$ )<sup>40</sup>.

Esta mejoría de los FRCV se ha asociado a un cambio en el ratio entre los niveles de leptina/adiponectina a favor de esta última, lo que conlleva una mejor estabilización del endotelio vascular. El incremento de la adiponectina se ha relacionado con una mejoría del daño endotelial y mejora el perfil hemostático de los obesos tras la cirugía bariátrica. Nosotros no hemos determinado los niveles de leptina/adiponectina por no ser el objetivo de nuestro trabajo. Sin embargo, la mejoría de los marcadores de daño endotelial que describimos en el apartado de resultados ratifican una estabilización del endotelio, que además de forma global se asocian a una mejoría de las

lesiones vasculares, estabilización de la actividad protrombótica y mejora inflamatoria<sup>65, 139, 140, 157,158</sup>.

Por tanto nuestros resultados están en línea con lo descrito en la literatura y confirmamos el efecto beneficioso de la cirugía bariátrica en la mejoría del perfil cardiovascular.

## **6.2. MARCADORES DE HEMOSTASIA**

### **6.2.1. Estudio básico de hemostasia**

- En nuestro estudio observamos cambios estadísticamente significativos del IQ en las secuencias de visitas. El IQ se afecta especialmente por la actividad del FVII y por la capacidad coagulante del fibrinógeno. Realmente este parámetro no es buen indicador de actividad procoagulante y de forma separada analizaremos los cambios en el FVII:C y fibrinógeno. Los grupos liderados por Ferrer y Kopp observaron del mismo modo diferencias estadísticamente significativas en el IQ y TP antes de la cirugía y a los 12 meses de la misma. Por tanto, se detectó un efecto de la cirugía sobre estos parámetros, al inducir una disminución del IQ y alargamiento en segundos del TP<sup>144</sup>.
- Tal como se aprecia en la figura 4 (página 60), el APTT (ratio) se acorta en la visita previa a la cirugía tras el ayuno modificado y al mes de la cirugía, y, en la visita fin de estudio, aumenta al mismo valor que previo a la cirugía, pero sin cambios significativos estadísticamente.  
  
En este punto hemos evitado el posible efecto de la HBPM sobre el APTT, al realizar la técnica tras al menos 48 horas de haber acabado la trombopprofilaxis en la visita 3. También hemos considerado la influencia del

FVIII:C, reactante de fase aguda, en el acortamiento del APTT. Sin embargo, la disminución del FVIII:C tras la pérdida de peso no ha influido de forma significativa en el acortamiento del APTT ratio. De acuerdo con nuestros resultados, Ferrer y Kopp tampoco objetivaron una diferencia estadísticamente significativa del APTT en el preoperatorio y a los 12 meses de la cirugía<sup>139, 144</sup>. En relación con el APTT y los niveles de factor VIII:C, también hemos analizado los posibles cambios en la RPCA, que además de las mutaciones protrombóticas del Factor V, pueden ser dependientes de los niveles elevados de FVIII:C. Nuestros resultados en el APTT creemos que no tienen relevancia clínica y preferimos analizarlos de forma específica con el FVIII: C

- El dímero D, marcador de lisis de la fibrina, asociado a hipercoagulabilidad, y trombogénesis previas, se ha asociado positivamente con la incidencia de patología trombótica arterial y venosa<sup>159, 160, 161, 162</sup>. En nuestro estudio, los pacientes presentaron un leve aumento progresivo de los niveles de dímero D, que persiste incluso a los 6 meses de la cirugía. El aumento del dímero D en la visita 3 está relacionado con la cirugía reciente. Sin embargo, a los 6 meses los valores de dímero D deberían estar por debajo de los obtenidos en la visita de inclusión, al mejorar el estado de hipercoagulabilidad e inflamatorio inherente a la obesidad. Aunque las diferencias entre las diferentes visitas del estudio resultaron estadísticamente significativas, el dímero D permaneció dentro del rango de normalidad establecido en nuestro laboratorio y no presentó repercusión clínica, a excepción de 1 paciente con un infarto esplénico a los 15 días de la cirugía, a pesar de recibir profilaxis farmacológica y mecánica. Revisando la literatura, Overby

et al observaron que los pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica tienen una mayor incidencia de trombofilia adquirida y congénita.

Concretamente, los parámetros más comúnmente elevados son el dímero D, fibrinógeno y factores VIII, IX y XI<sup>163</sup>. Nguyen et al determinaron un aumento de dímero D en las primeras 24-72 horas tras la cirugía bariátrica<sup>164</sup>. Lupoli y sus colaboradores documentaron una reducción del dímero D a los 2 meses de la cirugía bariátrica, siendo más acentuado el cambio en pacientes intervenidos de bypass gástrico que aquellos con GT ( $p=0,042$ )<sup>59</sup>. No encontramos, quizá en contra de lo esperado, un incremento del dímero-D en nuestros pacientes a nivel basal. Realmente, la selección de inclusión de pacientes (se considera criterio de exclusión los antecedentes personales de trombosis), la negatividad de los eco-doppler venosos de extremidades inferiores y el efecto antifibrinolítico del PAI-1 elevado podría explicar estas diferencias.

- El fibrinógeno se ha asociado de forma estrecha y consistente a un riesgo cardiovascular y trombotico incrementado, tal como está aceptado en base a diferentes estudios<sup>142, 165, 166, 167</sup>. Los niveles de fibrinógeno en plasma están ligados a la inflamación, ya que el fibrinógeno es un reactante de fase aguda. Los pacientes obesos presentan un estado de inflamación crónica y presentan, por tanto, niveles de fibrinógeno elevados<sup>19, 142</sup>.

Lupoli et al observaron un descenso de fibrinógeno a los 2 meses de la cirugía, más evidente en pacientes operados de bypass gástrico que de GT (17% vs 10%,  $p=0,03$ )<sup>59</sup>. Cugno y cols también objetivaron una reducción significativa de los niveles de fibrinógeno a los 3,6 y 12 meses de la cirugía (389 mg/dl a 318 mg/dl,  $p=0,0001$ ), lo que indicaba una mejoría del perfil

proinflamatorio de los pacientes obesos y menor riesgo trombótico<sup>142</sup>.

Pardina et al evidenciaron una reducción del 15% a los 12 meses ( $p < 0,01$ )

<sup>168</sup>. En nuestro estudio, tal como se indica en la figura 6 (página 61) y

coincidiendo con los datos descritos en la literatura, observamos un

aumento de los niveles de fibrinógeno al mes de la cirugía respecto a los

valores de inclusión, probablemente asociado al estado inflamatorio residual

existente en ese momento y disminuye a los 6 meses, al mejorar el estado

inflamatorio y procoagulante característico de la obesidad. Sin embargo, los

valores de fibrinógeno permanecieron dentro del rango de normalidad de

nuestro laboratorio en todas las visitas.

### **6.2.2. Marcadores de lesión endotelial**

- Los niveles de FvWAg y FvWCoR están aumentados en la población obesa, asociados al estado crónico inflamatorio, con activación de reactantes de fase aguda y también como expresión de lesión endotelial. Revisando la literatura, los niveles de FvWAg descienden de forma progresiva tras la cirugía bariátrica debido a la mejoría de los parámetros de inflamación y coagulación, y sugieren una estabilización del endotelio vascular<sup>142, 169, 170</sup>.

En nuestra serie, los niveles de FvWAg y FvWCoR descienden tras la fase de ayuno modificado pero aumentan al mes de la cirugía, debido

probablemente al efecto post-quirúrgico. A los 6 meses de la cirugía, se

obtiene una reducción significativa del FvWAg respecto a la visita de

inclusión, lo que indicaría una evolución favorable del proceso inflamatorio crónico endotelial característico del paciente con obesidad.

Brethauer et al observaron que los reactantes de fase aguda y mediadores pro-inflamatorios descendieron a los 6 meses de la cirugía bariátrica, junto

con una mejoría del perfil cardiovascular y de los marcadores de función endotelial, en pacientes que habían perdido más del 50% de peso. Sin embargo, los niveles de IL-6 e IL-10 presentaron una reducción estadísticamente significativa a los 6 meses de la operación y sugieren que algunas vías en las que están implicados mediadores inflamatorios persisten activas, incluso en la obesidad moderada y se requiere una mayor pérdida de peso para su normalización<sup>143</sup>.

Nosotros asociamos el aumento de FvWAg y FvWCoR al mes de la cirugía al efecto inflamatorio peri-quirúrgico, al igual que otros parámetros pro-inflamatorios. A los 6 meses de la cirugía, aunque descienden, persisten elevados, se podría atribuir, tal como explicó Brethauer, a que algunas vías implicadas en procesos inflamatorios persisten activas, lo que dificulta que los niveles se normalicen.

- Respecto a la RPCA, en la literatura se indica que los pacientes obesos tienen más RPCA, que implicaría una incapacidad de la proteína C para hidrolizar el factor V ó VIII, creando una situación de hipercoagulabilidad, mayor generación de trombina y riesgo de ETEV<sup>171</sup>. Ninguno de nuestros pacientes resultó ser resistente a la proteína C activada y aunque las variaciones de nuestros resultados entre las visitas son estadísticamente significativas, creemos que no tienen significado clínico. Uno de los factores, en ausencia de la mutación del FV Leiden, que influyen en la RPCA es la actividad del FVIII:C. Sin embargo, en nuestra serie no encontramos un comportamiento paralelo entre la actividad de este factor y la RPCA. Asimismo, y esto nos evita un posible efecto de confusión, ninguno de nuestros pacientes se realizó el estudio molecular del Factor V Leiden, ya

que nadie presentó una ratio  $< 2$ . Revisando la literatura, encontramos un estudio publicado por Westling y sus colaboradores, que estudiaron de forma prospectiva la incidencia de ETEV en 116 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica. La incidencia de ETEV postoperatoria fue baja: 2 pacientes (1,7%) presentaron trombosis de vena peronea y 1 paciente resistente a la proteína C activada en la inclusión presentó un TEP en el postoperatorio<sup>172</sup>.

A la vista de nuestros resultados este parámetro no es buen marcador de estado protrombótico. En los siguientes apartados valoremos la influencia del FVIII:C sobre la RPCA .

### **6.2.3. Marcadores de hipercoagulabilidad**

En nuestra serie, los pacientes obesos presentan niveles elevados de FVII, tal como está descrito en los estudios. El estado crónico pro-inflamatorio aumenta los niveles de FT, el cual se une al FVII para formar el complejo FT-FVIIa. También, como se describe en la literatura, en la obesidad se incrementan otros reactantes de fase aguda, aumentando por ese estado inflamatorio el riesgo de desarrollo de trombosis arterial y venosa<sup>9, 59, 139, 142</sup>.

En nuestros pacientes evidenciamos un descenso progresivo de FVII en la fase de ayuno modificado y al mes de la cirugía bariátrica, coincidiendo con la mejoría del perfil inflamatorio y subsecuente disminución del FT y mejoría del estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, a los 6 meses se observa un discreto aumento de los niveles de FVII:C similares a los de la fase prequirúrgica, pero con diferencias estadísticamente significativas respecto al valor basal a la inclusión en el estudio. Lupoli et al objetivaron un descenso

de los niveles de FVII a los 2 meses de la cirugía bariátrica, más acentuado en los pacientes intervenidos de by pass gástrico respecto a la GT (descenso de 20% en bypass gástrico versus 12% en GT,  $p=0,004$ ), probablemente asociado a la mayor malabsorción y deficiencia de vitamina K característico del bypass gástrico, sin evidenciarse un aumento de riesgo de sangrado<sup>59</sup>. Del mismo modo, Cugno y sus colaboradores, evidenciaron un descenso progresivo de FVII a los 3, 6 y 12 meses tras la cirugía bariátrica (134% en la inclusión a 112% a los 12 meses,  $p=0,002$ ), que contribuyen a una mejoría del perfil cardiovascular<sup>142</sup>. También Kopp et al determinaron un descenso de FVII a los 12 meses de la cirugía bariátrica (gastroplastia electiva) (130% vs 113%,  $p=0,023$ ), que junto con un descenso del FT y F1+2 contribuye a un mejor perfil cardiovascular<sup>139</sup>. En nuestros pacientes no observamos estas diferencias, ya que además de que los pacientes llevan suplementos de vitamina K por protocolo, nosotros no hemos separados los resultados de este parámetro según el tipo de cirugía.

- Respecto al FVIII:C, observamos un efecto similar que el FVII:C en la fase de ayuno modificado, aunque hemos evidenciado un aumento al mes de la cirugía, que asociamos como reactante de fase aguda de respuesta al efecto inflamatorio residual post-quirúrgico. Posteriormente, al mejorar el estado inflamatorio derivado de la obesidad y de la cirugía, observamos un descenso de los niveles de FVIII:C a valores similares a la fase pre-quirúrgica. Si comparamos con la literatura, Overby et al evidenciaron que los pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica tenían unos niveles basales de FVIII aumentados hasta en un 50% respecto a la población

general ( $p < 0,001$ )<sup>163</sup>. Lupoli et al objetivaron un descenso de los niveles de FVIII a los 2 meses de la cirugía bariátrica, más acentuado en los pacientes intervenidos de by pass gástrico respecto a la GT (descenso de 16% en bypass gástrico versus 12% en GT,  $p = 0,003$ ), sin evidenciarse eventos trombóticos ni hemorrágicos<sup>59</sup>. En nuestra serie de pacientes, sólo 1 paciente fue excluido del estudio al presentar un infarto esplénico a los 15 días de la cirugía, a pesar de recibir dosis correcta de profilaxis con HBPM y CNI.

Los niveles de factor VIII:C, se han asociado al incremento de retrombosis en pacientes con ETV previa<sup>173</sup>. Sin embargo, creemos que en nuestros pacientes no tiene importancia clínica ya que se excluyeron del estudio los que habían tenido ETV.

Resaltamos que los niveles de FVIII han oscilado dentro de los parámetros de normalidad establecidos en nuestro laboratorio, sin superar valores de 150% de factor en la inclusión en ningún caso ni descensos inferiores al 60%.

Queremos significar el efecto beneficioso sobre este marcador de la fase de ayuno modificado, que en esta situación no se influencia por la cirugía. Por tanto, la intervención dietética por sí sola ya presenta un efecto positivo en la corrección del proceso inflamatorio y perfil cardiovascular.

- Las MP se asocian a actividad inflamatoria y procoagulante, debido a su capacidad de unión al FT y la presencia de fosfatidilserina en su superficie. Están implicadas, por tanto, en el desarrollo del trombo arterial y venoso<sup>41, 174</sup>. Tal como está descrito en la literatura, nuestros pacientes presentaban unos niveles de MP elevados en su inclusión. Tras la fase de ayuno

modificado y tras la cirugía, se observó un aumento del ratio y en segundos, lo que indica una reducción de la actividad de MP circulantes en plasma, con la mejoría del perfil inflamatorio y de hemostasia, contribuyendo a un menor riesgo de eventos trombóticos (ver figuras 12 y 13, página 64). De acuerdo también con nuestros resultados, Cheng y sus colaboradores objetivaron una reducción de la concentración de MP procoagulantes circulantes de origen plaquetario, endotelial y monocitario al mes de la cirugía bariátrica, que persistían a los 12 meses de la intervención ( $p < 0,05$ )<sup>141</sup>. Campello et al obtuvieron resultados similares a los 12 meses de la cirugía<sup>175</sup>. Estas publicaciones determinan las MP por técnicas de citometría de flujo, mientras que nosotros determinamos la actividad de MP por una técnica coagulante, tal como se describe en el apartado de métodos. Ambas publicaciones realizan el estudio de las MP por citometría de flujo, asociando Anexina V, que se relaciona además del tamaño y número, con su actividad. Por tanto constatamos los mismos resultados pero con una técnica mas sencilla y que ya fue publicada por nuestro grupo<sup>35</sup>. Además también hemos analizado la influencia del tipo de cirugía realizada y la actividad de las MP. En nuestros datos no encontramos diferencias significativas entre ambas técnicas quirúrgicas, aspecto que no está reflejado en la literatura consultada.

- En la obesidad se detectan mayores niveles del fragmento de la protrombina F1+2. Este péptido se libera cuando el FXa induce la conversión de la protrombina en trombina, y refleja el estado de mayor generación de trombina. La pérdida de peso conlleva una reducción de los niveles de F1+2, con una disminución de la trombina circulante. Ay et al

estudiaron 36 pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica en la inclusión y a los 24 meses de la intervención. Además de una mejoría estadística global de los parámetros del test de generación de trombina, evidenciaron una reducción significativa de F1+2 (1200 pmol/L en la inclusión a 173 pmol/l a los 24 meses,  $p=0,009$ ). La mejoría de estos parámetros de hipercoagulabilidad se acompañó de una mejoría del perfil metabólico y hemodinámico<sup>61</sup>. Kopp et al también demostraron una disminución de F1+2 a los 12 meses de la cirugía ( $2,4\pm 3,4$  vs  $1,14\pm 1,11$  nM,  $p=0,04$ ). Describieron además una correlación positiva entre el descenso de los niveles de FT y F1+2 ( $r=0,56$ ,  $p=0,005$ ), por lo que se redujo la generación de trombina<sup>139</sup>. Nuestros resultados expresados en la figura 14 (página 65) coinciden con los publicados, observamos una disminución progresiva estadísticamente significativa a lo largo de las visitas establecidas en el estudio, incluyendo la fase de ayuno modificado. Por tanto, la cirugía bariátrica en este parámetro disminuye el estado hipercoagulable a la vez que el IMC de forma significativa. La menor trombina circulante disminuye el riesgo de eventos trombóticos.

- Los niveles de TFPI total y libre están reducidos en la población obesa, ya que se consume al intentar neutralizar el FT. Tras la pérdida de peso, sus niveles aumentan, concordante con una disminución en plasma de FT y disminución de riesgo de ETEV<sup>47</sup>. Sin embargo, Kopp et al observaron una reducción de TFPI total (69 ng/ml a 64 ng/ml,  $p=0,036$ ) y libre (48 ng/ml a 44 ng/ml,  $p=0,037$ ) 12 meses tras la gastroplastia, con un descenso significativo de FT y de F1+2 y de parámetros de inflamación como la leptina y PCR, lo que reflejaba una menor generación de trombina y mejoría

del perfil metabólico y hemodinámico. La reducción de TFPI total y libre se ha asociado a una mejoría de la disfunción endotelial y normalización del metabolismo de la glucosa<sup>139</sup>. Otros estudios han detectado una correlación positiva entre los niveles de TF, FVII y TFPI en una población con FRCV (diabética, hipertensa y dislipémica) y obesa (IMC de 32 kg/m<sup>2</sup>). La presencia de FRCV acelera la aterogénesis y aumenta el riesgo trombótico, con aumento de FT, FVII activado y TFPI. El TFPI puede estar aumentado como medida alternativa al aumento de FT para compensar el estado de hipercoagulabilidad, aunque no en niveles suficientes para compensar los niveles elevados de FT<sup>176, 177</sup>. Ay et al observó una reducción no estadísticamente significativa a los 2 años de la intervención quirúrgica de TFPI total (74 vs 71 ng/ml, p=0,383)<sup>61</sup>. En nuestro estudio, de forma similar a los estudios publicados, observamos una reducción progresiva y estadísticamente significativa tras la fase de ayuno modificado y la cirugía, la cual puede estar asociada a corrección de los FRCV. Destacamos que nosotros determinamos solamente los niveles de TFPI libre, que es el que tiene más capacidad de unirse al complejo TF-VIIa. Sin embargo, en los estudios publicados valoran sobre todo el TFPI total, considerado un marcador de lesión endotelial. Nosotros ya hemos incluido en nuestro estudio otros parámetros que evalúan la lesión endotelial, por lo que preferimos determinar el TFPI libre, con mayor actividad funcional y así evitar posible factor de confusión al analizar los datos, ya que por la técnica de ELISA también se pueden detectar complejos TFPI-FT.

#### 6.2.4. Marcadores de generación de trombina

- La población obesa muestra una mayor generación de trombina, como consecuencia del estado pro-inflamatorio y de hipercoagulabilidad. La pérdida masiva de peso va asociada a una mejoría de los parámetros de la prueba de generación de trombina, con resultado final de menor trombina generada y posterior reducción del riesgo trombótico. En la literatura publicada, se observa, a los 2 años de la cirugía bariátrica, una disminución de ETP, así como del pico máximo de trombina y tiempo al pico. El tiempo de inicio de generación de trombina (LT) se encuentra prolongado y el tiempo hasta neutralización de trombina (ST) se acorta. Los valores postoperatorios fueron muy similares a un grupo control normopeso y sin historia de trombosis arterial y/o venosa ni sangrado, a excepción del pico de trombina, que permanecía más elevado (282 nM vs 175 nM en el grupo control,  $p=0,04$ )<sup>61</sup>. En nuestro estudio observamos un descenso estadísticamente significativo de ETP y del pico máximo de generación de trombina, que muestra una disminución progresiva en el seguimiento de los pacientes. Estos parámetros tienen un comportamiento acorde con el nivel de F1+2 de la protrombina como marcador de hipercoagulabilidad. Por tanto nuestros datos apoyan que durante el seguimiento de 6 meses post-cirugía con dos valoraciones (visitas 3 y 4), la cirugía bariátrica tiene un efecto claramente beneficioso sobre el estado de hipercoagulabilidad, que se podría traducir en la baja incidencia de trombosis clínica comparada con otros estados pro-trombóticos.

### 6.2.5. Marcadores del sistema fibrinolítico

- En los pacientes obesos, la literatura muestra que presentan un aumento de PAI-1, concordante con el estado de hipercoagulabilidad e inflamatorio crónico. La pérdida de peso mejora el balance fibrinolítico, lo que repercute en una mejoría del estado procoagulante y proinflamatorio. Estos datos están descritos ampliamente en la literatura<sup>9, 59, 61, 142</sup>. Nuestros resultados coinciden con los datos publicados. Sin embargo, no encontramos referencias de estudios secuenciales que incluyan la fase prequirúrgica inmediata de ayuno modificado y mes de la cirugía. Ay y cols objetivaron una disminución de PAI-1 a los 24 meses de la cirugía bariátrica (2,8 U/ml a 0,9 U/ml,  $p=0,007$ )<sup>61</sup>. Los grupos liderados por Brethauer y Lupoli, observaron en ambos casos un descenso de PAI-1 a los 6 meses (Brethauer) y a los 2 meses de la cirugía bariátrica (Lupoli), en torno a un 20%, ( $p=0,001$ )<sup>59, 143</sup>. Del mismo modo, Cugno y colaboradores también presentaron un descenso significativo de PAI-1 a los 3, 6 y 12 meses de la intervención quirúrgica (32 UI/ml en la inclusión a 12 UI/ml a los 12 meses,  $p=0,003$ )<sup>142</sup>. Dal Molin y colaboradores evaluaron la evolución del PAI-1 a los 6 meses de la cirugía bariátrica, (27,85 pg/ml a 15,80 pg/ml,  $p<0,001$ )<sup>140</sup>. En nuestro estudio observamos un descenso moderado del PAI-1 tras la fase de ayuno modificado y mucho más significativo al mes de la cirugía. Este dato coincide con la disminución del IMC. La relación entre el PAI-1 y el síndrome metabólico está ampliamente descrito en la literatura<sup>54, 178</sup>. tal como se ha incluido en la introducción de este trabajo. Dado que la cirugía bariátrica mejora los FRCV, que también demostramos, ya podemos decir que a partir del mes de la cirugía el descenso del PAI-1 nos está indicando

que en esta fase ya se debe estar iniciando la mejoría cardiovascular por reparación del endotelio vascular, que en este caso recupera la actividad profibrinolítica de un endotelio vascular indemne. Este dato está aún más reforzado cuando al hacer la evaluación de los FRCV vemos que esa mejoría, coincide con un descenso aún mayor del PAI-1 y por tanto, la reversión del síndrome metabólico en el 66% de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

- Respecto al TAFI, inhibidor fibrinolítico activado por la trombina y marcador de inhibición fibrinolítica, es esperable que en los pacientes obesos con estado protrombótico esté incrementada su actividad. Sin embargo, en la literatura, no hemos encontrado estudios que evalúen los niveles de TAFI tras la pérdida masiva de peso inducida por la cirugía bariátrica. Dada la relación entre el TAFI y la generación de trombina, nuestros datos confirman que la disminución de la actividad de TAFI coincide con la mayor disminución del ETP y del pico máximo de trombina, e incluso con el PAI-1. Este hallazgo es ya evidente al mes de la intervención, y por tanto confirma la mejoría del riesgo cardiovascular y estado protrombotico favorecido por la cirugía bariátrica.

### **6.3. MODIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE HIPERCOAGULABILIDAD SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA**

La eficacia de los procedimientos quirúrgicos para reducción de peso y mejoría de los parámetros metabólicos se ha descrito en varios estudios<sup>179, 180</sup>. Sin embargo, no existe suficiente evidencia acerca de qué tipo de cirugía bariátrica se debe asignar a cada paciente. Las técnicas quirúrgicas más ampliamente

realizadas son la GT y el bypass en Y de Roux, pero poco se sabe acerca del efecto del tipo de cirugía en los marcadores de hipercoagulabilidad. En nuestro estudio, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cirugía. Únicamente, hemos detectado una mayor reducción del IMC en los pacientes sometidos a bypass en Y de Roux (reducción de 6,9 kg/m<sup>2</sup> respecto a la GT, P<0,001). A comentar que, para este subanálisis, sólo hemos incluido aquellos parámetros de hipercoagulabilidad y de fibrinólisis que consideramos de mayor relevancia clínica implicados en el desarrollo de trombosis (MP, PAI-1, TAFI, ETP, TPICO GT, F1+2 y FVIII:C). Lupoli et al describieron una mayor reducción de peso con el bypass vs GT (21,3% vs 19,1%, p=0,139). Del mismo modo, y de acuerdo con nuestros resultados, también detectaron una mayor reducción de FVIII:C con la GT (P=0,003). Sin embargo, de forma contraria a nuestros resultados, el PAI-1 también se redujo más con la GT, aunque esta reducción no fue estadísticamente significativa<sup>59</sup>. Por tanto, la cirugía bariátrica mejora claramente el perfil de hipercoagulabilidad y fibrinólisis. De acuerdo con nuestros resultados y con los descritos en la literatura, no existe una mejoría más evidente con una técnica respecto a la otra. Teniendo en cuenta que el tipo de técnica quirúrgica está determinada por la experiencia de cada grupo de cirujanos que practica este tipo de intervenciones, creemos que la elección de la técnica quirúrgica se individualiza por las características de cada paciente, sin una consideración especial a los FRCV.

#### **6.4. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA: FARMACOLÓGICA Y MECÁNICA**

No existe consenso acerca de cuál es la dosis óptima en profilaxis antitrombótica con HBPM en los pacientes de cirugía bariátrica. A pesar del número creciente de intervenciones de este tipo en los países occidentales, hay muy pocos ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados sobre la prevención de la ETEV en estos pacientes, por lo que las recomendaciones se equiparan a la de los pacientes quirúrgicos generales de alto riesgo tal como muestra la guía ACCP (2012)<sup>102</sup>. En ella analizan una revisión de 11 estudios de calidad y diseños variables concluyendo que el riesgo de TVP y EP sintomáticos fue de 2,4% y 0,3% respectivamente, a pesar que la mayoría recibieron algún tipo de profilaxis antitrombótica. En nuestros pacientes hemos aplicado la escala de Caprini (ver Anexo, página 130) y HASBLED (ver Anexo, página 132) para evaluación del riesgo de trombosis y sangrado en nuestros pacientes. Según la escala de Caprini, los factores de riesgo de trombosis mas prevalentes en nuestros pacientes son IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> (1 punto), y la Cirugía mayor > 45 minutos (2 puntos), lo que supone para todo el grupo de pacientes un riesgo moderado-alto de trombosis. La aplicación de la escala HASBLED mostró que la HTA (1punto) es el factor de riesgo mas prevalente, que se traduce en bajo riesgo de sangrado. La aplicación de la guía ACCP considera que un resultado de la escala de Caprini de 3-4 refleja una situación de moderado riesgo de trombosis y sugiere el uso de HBPM (grado de evidencia 2B) o profilaxis mecánica con CNI sobre la no utilización de profilaxis (grado de evidencia 2C)<sup>102</sup>. Hasta disponer de más estudios, la decisión de qué estrategia utilizar depende del riesgo trombo-hemorrágico de cada paciente. En nuestro hospital, tras acordar entre el Servicio de Hematología y Hemoterapia,

Endocrinología y Nutrición y Cirugía General, decidimos conjuntamente por las características de los pacientes aplicar una tromboprofilaxis homogénea con enoxaparina a dosis ajustadas de 60 mg/24h combinada con profilaxis mecánica (MCG ó CNI). Ya que todos nuestros pacientes presentaban un filtrado glomerular superior a 30 ml/min, no consideramos necesario el ajuste de dosis de HBPM. La HBPM se inició 12 horas tras la cirugía bariátrica, excepto en caso de sangrado periquirúrgico que se retrasó a las primeras 24-36 horas (total 10 pacientes sangraron en zona de herida quirúrgica) y se mantuvo durante 1 mes en todos los pacientes. Como complicaciones derivadas de la HBPM, sólo se han reportado hematomas peripunción en un 40 % de los casos, sin repercusión clínica ni analítica. No consideramos necesario realizar control anti-Xa, ya que la incidencia previa de ETEV en pacientes obesos operados de cirugía general en nuestro hospital fue muy baja (<4%) si el paciente recibía una adecuada profilaxis farmacológica y mecánica, además que todos los pacientes presentaban una función renal correcta. Respecto a la profilaxis mecánica, según disponibilidad en el hospital, pueden emplearse MCG ó CNI. No existen estudios que demuestren la superioridad de uno sobre otro tipo de profilaxis. Por tanto consensuamos, previo consentimiento informado de los pacientes, la aplicación del protocolo citado anteriormente.

Nuestros pacientes no presentaron clínica de trombosis venosa en miembros inferiores durante todo el seguimiento. Tampoco observamos incrementos del dímero-D en las visitas de seguimiento. Sólo registramos un paciente que presentó un infarto esplénico a los 15 días de la cirugía bariátrica, que recibía el protocolo de tromboprofilaxis.

Por tanto, en base a nuestros resultados, podemos recomendar el empleo de enoxaparina 60 mg diarios (con ajuste a mitad de dosis si filtrado glomerular <30 ml/min) No consideramos necesarios realizar control anti-Xa, dada la muy baja incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos con repercusión clínica (sólo hemos registrado hematomas en zonas de peripunción). Asociamos profilaxis mecánica con MCG ó CNI según disponibilidad en el hospital y/o tolerancia por el paciente. La profilaxis farmacológica se mantendrá mínimo 1 mes tras la cirugía bariátrica mientras que la profilaxis mecánica hasta conseguir deambulacion completa (7-10 días tras la cirugía).

Comparando nuestro estudio con otras publicaciones además de la guía ACCP de 2012, la incidencia de TVP y TEP es equiparable a otros regimenes de tromboprofilaxis mas agresivos, y podemos notificar tras el seguimiento de 6 meses que ninguno de los pacientes incluidos necesitó transfusión de concentrados de hematíes a diferencia de otras publicaciones con diferentes dosis de HBPM que tuvieron una necesidad transfusional de 1,79%<sup>133</sup>.

## **6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación ha radicado en la pérdida de pacientes a lo largo de las visitas. Queremos reseñar que sólo 2 pacientes que realizaron la visita basal se perdieron por cambio de residencia habitual. Respecto al protocolo de tromboprofilaxis, el protocolo que hemos diseñado lo consideramos aplicable a nuestro hospital y tras acordar entre los Servicios de Hematología y Hemoterapia, Endocrinología y Nutrición y Cirugía General. Para su validación externa sería necesario un estudio multicéntrico con mayor número de pacientes.



**7.- CONCLUSIONES**

- CONCLUSIÓN 1

En nuestro estudio la cirugía tipo bypass en Y de Roux reduce de forma significativa el IMC respecto a la GT. Pero las dos técnicas quirúrgicas son igual de eficaces en la mejoría de los marcadores biológicos.

- CONCLUSIÓN 2

Confirmamos una mejoría significativa del perfil cardiovascular en el 66% de los pacientes a los 6 meses de la cirugía.

- CONCLUSIÓN 3

El dímero D no está elevado en el momento de la inclusión. Sin embargo sí que se incrementa tras la cirugía, aunque ningún paciente presentó signos clínicos de ETEV.

- CONCLUSIÓN 4

El descenso del fibrinógeno y del FvW Ag a los 6 meses de la cirugía bariátrica se asocia a la evolución favorable del perfil cardiovascular y del estado inflamatorio.

- CONCLUSIÓN 5

La fase de ayuno modificado indica el inicio de la evolución favorable del estado pro-inflamatorio, como se demuestra por el descenso paralelo del FVIII:C y FvW Ag.

- CONCLUSIÓN 6

La generación de trombina y la actividad de las MP son los mejores marcadores hemostáticos de la evolución favorable del estado protrombótico tras la cirugía bariátrica.

- CONCLUSION 7

La disminución del PAI-1 en el mejor indicador de la restauración de la actividad fibrinolítica, y que coincide con la mejoría de los FRCV, que ya se objetiva al mes de la cirugía.

- CONCLUSIÓN 8

Nuestro protocolo de trombopprofilaxis que combina enoxaparina 60 mg diarios durante 1 mes post-cirugía con la profilaxis mecánica (MCG vs CNI) ha demostrado ser eficaz en la prevención de eventos trombóticos y segura porque no incrementa el riesgo de sangrado mayor durante todo el seguimiento de los pacientes.





## **8.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Hetherington MM, Cecil JE. Gene-environment interactions in obesity. *Forum Nutra* 2010; 63:195-203.
2. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva número 311. Agosto de 2014.
3. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 579-587.
4. Costa-Font, Gil J. Obesity and the incidence of chronic diseases in Spain: a seemingly unrelated approach. *Econ Hum Biol* 2005; 3: 188-214.
5. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brabdomlin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2450-2457.
6. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín Leon I y cols. Guía PRETEMED 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba. SADEMI 2007.
7. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Haemost* 1991; 17 suppl 3:304-312.
8. Heber D. An interactive view of obesity. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 280S-283S.

9. Darvall K, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Surgery* 2007; 33: 223-233.
10. Price JF, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Lipoprotein A and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atheroscler* 2001; 157: 241-249.
11. Villegas R, Perry IJ, Creagh D, Hinchion R, O'Halloran D. Prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged men and women. *Diabetes Care* 2003; 26: 3198-3199.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
13. Kip K, Marroquin O, Kelley D, Johnson B, Kelsey S, Shaw L et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004; 109: 706-713.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Razak K, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-1649.
15. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systemic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-1132.

16. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR, Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 746-751.
17. Sonnevli K, Tchaikovski SN, Holmstrom M, Antovic JP, Bremme K, Rosing J, Larfars G. Obesity and thrombin generation profiles in women with venous thromboembolism. *Blood Coag Fibrinolysis* 2013; 24:547-553.
18. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am. J. Med.* 2005; 118:978–980.
19. Mertens IL, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002; 3:85-101.
20. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875-880.
21. Foley JH, Conway EM. Cross talk between coagulation and inflammation. *Circ Res* 2016; 118: 1392-1408.
22. Sonnenberg G, Krakower G, Kisebah A. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12: 180-186.
23. Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Blood and Hematology 2016 American Society of Hematology Education Program.* *Blood* 2016; 128: 180-187.
24. Targher G, Zoppini G, Moghetti P, Day CP. Disorders of coagulation and hemostasis in abdominal obesity: emerging role of fatty liver. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 41-48.

25. Anfossi G, Russo I, Massucco P. Impaired synthesis and action of antiaggregating cyclic nucleotides in platelets from obese subjects: possible role in platelet hyperactivation in obesity. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 482-489.
26. Angelico F, Alessandri C, Ferro D, Pignatelli P, Del Ben M, Fiorello S, Cangemi R, Loffredo L, Violi F. Enhanced soluble CD40L in patients with the metabolic syndrome; relationship with in vivo thrombin generation. *Diabetologia* 2006; 49:1169-1174.
27. De Pergola G, Pannacciulli N, Coviello M, Scarangella A, Di Roma P, Caringella M, Venneri MT, Quaranta M, Giorgino R. SP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin-resistance and related metabolic and prothrombotic factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:227-232.
28. Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circ Res* 2013; 112: 1506-1519.
29. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davi G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev* 2012; 13: 27-42.
30. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet value in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59:981-982.
31. Gasparyan AY, Ayzazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume. A link between thrombosis and inflammation. *Curr Pharm Des* 2011; 17:47-58.

32. Hernández Vera R, Vilahur G, Ferrer R, Peña E, Badimon L. Platelet derived from the bone marrow of diabetic animals show dysregulated endoplasmic reticulum stress proteins that contribute to increased thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2141-2148.
33. Hernández Vera R, Vilahur G, Badimon L. Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted zucker fatty rats. *Thromb Haemost* 2013; 109: 319-327.
34. Lacroix R, Dubois C, Leroyer AS, Sabatier F, Dignat-George F. Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost.*2013; 11 Suppl 1:24-35
35. Marco A, Brocal C, Marco P. Measurement of procoagulant activity of microparticles in plasma: feasibility of new functional assays. *Thromb Res* 2014; 134: 1363-1364.
36. Melki I, Tessandier N, Zufferey A, Boillard E. Platelet microvesicles in health and disease. *Platelets* 2017; 19:1-8.
37. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5:520-527.
38. Murakami T, Horigome H, Tanaka K, Nakata Y, Ohkawara K, Katayama Y, Matsui A. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. *Thromb Res* 2007; 119: 45-53.
39. Goichot B, Grunebaum L, Desprez D, Vinzio S, Meyer L, Schlienger JL, Lessard M, Simon C. Circulating procoagulant microparticles in obesity. *Diabetes Metab* 2006; 32: 82-85.

40. Stepanian A, Bourguignat L, Hennou S, Coupaye M, Hajage D, Salomon L, Alessi MC, Msika S, De Prost D. Microparticles increase in severe obesity: not related to metabolic syndrome and unchanged after massive loss. *Obesity* 2013; 21: 2236-2243
41. Campello E, Zabeo E, Radu C, Spiezia L, Gavasso S, Fadin M, Woodhams B, Vettor R, Simioni P. Hypercoagulability in overweight and obese subjects who are asymptomatic for thrombotic events. *Thromb Haemost* 2015; 113: 85-96.
42. Shantsila E, Lyp GYH. The role of monocytes in thrombotic disorders: insights from tissue factor, monocytes-platelet aggregates and novel mechanisms. *Thromb Haemost* 2009; 102: 916-924.
43. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53,: 19-23.
44. Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal* 2001; 13: 85-94.
45. Kennedy A, Martínez K, Chuang CC, LaPoint K, McIntosh M. Saturated fatty-acid mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *J Nutr* 2009; 139: 1-4.
46. Rafail S, Ritis K, Schaeffler K. Leptin induces the expression of functional tissue factor in human neutrophils and peripheral blood mononuclear cells through JAK2- dependent mechanisms and TNF- $\alpha$  involvement. *Thromb Res* 2008; 122: 366-375.
47. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity and thrombosis. *Blood* 2013; 122:3415-3422.

48. Breitenstein A, Stein S, Holy EW. Sirt1 inhibition promotes in vivo arterial thrombosis and tissue factor expression in stimulated cells. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 464-472.
49. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258-264
50. Sola E, Vaya A, España F, Castello R, Ramon LA, Hernández-Mijares A, Vicente V, Estelles A. Plasminogen activator inhibitor-1 levels in severe and morbid obesity. Effect of weight loss and influence of 4G/5G polymorphism. *Thromb Res* 2008; 122: 320-327.
51. Lundgren C, Brown S, Nordt T, Sobel B, Fujii S. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. *Circulation* 1996; 93:106-110.
52. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
53. Loskutoff D, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1-6.
54. Mutch N, Wilson H, Booth N. Plasminogen activator inhibitor 1 and haemostasis in obesity. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 341-347.
55. Kaji H. Adipose tissue-derived plasminogen activator inhibitor 1 function and regulation. *Compr Physiol* 2016; 6: 1873-1896.
56. Bilgic Gazioglu S, Akan G, Atalar F, Erten G. PAI-1 and TNF- $\alpha$  profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1519-1525.

57. González FJ, Caturla JM, Fernández M, Carrasco R, Marco P, Sánchez J, Benlloch S. Valor pronóstico de la concentración del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina y del polimorfismo C1040T en el infarto agudo de miocardio tratado con fibrinólisis. *Med Intensiva* 2010; 34: 513-522.
58. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of Von Willebrand on occurrence of deep venous thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-155.
59. Lupoli R, Milone M, Di Minno A, Maietta P, Ambrosino P, Musella M, Di Minno M. Haemostatic and fibrinolytic changes in obese subjects undergoing bariatric surgery: the effect of different surgical procedures. *Blood Transfus* 2015 13: 442-447.
60. Cushman M, Yanez D, Psaty B, Fried L, Heiss G, Lee M, Polak JF, Savage PJ, Tracy RP. Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular risk factors of the elderly. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 665-676.
61. Ay L, Kopp HP, Brix JM, Quehenberger P, Schernthaner GH, Pabinger I, Schernthaner G. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 759-764.
62. Christiaens V, Lijnen HR. Angiogenesis and development of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 318:2-9.
63. Badimon L, Hernández Vera R, Padró T, Vilahur G. Antithrombotic therapy in obesity. *Thromb Haemost* 2013; 110: 681-688.
64. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology and Management of Obesity. *N Eng J Med* 2017; 376: 254-266.

65. Lorenzet R, Napoleone E, Cutrone A, Donati M. Thrombosis and obesity. Cellular basis. *Thromb Res* 2012; 129: 285-289.
66. Chen YJ, Zhang LQ, Wang GP, Zeng H, Lu B, Shen XL, Jiang ZP, Chen FP. Adiponectine inhibits tissue factor expression and enhances tissue factor pathway inhibitor expression in human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2008; 100: 291-300.
67. Yang R, Barouch LA. Leptin signalling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res* 2007; 10: 545-559.
68. Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, Di Nisio M, Cuccurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atheroscler* 2004; 172: 175-180.
69. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C- reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 302-307.
70. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48:426-429.
71. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:672-679.
72. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 2131-2135.

73. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8:1711-1721.
74. Wolk R, Berger P, Lennon R, Brikalis E, Somers V. Body mass index. A risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 2206-2211.
75. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter AJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Eng J Med* 1995; 333: 677-685.
76. Zugasti A, Moreno B. Obesity as cardiovascular risk factor. *Hipertensión* 2005; 22: 32-36.
77. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347: 305-313.
78. Calle EF, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath JR. Body mass index and mortality in a prospective cohort. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097-1105.
79. Huber D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 280S-283S.
80. Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2557-2562.

81. Rexrode K, Heenekens C, Willett W, Colditz G, Stamper M, Rich-Edwards J, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539-1545.
82. Suk S, Sacco R, Boden-Albala B, Cheun J, Pittman J, Elkind M, Paik MC. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003; 34: 1584-1592.
83. Soderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, Slunga-Birgander L, Ahren B, Olsson T. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 15: 63-69.
84. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Housley E. The relationship between cigarette smoking and cardiovascular risk factors in peripheral arterial disease compared with ischaemic heart disease: The Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1542-1548
85. Smith FB, Lee AJ, Hau CM, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:43-50.
86. Pasulka PS, Bistran BR, Benotti PN, Blackburn GL. The risks of surgery in obese patients. *Ann Intern Med.* 1986; 104:540-6..
87. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a casual risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study, *J Intern Med* 2015; 277:573-584.

88. Samama MM. An epidemiological study of risk factors for deep venous thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3415-3420.
89. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA. Prospective study of BMI and the rise of pulmonary embolism in women. *Obesity* 2009; 17:2040-2046.
90. Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, Pabinger I. Venous thromboembolism, a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 2007; 92:374-380
91. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, Crowther M, Venco A. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914-1918.
92. Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2010; 149: 273-279.
93. Gary T, Belaj K, Bruckenberg R, Hackl G, Hafner F, Froehlich H, Zebisch A, Pilger E, Brodmann M. Primary antiphospholipid antibody syndrome: one further aspect of thrombophilia in overweight and obese patients with venous thromboembolism. *Obesity* 2013; 21: 463-466.
94. Wayne D, Kohn G, Cahan M, Galanko J, Colton K, Farrell T. Prevalence of thrombophilias in patients presenting for bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 1278-1285.
95. Eichinger S, Hron G, Bialonczyck C. Overweight, obesity and the risk recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1678-1683.

96. Colucci M, Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: at the nexus of fibrinolysis and inflammation. *Thromb Res* 2012; 129: 314-319.
97. Pang H, Zhang C, Liu F, Gong X, Jin X, Su C. Reduced thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and enhanced proinflammatory cytokines in acute coronary syndrome. *Med Intensiva* 2016; DOI: 10.1016/j.medin.2016.10.008
98. Barba CA, Harrington C, Loewen M. Status of venous thromboembolism prophylaxis among bariatric surgeons: have we changed our practice during the past decade, *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5:352-356.
99. Stein P, Matta F, Goldman J. Obesity and pulmonary embolism: the mounting evidence of risk and the mortality paradox. *Thromb Research* 2011; 128: 518-523.
100. Blucher M, Engeli S, Klotting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, Pacher P, Schon MR, Jordan J, Stumvoll M. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006; 55: 3053-3060.
101. Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanoamide and the synthetic cannabinoid nabilone en a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol* 2002; 135. 181-187.

102. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141 suppl 2:227-277
103. Samama MM, Cohen AT, Darmoin JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study group. N Eng J Med 1999; 341: 793-800.
104. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. Circulation 2004; 14 suppl 1: 13-19
105. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in obesity. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 71-87.
106. Imberti D, Legnani C, Baldini E, Cini M, Nicolini A, Guerra M, De Paoli M, Zanardi A, Palareti G. Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX study). Thromb Res 2009; 124: 667-671
107. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, Sheikh T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin: implications for clinical practice. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 1043-1057.

108. Shepeherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML. Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003; 13:249-253.
109. Quebbemabb B, Akhondzadeh M, Dallal R. Continuous intravenous heparin infusion prevents peri-operative thromboembolic events in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2005; 15: 1221-1224.
110. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient population. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 233-240.
111. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factorXa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol* 2012; 87: 740-743.
112. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, Draper L, Pendleton RC. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 2010; 125: 220-223.
113. Simoneau MD, Vachon A, Picard F. Effect of prophylactic dalteparin on anti-factor Xa levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2010; 20: 487-491.
114. Hainer JW, Barrell JS, Assaid CA, Fossler MJ, Cox DS, Leathers T, Leese PT. Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Hemost* 2002; 87: 817-823.

115. Vauken P, Lunzer A, Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bempiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopaedic surgery. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 454-458.
116. Raftopoulos I, Cortese-Hassett A, Gourash W. Pharmacokinetic properties of fondaparinux sodium in morbidly obese volunteers indicate that single, weight-independent daily dose for thromboprophylaxis is feasible. Presented at: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), 8-12 abril 2008; Philadelphia, USA
117. Stroh C, Luderer D, Weiner R, Horbach T, Ludwig K, Benedix E, Wolff S, Knoll C, Lippert H, Manger T. Actual situation of thromboembolic prophylaxis in obesity surgery: data of quality assurance in bariatric surgery in Germany. *Thrombosis* 2012; 2012:209052. . DOI: 10.1155/2012/209052. Epub 2012 Jul 9.
118. Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, Van Dam RM. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and post trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2010; 34: 10-19.
119. Rajasekhar A, Crowther M. Inferior vena cava filter insertion prior to bariatric surgery: a systematic review of the literature. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1266-1270
120. Dayyek A, Edmundowicz S, Thompson CC. Clinical practice update: expert review on endoscopic bariatric therapies. *Gastroenterology* 2017; 152: 716-729.

121. Wu E, Barba C. Current practices in the prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2000; 10:7-14.
122. Forfori F, Ferro B, Mancini B, Letizia R, Abramo A, Anselmino M, Di Salvo C, Giunta F. Role of thromboelastography in monitoring perioperative coagulation status and effect of thromboprophylaxis in bariatric surgery. *Obes Surgery* 2012; 22:113-118.
123. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araujo DM, Alves ES, Lopes A. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006; 16:1645-1655.
124. Stein P, Matta F. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following bariatric surgery. *Obes Surg* 2013; 23: 663-668.
125. De Maria EJ, Murr M, Byrne TK, Blackstone R, Grant JP, Budak A, Wolfe L. Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2007; 246:578-582.
126. Hamad GG, Smith-Choban P. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE study). *Obes Surg* 2005; 15:1368-1375.
127. Fernández A, DeMariaE, Tichansky D. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2004; 239: 698-703

128. Bakirhan K, Strakhan M. Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 247-257.
129. Brethauer S. ASMBS updated position statement on prophylaxis measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. ASMBS Clinical Issues Committee. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9:493-497.
130. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 19-24.
131. Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, Tichansky DS, Madam AK. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. *Obes Surg* 2008; 18: 162-166.
132. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, Kehagias I, Karamesini M, Dimitrakopoulos A, Maniati A. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2001; 11:670-6.
133. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, Rantis PC Jr, Guske PJ, Kane JM Jr, Gordon N, Sambol NC. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactorXa activity. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;;4: 625-31.

134. Simona EP, Madan EK, Tichansky DS, Kuhj DA, Lee MD. Comparison of two-low-molecular-weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endoscop* 2008; 22: 2392-2395.
135. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 133: 682-687.
136. Finks JF, English WJ, Carlin AM, Krause KR, Share DA, Banerjee M, Birkmeyer JD, Birkmeyer NJ.. Predicting risk for venous thromboembolism with bariatric surgery: results from the Michigan bariatric surgery collaborative. *Ann Surg* 2012; 255: 1100-1104.
137. Bartlett MA, Mauck KF, Daniels PR. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11:461-477.
138. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Somod L, Olsen B. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2008; 4: 2384-2390.
139. Kopp CW, Kopp HP, Steiner S, Kriwanek S, Kryzanowska K, Bartok A, Roka R, Minar E, Schernthaner G. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res* 2003; 11:950-956.

140. Dal Molin B, Cravo S, Grotti A, Pereira J, Boritzka K, Souza S, Von Der Heyde M, Earthman C, Damaso A. Roux-en-Y Gastric Bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. *Obes Surg* 2015; 25: 1010-1018.
141. Cheng V, Kashyap S, Schauer PR, Kirwan JP, Crae KR. Restoration of glycemic control in patients with type 2 diabetes following bariatric surgery is associated with reduction in microparticles. *Surg Obes* 2013; 9: 207-212.
142. Cugno M, Castelli R, Mari D, Mozzi E, Zappa MA, Boscolo-Anzoletti M, Roviario G, Mannucci PM. Inflammatory and prothrombotic parameters in normotensive non-diabetic obese women: effect of weight loss obtained by gastric banding. *Intern Emerg Med* 2012; 7:237-242.
143. Brethauer S, Heneghan H, Eldar S, Gatmaitan P, Huang H, Kashyap S, Gornik H, Kirwan J, Schauer P. Early effects of gastric bypass on endothelial function, inflammation and cardiovascular risk in obese patients. *Surg Endosc* 2011; 25: 2650-2659
144. Ferrer R, Pardina E, Rossell J, Baena J, Lecube A, Balibrea JM, Caubet E, González O, Villalonga R, Fort JM, Peinado J. Haematological parameters and serum trace elements in healthy and unhealthy morbidly obese patients before and after gastric bypass. *Clin Nutrition* 2015; 34: 276-283.
145. Netto B, Bettini S, Grotti A, Pereira J, Borritas K, Souza S, Von del Heyde M, Damaso A. Roux-en Y gastric by-pass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. *Obes Surg* 2015; 25: 1010-1018.

146. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 348-355.
147. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-256.
148. Campello E, Spiezia L, Radu CM, Gavasso S, Woodham B, Simioni P. Evaluation of a procoagulant phospholipid functional assay as a routine test for measuring circulating microparticles activity. *Blood Coag Fibrinolysis* 2014; 25: 534-537.
149. Hemker H, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, De Smedt E, Wagenwoord R, Lecompte T, Beguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Patophysiol Hemost Thromb* 2003; 33:4-15.
150. Belachew M, Legrand M, Vincent V, Deffechreux T, Jourdan JL, Monabi B, Jacket N. Laparoscopic placement of adjustable silicone gastric band in the treatment of morbid obesity: how to do it. *Obes Surg* 1995; 5:66-70.
151. De Maria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Eng J Med* 2007; 356:2176-2183.
152. Kanitz M, Giovannucci S, Jones J, Mott M. Myocardial infarction in young adults: risk factors and clinical features. *J Emerg Med* 1996; 14:139-145.

153. Horvei L, Braekan S, Mathiesen E, Njolstad I, Wilgaard T, Hansen J. Obesity measures and risk of venous thromboembolism and myocardial infarction. *Eur J Epidemiol* 2014; 29:821-830.
154. Rea T, Heckbert S, Kaplan R, Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Lin D. Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88:467-472.
155. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal F. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89:493-498.
156. Kligman MD, Dexter DJ, Omer S, Park AF. Shrinking cardiovascular risk through bariatric surgery application of Framingham risk score in gastric bypass. *Surgery* 2008; 143: 533-538
157. Napoleone E, Di Santo A, Amore C, Baccante G, Di Febbo C, Porreca C, De Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk, *J Thromb Haemost* 2007; 5:1462-1468.
158. Cirillo P, Angri V, De Rosa S, Cali G, Petrillo G, Maresca F, D'Ascoli GL, Maietta P, Brevetti L, Chiariello M. Pro-atherothrombotic effects of leptin in human coronary endothelial cells. *Thromb Haemost* 2010; 103:1065-1073.
159. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, Tracy RP. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 493-498.

160. Folsom AR, Aleksic N, Park E. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary Heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:611-617.
161. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentrations of cross-linked fibrin degradation product (d-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994; 90: 2236-2240.
162. Kearon C. Diagnosis of suspected venous thromboembolism. *Haematology American Soc Educ Program* 2016:397-403.
163. Overby DW, Kohn GP, Cahan MA, Galanko JA, Colton K, Moll S, Farrell TM. Prevalence of thrombophilias in patients presenting for bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 1278-1285.
164. Nguyen NT, Owings JT, Gosselin R, Pevac WC, Lee SJ, Goldman C, Wolfe BM. Systemic coagulation and fibrinolysis after laparoscopic and open gastric bypass. *Arch Surg* 2001; 136: 909-916.
165. Kannell W, Wolf P, Castelli W, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
166. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89:601-609.
167. Taura P, Rivas E, Martínez-Palli G, Blasi A, Holguera JC, Balust J, Delgado S, Lacy AM. Clinical state of the hypercoagulable state by rotational thromboelastography in obese patients submitted to bariatric surgery. *Surg Endosc* 2014; 28: 543-551.

168. Pardina E, Ferrer R, Rivero J, Baena JA, Lecube A, Fort JM, Vargas V, Catalán R, Peinado J. Alterations in the common pathway of coagulation during weight loss induced by gastric bypass in severely obese patients. *Obesity* 2012; 20: 1048-1056
169. Primrose JN, Davies JA, Prentice CR. Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity. *Thromb Haemost* 1992; 68:396-399.
170. Blann AD, Bashell D, Davies A, Faragher EB, Miller JP, McCollum CN. Von Willebrand factor, the endothelium and obesity. *Int J Obes* 1993; 17:723-725.
171. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated C protein as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 3330: 517-522.
172. Westling A, Bergqvist D, Bostrom A, Karacagil S, Gustavsson S. Incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing obesity surgery. *World J Surg* 2002; 26: 470-473.
173. Yap ES, Timp JF, Flinterman LE, Van Hylckama A, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Lijfering VM. Elevated levels of factor VIII and subsequent risk of all-cause mortality: results from the MEGA study follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015; 13:1833-1842.
174. Goichot B, Grunebaum L, Desprez D. Circulant procogulant microparticles in obesity. *Diabetes Metab* 2006; 32; 82-85.
175. Campello E, Zabeo E, Radu CM, Spiezia L, Foletto M, Prevedello L, Gavasso S, Bulato C, Vettor R, Simioni P. Dynamics of circulating microparticles in obesity alter weight loss. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 695-702.

176. Hagracy R, Kamal G, Sabry I, Saad A, Abou N, Nast H. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and factor VII activity in cardiovascular complicated type II diabetes. Mellitus. *Oman Med J* 2010; 25:173-178
177. Boden G, Vaidyula VR, Homko C, Cheung P, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type II diabetes: effects of insuline and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4352-4358.
178. Lijnen HR. Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis. *Thromb Res* 2009; 123 suppl 4: 46-49.
179. Milone M, Di Minno MN, Leongito M, Maietta P, Bianco P, Taffuri C, Gaudio D, Lupoli R, Savastano S, Milone F, Mussella M. Bariatric surgery and diabetes remission: sleeve gastrectomy or mini-gastric bypass. *World J Gastroenterol* 2013; 19:6590-6597.
180. Lee WJ, Chong K, Ser KH. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2011; 146: 143-148.



## 9.1. LISTADO DE ABREVIATURAS Y NOMENCLATURAS

ACCP.....	American Colleague of Chest Physicians
APTT.....	Tiempo de tromboplastina parcial activada
CNI.....	Compresión neumática intermitente
Colesterol HDL.....	High density lipoprotein colesterol
Colesterol LDL.....	Low density lipoprotein colesterol
CRD.....	Cuaderno de recogida de datos
DLP.....	Dislipemia
DM.....	Diabetes Mellitus
EAP.....	Enfermedad arterial periférica
EDEV.....	Enfermedad tromboembólica venosa
ETP.....	Endogenous time potential
F1+2.....	Fragmento 1+2 de la protrombina
FRCV.....	Factores de riesgo cardiovasculares
FT.....	Factor tisular
FVII:C .....	Factor VII coagulante
FVIII:C .....	FVIII coagulante
FvW Ag.....	Factor von Willebrand antigénico
FvW CoR.....	Factor von Willebrand funcional.
GT.....	Gastrectomía tubular
HBPM.....	Heparina de bajo peso molecular
HGUA.....	Hospital General Universitario de Alicante
HNF.....	Heparina no fraccionada

HTA.....	Hipertensión arterial
ICAM-1.....	Molécula de adhesión intracelular 1
IMC.....	Índice de masa corporal
JNK.....	Vía de señalización Jun-N-terminal kinasa
LT.....	Tiempo de latencia
MCG.....	Medias de compresión gradual
MP.....	Micropartículas
NFK $\beta$ .....	Nuclear factor K $\beta$
NO.....	Óxido nítrico
PAI-1.....	Inhibidor del activador del plasminógeno
PAR.....	Receptores activadores de proteasa
PCR.....	Proteína C reactiva
PCT.....	Peso corporal total
PGI <sub>2</sub> .....	Prostaciclina I <sub>2</sub>
PMAXGT.....	Pico máximo de trombina
ROS.....	Especies reactivas de oxígeno
RPCA.....	Resistencia a la proteína C activada
SAOS.....	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SCA.....	Síndrome coronario agudo
ST.....	Tiempo de neutralización de la trombina
TAFI.....	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
TEP.....	Tromboembolismo pulmonar
TFPI.....	Inhibidor de la vía del factor tisular
TGF $\beta$ .....	Transforming growth factor $\beta$

TGT.....	Test de generación de trombina
TNF- $\alpha$ .....	Factor de necrosis tumoral $\alpha$
TP.....	Tiempo de protrombina
TPICO.....	Tiempo en alcanzar el pico máximo de trombina
TT .....	Tiempo de trombina
TVP.....	Trombosis venosa profunda
VCI.....	Vena cava inferior
VPM.....	Volumen plaquetario medio

## 9.2. LISTADO FIGURAS

Figura 1: Efecto de la obesidad en la fisiopatología del proceso aterotrombótico

Figura 2: Evolución de la variación del IMC (kg/m<sup>2</sup>) durante la intervención.

Figura 3: Evolución de la variación del TP (porcentaje) durante la intervención

Figura 4: Evolución de la variación del APTT (ratio) durante la intervención.

Figura 5: Evolución de la variación del Dímero D ( $\mu$ g/ml) durante la intervención

Figura 6: Evolución de la variación fibrinógeno (mg/ml) durante la intervención.

Figura 7: Evolución de la variación del FvWAg (%) durante la intervención

Figura 8: Evolución de la variación del FvW CoR (%) durante la intervención

Figura 9: Evolución de la variación de la RPCA (ratio) durante la intervención.

Figura 10: Evolución de la variación del FVII:C (%) durante la intervención

Figura 11: Evolución de la variación del FVIII:C (%) durante la intervención

Figura 12: Evolución de la variación de las MP (ratio) durante la intervención.

Figura 13: Evolución de la variación de las MP (seg) durante la intervención

Figura 14: Evolución de la variación del F1+2 (ng/ml) durante la intervención.

Figura 15: Evolución de la variación del TFPI libre (ng/ml) durante la intervención

Figura 16: Evolución de la variación del ETP (nMol x minutos) (durante la intervención).

Figura 17: Evolución de la variación del PMAXGT (nMol) durante la intervención.

Figura 18: Evolución de la variación del TPICO (minutos) durante la intervención.

Figura 19: Evolución de la variación del LT (minutos) durante la intervención.

Figura 20: Evolución de la variación del ST (min) durante la intervención.

Figura 21: Evolución de la variación del PAI-1 (ng/ml) durante la intervención

Figura 22: Evolución de la variación del TAFI (%) durante la intervención.

Figura 23: Variación en el tiempo de los factores de riesgo cardiovasculares

### **9.3. LISTADO TABLAS**

Tabla 1: Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y protrombóticos clásicos.

Tabla 2: Técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica.

Tabla 3: Modificación de los principales parámetros de hipercoagulabilidad tras la cirugía bariátrica según el tipo de cirugía.

Tabla 4: Tipo de profilaxis antitrombótica recibida y su duración.

Tabla 5: Porcentaje de pacientes con cada factor de riesgo cardiovascular indicado en el momento de la inclusión y en la visita fin de estudio.

#### **9.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

**TÍTULO:** Estudio de los cambios de la hemostasia en pacientes obesos tras la cirugía bariátrica y su implicación en la tromboprofilaxis.

**CÓDIGO DEL PROTOCOLO:**

**VERSIÓN:** Versión 1

**FECHA:**

**PROMOTOR E IP:**

Yo, ..... (nombre del participante)

con NIF ..... al firmar abajo indico que estoy de acuerdo con los siguientes

**puntos:**

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:..... (*nombre del investigador*).

**Declaro bajo mi responsabilidad que:**

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

**FIRMA DEL PARTICIPANTE:**  
**INVESTIGADOR:**



**FIRMA DEL**

**NOMBRE:**

**FECHA:**

**NOMBRE:**

**FECHA:**

## 9.5 ESCALA CAPRINI DE RIESGO DE TROMBOSIS

<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>	<i>3 puntos</i>	<i>5 puntos</i>
Edad 41-60 años	Edad 61-74 años	Edad > 74 años	Ictus (< 1 mes)
Cirugía menor	Cirugía por artroscopia	Historia de ETEV	Artroplastia cadera y rodilla
Obesidad (IMC>25)	Cirugía mayor (> 45 min)	Historia familiar de ETEV	Fractura pelvis, cadera y rodilla (< 1 mes)
Edema en MMII (actual)	Cirugía laparoscópica (> 45 min)	Factor V de Leyden positivo	Daño medular agudo (> 1 mes)
Varices	Neoplasia maligna (pasada o presente)	Mutación 20210A protrombina	
Neumopatía grave, incluida neumonía (< 1 mes)	Escayola (< 1 mes)	Anticoagulante lúpico positivo	
Función pulmonar disminuída	Catéter venoso central	Anticuerpos anticardiolipina	
Infarto agudo de miocardio		Hiperhomocisteinemia	
Insuficiencia cardiaca congestiva (< 1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Enfermedad médica que obliga a inmovilización		Otras trombofilias congénitas o adquiridas	
Embarazo o puerperio (< 1 mes)			
Abortos espontáneos o recurrentes no explicados			

Anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva			
---	--	--	--

Profilaxis tromboembólica según puntuación en la escala de Caprini

- Pacientes con muy bajo riesgo (Caprini=0): No medidas
- Pacientes con bajo riesgo (Caprini=1-2): Medias de compresión
- Pacientes con riesgo moderado (Caprini=3-4):
  - Sin alto riesgo hemorrágico: HBPM (grado de evidencia 2B) o medidas mecánicas (grado de evidencia 2C)
  - Alto riesgo hemorrágico o consecuencias graves: Medidas mecánicas
- Pacientes con alto riesgo (Caprini ≥ 5):
  - Sin alto riesgo hemorrágico: HBPM+ medidas mecánicas
  - Si sangrado o alto Riesgo de sangrado: Medidas mecánicas con medias de compresión mecánica ó mejor con Compresión Pneumática Intermitente. Cuando el riesgo hemorrágico disminuya, iniciar profilaxis farmacológica.
  - Si HBPM o HNF estuvieran contraindicadas o no disponibles, en pacientes sin alto riesgo de sangrado: Dosis bajas de ácido acetil salicílico, fondaparinux o profilaxis mecánica preferiblemente con CNI.

## 9.6. ESCALA HAS-BLED DE RIESGO DE SANGRADO

Características clínicas	Puntos
Hipertensión	1
Función renal y hepática alteradas (1 punto cada 1)	1 ó 2
Accidente cerebrovascular	1
Sangrado	1
INR lábil	1
Edad avanzada (>65 años)	1
Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 ó 2

Si más de 3 puntos: riesgo alto de sangrado

## 9.7. PROTOCOLO DE TROMBOPROFILAXIS

Enoxaparina 60 mg cada 24 horas combinada con MCG/CNI según disponibilidad en el hospital. Inicio de enoxaparina 12 horas tras la cirugía bariátrica excepto si aparecen complicaciones hemorrágicas que se retrasa a las primeras 24-36 horas. La duración de la profilaxis farmacológica es de 30 días y la profilaxis mecánica hasta conseguir deambulaci3n completa (7-10 días tras la cirugía).

## 9.8 DEFINICIÓN DE OBESIDAD

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Definición
19-25	Peso apropiado
25-30	Sobrepeso
>30	Obesidad
>40	Obesidad mórbida



