



La actividad anti-Xa depende del peso en pacientes médicos que reciben tromboprolifaxis con enoxaparina

David Jiménez^a, Gema Díaz^a, Ana Iglesias^b, Jesús César^b, Ángel García-Avello^b, David Martí^c, Carlos Escobar^c, Rafael Vidal^a y Antonio Sueiro^a

^aServicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Hematología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^cUnidad de Ecocardiografía. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

OBJETIVO: Se recomienda la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular a dosis fijas en pacientes médicos agudos que requieran ingreso hospitalario. El objetivo de este estudio ha sido determinar si la actividad antifactor Xa de la enoxaparina depende del peso corporal cuando se administra a pacientes hospitalizados por un proceso respiratorio agudo como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyó prospectivamente en el estudio a todos los pacientes ingresados en el Servicio de Neumología entre enero y diciembre de 2006 por un proceso respiratorio agudo con indicación de tromboprolifaxis farmacológica. Se determinó la actividad anti-Xa 4 h después de la administración de la enoxaparina, en el tercer día de ingreso hospitalario. El criterio de evaluación principal fue la actividad anti-Xa en función del índice de masa corporal (IMC).

RESULTADOS: Se incluyó a 112 pacientes en el estudio. La actividad anti-Xa media disminuyó a medida que aumentaban los cuartiles de IMC (0,28, 0,23, 0,15 y 0,13 U/ml para los cuartiles 1, 2, 3 y 4, respectivamente). En el análisis multivariable, el IMC fue la única variable predictora de actividad anti-Xa insuficiente (*odds ratio* = 1,14; intervalo de confianza del 95%, 1,05-1,24; $p < 0,002$), después de ajustar por la edad, el sexo y la creatinina sérica. Hubo 2 episodios sintomáticos de trombosis venosa profunda proximal en el mes posterior al ingreso hospitalario, ambos en pacientes con actividad anti-Xa insuficiente.

CONCLUSIONES: La actividad anti-Xa de la enoxaparina depende del IMC en los pacientes que reciben tromboprolifaxis por un proceso médico agudo que requiera hospitalización.

Palabras clave: Enoxaparina. Tromboprolifaxis. Proceso médico agudo.

Anti-factor Xa Activity of Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Nonsurgical Patients Is Dependent on Body Mass

OBJECTIVE: Thromboprophylaxis with a fixed dose of low-molecular-weight heparin is recommended for hospitalized acutely ill medical patients. The purpose of this study was to assess whether the anti-factor Xa (anti-Xa) activity of enoxaparin prescribed for venous thromboembolism prophylaxis depends on body mass index (BMI) in patients hospitalized for an acute respiratory disease.

PATIENTS AND METHODS: All patients admitted to the respiratory medicine department (January-December 2006) for an acute respiratory disease, and for whom pharmacologic thromboprophylaxis was indicated, were included in the study. Anti-Xa activity was measured 4 hours after administration of enoxaparin on the third day of hospitalization. The primary outcome was anti-Xa activity in relation to BMI.

RESULTS: One hundred twelve patients were enrolled. Mean anti-Xa activity decreased with each BMI quartile (0.28, 0.23, 0.15, and 0.13 U/mL for quartiles 1, 2, 3, and 4, respectively). In the multivariate analysis, BMI was the only predictor of inadequate anti-Xa activity (*odds ratio*, 1.14; 95% confidence interval, 1.05-1.24; $P < .002$) after adjustment for age, sex, and serum creatinine levels. Two episodes of symptomatic proximal deep vein thrombosis were diagnosed in the month after hospitalization; both occurred in patients who had inadequate anti-Xa activity.

CONCLUSIONS: Anti-Xa activity is dependent on BMI in hospitalized acute medical patients receiving enoxaparin for thromboprophylaxis.

Key words: Enoxaparin. Thromboprophylaxis. Acute medical condition.

Introducción

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se han convertido en el tratamiento de elección de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETE^V)¹. El pico de actividad antifactor Xa se produce de 3 a 5 h

después de una inyección subcutánea y, a diferencia de la heparina no fraccionada, su eficacia y seguridad se basan en su acción predecible cuando se utilizan dosis ajustadas al peso del paciente².

Dos ensayos clínicos han demostrado que los pacientes médicos con enfermedad aguda que requieren ingreso hospitalario presentan un riesgo de ETE^V no despreciable y que la administración de una dosis fija de HBPM (independiente del peso) reduce de manera significativa este riesgo^{3,4}. En ambos estudios el beneficio de la tromboprolifaxis farmacológica no se mantuvo en el subgrupo de pacientes obesos^{5,6}. Aunque

Trabajo financiado con una beca de la Sociedad Neumomadrid.

Correspondencia: Dr. D. Jiménez.
Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9.100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: djc_69_98@yahoo.com

Recibido: 17-10-2007; aceptado para su publicación: 5-3-2008.

una proporción significativa de pacientes médicos no recibe tromboprolifaxis⁷, la mayoría de los episodios trombóticos se producen en pacientes en quienes fracasa la tromboprolifaxis⁸.

Las HBPM tienen un efecto limitado en la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado⁹⁻¹¹, y no se recomienda el uso de éste para el seguimiento de su actividad. El método recomendado para comprobar la respuesta anticoagulante de las HBPM es la medición de la actividad anti-Xa¹². Se ha propuesto realizar el seguimiento de estos valores en los pacientes obesos, en aquéllos con insuficiencia renal y en las embarazadas¹³⁻¹⁶.

Éste es el motivo por el que hemos realizado un estudio farmacocinético en pacientes con enfermedad respiratoria ingresados a los que se administró enoxaparina como tromboprolifaxis, para estimar tanto la actividad anti-Xa como su variabilidad en función del peso e identificar los factores responsables de dicha variabilidad.

Pacientes y métodos

Diseño, pacientes y criterios de selección

Se trata de un estudio prospectivo de cohorte, realizado en un hospital terciario universitario entre enero y diciembre de 2006. Se incluyó en él a todos los pacientes ingresados en el Servicio de Neumología por una enfermedad respiratoria aguda que requirieron enoxaparina para profilaxis de ETEV¹⁷. Se excluyó a aquéllos con indicación de tratamiento anticoagulante curativo o con cualquier contraindicación para el uso de dosis profilácticas de HBPM (hemorragia activa o riesgo alto de hemorragia). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en él.

Intervenciones

Se administró a los pacientes enoxaparina subcutánea (Clexane®, Sanofi-Aventis, España) en dosis de 40 mg al día durante una media \pm desviación estándar de 10 ± 4 días. La actividad anti-Xa se determinó 4 h después de la administración de la enoxaparina¹⁰ el tercer día de ingreso hospitalario. No se realizó ningún ajuste de dosis en función de los valores de anti-Xa.

Actividad anti-Xa

Las muestras de sangre se recogieron en un tubo citratado, se centrifugaron a 2.000 g durante 20 min y se almacenaron a -20 °C. La actividad anti-Xa se midió con el reactivo Berichrom® (Dade-Behring, Liederbach, Alemania). Se estableció como rango de actividad anti-Xa profiláctica entre 0,2 y 0,6 U/ml, y como rango de actividad terapéutica entre 0,6 y 1,0 U/ml¹⁸⁻²⁰.

Episodios analizados

Se definió como parámetro de valoración principal la actividad anti-Xa en función del índice de masa corporal (IMC). El parámetro secundario fueron los episodios trombóticos sintomáticos que se confirmaron objetivamente y las hemorragias mayores en el mes posterior al ingreso hospitalario.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon con el test de la t de

Student para datos emparejados y no emparejados. Las variables categóricas, que se expresaron como porcentajes, se compararon con la prueba de la χ^2 , o bien con el test exacto de Fisher en caso necesario. En el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística que incluyó el IMC, la edad, el sexo y los valores de creatinina sérica. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

Resultados

Pacientes

Se incluyó en el estudio a 112 pacientes con indicación de tromboprolifaxis farmacológica por enfermedad respiratoria aguda que ingresaron en el Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal entre enero y diciembre de 2006. Sus características basales se recogen en la tabla I. La edad media de los pacientes era de 72 años y un 25% tenía más de 80 años. La mayoría eran varones. El 21% presentaba obesidad y el 9% insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl) en el momento del ingreso. La duración media de la tromboprolifaxis fue de 7 días.

Actividad anti-Xa

De los 112 pacientes, 62 (55%) presentaban una actividad anti-Xa inferior a la adecuada para tromboprolifaxis. La actividad anti-Xa media (tabla II) fue significativamente inferior en el cuartil de los pacientes con mayor IMC ($p < 0,001$). Esta relación se mantuvo cuando la cohorte se dividió en deciles de IMC, sin evidenciarse una relación en forma de U (fig. 1).

Únicamente el IMC se asoció de forma estadísticamente significativa a la actividad anti-Xa (*odds ratio* = 1,14; intervalo de confianza del 95%,

TABLA I
Características basales de los 112 pacientes estudiados

Edad (años)	
Media \pm DE	72 \pm 13
Mediana	75
Sexo: mujer	28 (25%)
Peso (kg)	
Media \pm DE	70 \pm 15
Mediana	70
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	24 (21%)
Función renal (mg/dl), media \pm DE	1,16 \pm 0,3
Factores de riesgo de hemorragia	
Hipertensión arterial	68 (61%)
Diabetes	22 (20%)
Cáncer	18 (16%)
Medicación concomitante	
Antiagregantes	32 (29%)
Esteroides	75 (67%)
Antiinflamatorios no esteroideos	6 (5%)
Duración de la profilaxis (días)	
Media \pm DE	7 \pm 2
Mediana	6

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

TABLA II
Actividad anti-Xa media en función de los cuartiles de índice de masa corporal (IMC)

	IMC (kg/m ²)			
	Cuartil 1 (< 23,04)	Cuartil 2 (23,04-25,95)	Cuartil 3 (25,96-29,61)	Cuartil 4 (> 29,61)
N.º de pacientes	29	29	26	28
Edad (años)	72 ± 14	76 ± 12	70 ± 13	71 ± 14
Sexo: mujer	8 (28%)	4 (14%)	8 (31%)	8 (29%)
Función renal (mg/dl)	1,19 ± 0,30	1,22 ± 0,43	1,08 ± 0,16	1,13 ± 0,25
Actividad anti-Xa (U/ml)	0,28 ± 0,23	0,23 ± 0,35	0,15 ± 0,09	0,13 ± 0,11

Valores expresados como media ± desviación estándar o número de pacientes (porcentaje).

1,05-1,24; $p < 0,002$), una vez ajustado en función de la edad, el sexo y la creatinina sérica.

Episodios trombóticos y hemorrágicos

No se produjo ninguna hemorragia mayor durante el período de seguimiento. Se registraron 2 episodios sintomáticos de trombosis venosa profunda proximal en el mes posterior al ingreso hospitalario, ambos en pacientes con actividad anti-Xa insuficiente.

Discusión

De este estudio se derivan 2 hallazgos fundamentales. En primer lugar, la actividad anti-Xa de la enoxaparina está inversamente relacionada con el IMC de los pacientes que reciben tromboprofilaxis por un proceso respiratorio agudo. En segundo lugar, la actividad anti-Xa es inferior a la que se considera profiláctica cuando el IMC está por encima de 26 kg/m².

La relación entre los parámetros farmacocinéticos de las HBPM y el peso corporal ya era conocida en el

tratamiento de la ETEV²⁰. Sin embargo, esta relación se ha estudiado menos en los pacientes médicos que reciben tromboprofilaxis farmacológica. Nuestros resultados indican que la actividad anti-Xa de la enoxaparina administrada como profilaxis antitrombótica a los pacientes médicos ingresados depende del peso corporal. Estos resultados son similares a los de 2 estudios publicados previamente sobre profilaxis de pacientes quirúrgicos obesos²¹ y de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos²². Sin embargo, esta correlación estadísticamente significativa no se traduce necesariamente en un efecto clínico relevante.

Los estudios clínicos han mostrado resultados contradictorios sobre la correlación de la actividad anti-Xa y los eventos clínicos de los pacientes en quienes se han empleado HBPM para la profilaxis o el tratamiento de la ETEV²³⁻²⁸. Levine et al²⁷ encontraron una asociación significativa entre la actividad anti-Xa y la incidencia de trombosis venosa profunda, detectada por venografía, o hematomas de la herida quirúrgica en pacientes a los que se administró tromboprofilaxis por

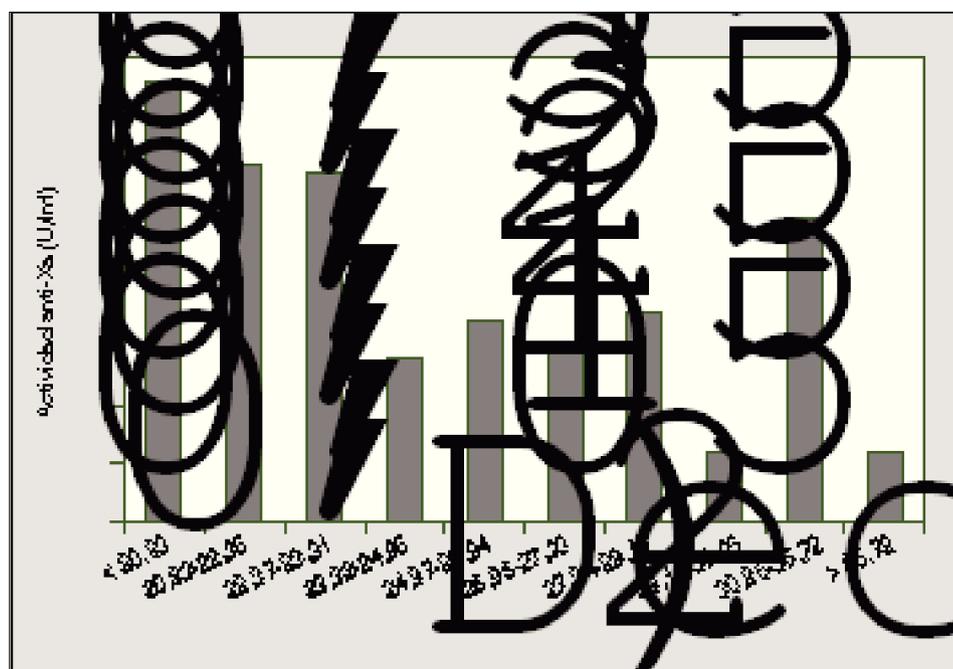


Fig. 1. Actividad anti-Xa en función de los deciles de índice de masa corporal (IMC).

cirugía de prótesis de cadera. Otros autores han demostrado asociaciones más débiles en la profilaxis de cirugía general^{25,26}, y en algunos estudios no se ha encontrado ninguna correlación^{23,29}.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. Los rangos de actividad anti-Xa de la enoxaparina para profilaxis y tratamiento de la ETEV no se han validado en estudios prospectivos. Además, la serie estudiada fue pequeña y se produjeron pocos eventos clínicos. En este sentido, no pudo determinarse si la menor actividad anti-Xa en pacientes obesos se traduce en un aumento del riesgo trombótico en estos pacientes. Finalmente, en la mayoría de los pacientes del estudio la función renal era normal, y nuestros resultados no son generalizables para pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina.

En conclusión, la actividad anti-Xa de la enoxaparina depende del IMC en los pacientes que reciben trombopprofilaxis por un proceso médico agudo. Se requieren estudios bien diseñados para analizar si este hallazgo implica un aumento de la incidencia de episodios trombóticos en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Büller H, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2004;126:401S-8S.
2. Jo-Anne Wilson S, Wilbur K, Burton E, Anderson DR. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis*. 2001;31:42-8.
3. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. 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 Engl J Med*. 1999;341:793-800.
4. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-9.
5. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:341-6.
6. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2005;165:341-5.
7. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007;132:936-45.
8. Goldhaber SZ, Dunn K, McDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest*. 2000;118:1680-4.
9. Fragmin product monograph. Mississauga/Ont.: Pharmacia Inc; 2000.
10. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost*. 2004;2:547-50.
11. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997;337:688-98.
12. Berges A, Laporte S, Epinat M, Zufferey P, Alamartine E, Tranchand B, et al. Anti-factor Xa activity of enoxaparin administered at prophylactic dosage over 75 years old. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:428-38.
13. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy. The clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:799-807.
14. Mahe I, Gouin-Thibault I, Drouet L, Simoneau G, Di Castillo H, Siguret V, et al. Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: influence of renal function on anti-Xa level. *Drugs Aging*. 2007;24:63-71.
15. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG*. 2003;110:139-44.
16. Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1998;82:33-6.
17. Geerts W, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126:338-400.
18. Samama MM. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med*. 1995;15:119-23.
19. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed. *Thromb Haemost*. 1994;72:330-4.
20. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Arnaud SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest*. 2001;119:64S-94S.
21. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg*. 2003;90:547-8.
22. Priglinger U, Delle Karth GD, Geppert A, Joukhadar C, Graf S, Berger R, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med*. 2003;31:1405-9.
23. Kovacs MJ, Weir K, MacKinnon K, Keeney M, Brien WF, Cruickshank MK. Body weight does not predict for anti-Xa levels after fixed dose prophylaxis with enoxaparin after orthopedic surgery. *Thromb Res*. 1998;91:129-36.
24. Samama MM, Verhille C, Darchy L. Relation between weight, obesity and frequency of deep venous thrombosis after enoxaparin in orthopedic surgery. *Thromb Haemost*. 1995; 977:abstract 300.
25. Bara L, Leizorovicz A, Picolet H, Samama M. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin® (LMWH) or unfractionated heparin. *Thromb Res*. 1992;65:641-50.
26. Leizorovicz A, Bara L, Samama MM, Haugh MC. Factor X inhibition: correlation between the plasma levels of anti-Xa activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. *Haemostasis*. 1993;23:89-98.
27. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcomes in patients receiving enoxaparin low-molecular-weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost*. 1989;62:940-4.
28. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low-molecular-weight heparin. *Blood*. 1991;78:2337-43.
29. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-II activities and D-dimer plasma levels in patients receiving a low-molecular-weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol*. 1999;104:230-40.