

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado de Medicina Interna para optar al grado y título de  
Médico Especialista en Medicina Interna

**Actividad del antifactor X activado en pacientes de la Unidad de Cuidados  
Intensivos del Hospital San Juan de Dios quienes reciben profilaxis  
tromboembólica con dosis estándar de enoxaparina de agosto a octubre  
2015.**

DR. PABLO COSTE MURILLO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

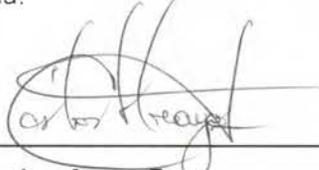
2015

## ÍNDICE

	<b>Número de Página</b>
Hoja de aprobación	II
Dedicatoria	III
Agradecimientos	IV
Resumen	V
Abstract	VI
Lista de tablas	VII
Lista de figuras	VIII
Lista de abreviaturas	IX
Pregunta de estudio e hipótesis	1
Justificación	2
Objetivos	3
Marco teórico	4
Metodología	12
Resultados	14
Discusión	31
Limitaciones	38
Conclusiones y recomendaciones	39
Referencias	40
Anexos	45

## HOJA DE APROBACIÓN

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Medicina Interna.



**Dr. Carlos Araya Fonseca**

Coordinador nacional del Posgrado de Medicina Interna



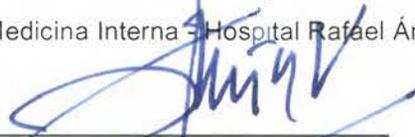
**Dr. José Acuña Feoli**

Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital San Juan de Dios



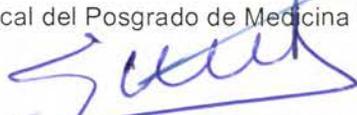
**Dr. Eduardo Fiedler Velásquez**

Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia



**Dr. Julián Peña Varela**

Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital México



**Dr. Eduardo Fiedler Velásquez**

Lector de Tesis



**Dr. Alan Ramos Esquivel**

Tutor de Tesis



**Dr. Pablo Coste Murillo**

Candidato

## DEDICATORIA

Este paso es dedicado a todos aquellos que día a día han soportado mis ausencias, mis horas ocupadas y mis fines no libres. Han sido motores y parte de este proceso, le han dado sabor y alegría a este camino.

A ellos, a José David y Valentina, ángeles que me han enseñado la esencia de la vida. A todos aquellos que de alguna u otra forma me motivaron a ser la mejor versión de mí mismo, gracias!!!!

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Licenciado Ricardo Chinchilla, sin quien la realización de este trabajo habría sido imposible. Su abnegado profesionalismo y atención favorecieron la consecución de esta meta. Asimismo, a todo el personal del CIHATA que permitió el procesamiento de todas las muestras, su paciencia y dedicación fueron ejemplares.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El tromboembolismo venoso es una importante causa de morbimortalidad en los pacientes críticamente enfermos y una complicación frecuente (10-80%) en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los pacientes críticos tienen un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) comparados a otros pacientes hospitalizados.

Varios estudios randomizados y metaanálisis han demostrado la eficacia y seguridad de las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) en la prevención de pacientes médicos y quirúrgicos. Sin embargo, solo unos cuantos estudios clínicos han demostrado la eficacia de la trombopprofilaxis farmacológica en reducir el riesgo de TVP en el contexto de la unidad de cuidados intensivos.

Son muchas las variables propuestas que pueden afectar la efectividad de la trombopprofilaxis con enoxaparina, no obstante, no hay ningún estudio que analice cuáles son importantes en el contexto de pacientes en UCI e incluso cuáles, pueden motivar una modificación terapéutica.

**MÉTODOS:** Se analizaron los niveles de Anti-FXa en una cohorte de 22 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos con indicación para trombopprofilaxis con enoxaparina 40mg cada día. Se categorizaron de acuerdo con los niveles de Anti-FXa para trombopprofilaxis como: subóptimo (0,0 - 0,39 IU/ml), óptimo (0,40 - 0,80 IU/ml) o anticoagulado (0,81 - 1,20 IU/ml). Se analizaron distintas variables demográficas y clínicas para cada grupo. Se realizaron análisis univariados y multivariados para evaluar la relación entre las profilaxis subóptima y las potenciales variables predictivas.

**RESULTADOS:** La actividad media del anti-Xa fue de  $0,33 \pm 0,29$  IU/ml. 63,64% de los pacientes presentaron niveles de anti-FXa fuera del rango óptimo, la mayoría de ellos (59,09% de la población total) con un rango subterapéutico. Ninguna de las variables estudiadas se asoció a un mayor riesgo de un nivel de anti-FXa subterapéutico.

**CONCLUSIONES:** Aproximadamente 64% de los pacientes de la UCI que recibían trombopprofilaxis con enoxaparina tuvieron niveles de anti-FXa fuera del rango terapéutico. No se evidenció ninguna variable correlacionada a estos resultados. Son necesarios más estudios para determinar la relevancia clínica de estos hallazgos.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Venous thromboembolism is a major cause of morbidity and mortality in critically ill patients and a common complication (10-80%) of Intensive Care Units patients. Critically ill patients have higher risk for deep venous thrombosis (DVT) compared to other hospitalized patients.

Many randomized studies and Meta-analyzes have demonstrated the efficacy and safety of LMWH in the prevention of medical and surgical patients. However, only a few clinical studies have demonstrated the efficacy of pharmacologic thromboprophylaxis in reducing the risk of DVT in the context of the ICU.

There are many variables proposed for affecting the effectiveness of enoxaparin thromboprophylaxis, however, no study have analyzed which of these variables are important in the context of ICU patients and which can motivate therapeutic modification.

**METHODS:** Anti-FXa levels were analyzed in a cohort of twenty-two ICU patients with medical indication for enoxaparin 40mg per day thromboprophylaxis. Patients were categorized according to anti-FXa levels for thromboprophylaxis as follows: suboptimal (0,0 - 0,39 IU/ml), optimal (0,40 - 0,80 IU/ml) or anticoagulated (0,81 - 1,20 IU/ml). Demographic and clinical variables were described for each group. Univariate and multivariate analyses were performed to assess the relationship between sub-optimal anticoagulation and potential predictive variables.

**RESULTS:** The mean anti-FXa activity was  $33,28 \pm 0,29$  IU/ml. 63,64% of patients had anti-FXa levels out of the therapeutic range, most of them (59,09% of total population) with a subtherapeutic level. None of the variables were associated with the risk of sub-therapeutic anti-FXa levels.

**CONCLUSION:** Almost 64% of patients receiving enoxaparin had anti-FXa levels out of the therapeutic range. None of the variables was correlated with these results. We need more studies to determine the clinical relevance of these findings.

## LISTA DE TABLAS

**Tabla 1:** Distribución con base en edad, peso, talla e IMC de la población en estudio.

**Tabla 2:** Motivo de ingreso, APACHE II y diagnóstico de la población.

**Tabla 3:** Distribución con base en la función renal y la coagulación.

**Tabla 4:** Características clínicas y demográficas basales de la población.

**Tabla 5:** Relación de las características clínicas y demográficas basales de la población de acuerdo con el valor del Anti-FXa

**Tabla 6:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Variables Continuas.

**Tabla 7:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Género

**Tabla 8:** Características clínicas y demográficas basales de la población. HTA

**Tabla 9:** Características clínicas y demográficas basales de la población. DM2

**Tabla 10:** Características clínicas y demográficas basales de la población. TEP

**Tabla 11:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Neoplasia

**Tabla 12:** Características clínicas y demográficas basales de la población. VMA

**Tabla 13:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Vasopresor.

**Tabla 14:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Motivo de ingreso.

**Tabla 15:** Análisis multivariado de potenciales variables pronósticas para un valor de Anti-Xa en rangos subterapéuticos.

**Tabla 16:** Clasificación de severidad del APACHE II de acuerdo con grupo y mortalidad.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Distribución total y porcentual de la población estudio en cuanto a género.

**Figura 2:** Distribución total y porcentual de la población estudio en cuanto a motivo de ingreso a UCI.

**Figura 3:** Número total de comorbilidades en la población estudio.

**Figura 4:** Número de pacientes con ventilación mecánica asistida (VMA) y vasopresores en la población estudio.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AEC	aclaramiento endógeno de creatinina
AdenoCa	adenocarcinoma
Anti-FXa	antifactor X activado
aFXa	antifactor X activado
BNAC	bronconeumonía adquirida en la comunidad
CIHATA	Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines
CNI	compresión neumática intermitente
DM2	diabetes mellitus tipo 2
EAP	edema agudo de pulmón
EPID	enfermedad pulmonar intersticial difusa
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ENDORSE	Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting
Fx	fractura
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HNF	heparina no fraccionada
HTA	hipertensión arterial
IMC	índice de masa corporal
IAMCEST	infarto agudo al miocardio con elevación del ST
INR	International Normalized Ratio
MCG	medias de compresión gradual
MEDENOX	MEDical patients with ENOXaparin
MODS	modified Goris multiple organ dysfunction score
NYHA	New York Heart Association
Pop	postoperatorio
PPP	Puntaje de Predicción de Padua

SCACEST	síndrome coronario agudo con elevación del ST
SCASEST	síndrome coronario agudo sin elevación del ST
SC	subcutáneo
TRH	terapia de reemplazo hormonal
TPT	tiempo de protrombina
TCE	trauma craneoencefálico
TEP	tromboembolismo pulmonar
TEV	tromboembolismo venoso
TVP	trombosis venosa profunda
UCI	unidad de cuidados intensivos
VMA	ventilación mecánica asistida

## **PREGUNTA DE ESTUDIO**

¿Presentan los pacientes de la UCI del Hospital San Juan de Dios, hospitalizados de agosto a octubre 2015, quienes reciben profilaxis tromboembólica con dosis estándar de enoxaparina adecuados niveles de actividad del antifactor X activado?

## **HIPÓTESIS DESCRIPTIVAS**

### **Hipótesis General**

Un porcentaje significativo de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos quienes reciben profilaxis con enoxaparina presentan niveles subóptimos de anti-FXa lo cual no difiere de la literatura médica.

### **Hipótesis Específicas**

- El índice de masa corporal y el aclaramiento endógeno de creatinina de los pacientes en la UCI son variables continuas y clínico- demográficas que pueden condicionar el resultado de los niveles de anti-FXa y por ende una anticoagulación profiláctica óptima.
- La utilización de vasopresores y VMA en los pacientes en la UCIs son variables categóricas y terapéuticas empleadas que pueden modificar el resultado de los niveles de anti-FXa y por ende una anticoagulación profiláctica óptima.

## JUSTIFICACIÓN

El tromboembolismo venoso es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes críticamente enfermos y una complicación frecuente en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos. (1)

Esta patología incrementa exponencialmente el riesgo de muerte y deterioro del paciente crítico, lo cual conlleva un importante aumento en los días de estancia hospitalaria, el riesgo de sepsis nosocomial, el grado de incapacidad final y el gasto de manejo hospitalario.

Varios estudios randomizados y metaanálisis han demostrado la eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular en la prevención de la TVP/TEP en los pacientes médicos y quirúrgicos hospitalizados, sin embargo, solamente unos cuantos estudios clínicos han demostrado la eficacia de la tromboprolifaxis farmacológica para sustituir por para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en el contexto de la unidad de cuidados intensivos. (1,2)

Los pacientes críticos presentan mayor riesgo de TVP debido a factores de riesgo como: cirugía reciente, estasis venosa por inmovilización, enfermedad infecciosa severa, hipercoagulabilidad por respuestas de fase aguda, lesiones vasculares por catéteres centrales u otros procedimientos invasivos. Aunado a esto, varios estudios recientes han demostrado alteraciones en la farmacocinética de las HBPM en los pacientes críticamente enfermos, lo cual conduce a niveles subterapéuticos de la actividad de anti-FXa. (2) Estos dos aspectos predisponen a que el paciente crítico se presente como un paciente más complejo y lábil para efectuar una adecuada anticoagulación profiláctica.

Aun así, las recomendaciones actuales enfatizan la necesidad de prevención de TVP en la UCI con Heparina No Fraccionada (HNF) o HBPM con dosis estándar de profilaxis, sin tomar en cuenta la presencia de distintas variables que puedan modificar el rango óptimo de la misma. (3)

Lograr determinar el porcentaje de pacientes de la UCI con una anticoagulación profiláctica subóptima permitirá definir la importancia del seguimiento y monitorización de estos pacientes. Asimismo, el identificar las variables asociadas a un rango subóptimo de anti-FXa permitirá readecuar dosis y optimizar el tratamiento con el fin de disminuir las morbilidad y mortalidad por TVP/TEP. Ambas metas representan un importante avance en la atención integral del paciente crítico.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Analizar el nivel de actividad del antifacto X activado en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Juan de Dios quienes reciben profilaxis tromboembólica con dosis estándar de enoxaparina de agosto a octubre 2015.

### **Objetivos específicos**

- Calcular el porcentaje de pacientes de la UCI del Hospital San Juan de Dios quienes reciben profilaxis tromboembólica con dosis estándar de enoxaparina de agosto a octubre 2015 que presentan adecuados niveles de anti- FXa.
- Discriminar variables clínicas y demográficas que puedan influenciar la actividad plasmática del antifacto X activado y predisponer a rangos subóptimos, en pacientes quienes reciben profilaxis tromboembólica con dosis estándar de enoxaparina de agosto a octubre 2015 en la UCI del Hospital San Juan de Dios.

## MARCO TEÓRICO

### Generalidades

El tromboembolismo venoso (TEV), el cual incluye el tromboembolismo pulmonar (TEP) y su precursor, la trombosis venosa profunda (TVP), es un problema frecuente en el manejo diario de los pacientes hospitalizados. La incidencia anual del TEV en los países occidentales es de 2-3 habitantes por 1000 pacientes. (1) En ausencia de profilaxis, varios estudios han reportado una incidencia TEV entre 10-26% de los salones de hospitalización general. (2)

El estudio ENDORSE (*Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*) fue un estudio multinacional de 68 183 pacientes admitidos en los salones generales de medicina. Se catalogaron como en riesgo de TEV el 64.4% de los pacientes quirúrgicos y el 41,5% de los médicos, sin embargo solamente el 58,5% de los quirúrgicos y un 39,5% de los médicos recibieron la adecuada profilaxis tromboembólica de acuerdo con las guías del *American College of Chest Physicians* del 2004. (3)

El TEV es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes críticamente enfermos y una complicación frecuente (10-80%) en los pacientes de la UCI. (4-6) Casi un tercio de los pacientes con TEP muere en una semana y una cuarta parte fallece súbitamente. (7) Los pacientes críticos tienen un mayor riesgo de TVP comparados a otros pacientes hospitalizados. (8)

Diversos estudios han demostrado que entre 10 y 100% de las TVP identificadas por ultrasonido fueron clínicamente insospechadas y es posible que muchos pacientes ventilados con episodios súbitos de hipotensión, taquicardia e hipoxemia se deban a TEP no diagnosticados. (9- 12)

En un estudio observacional con 100 pacientes críticos se detectó TVP en 32% de los pacientes sin profilaxis, en 40% de los que recibían HNF profiláctica y en 33% de los pacientes quienes recibían profilaxis mecánica. (10) Cook y colaboradores reportaron que la incidencia de TVP proximal en miembros inferiores de pacientes que permanecían en la UCI por más de 3 días era  $\geq 10\%$  pese a tromboprofilaxis. (4)

Varios estudios aleatorizados y metaanálisis han demostrado la eficacia y seguridad de las HBPM en la prevención de pacientes médicos y quirúrgicos. (13-16) No obstante, solo unos cuantos estudios clínicos han demostrado la eficacia de la tromboprofilaxis farmacológica en reducir el riesgo de TVP en el contexto de la UCI. (17-19)

De aquí deriva la importancia de valorar la efectividad de la anticoagulación profiláctica en pacientes internados en cuidados intensivos.

### Factores de riesgo

Los pacientes médicos son un grupo muy heterogéneo de pacientes y no todos ameritan tromboprolifaxis, por tanto, determinar los factores que confieren un mayor riesgo de trombosis es esencial.

La edad es una variable la cual implica un riesgo exponencial significativo. El riesgo de trombosis es de uno en 10,000 personas por año en menores de 40 años contra uno en 100 personas por año en mayores de 75 años. (20)

El infarto al miocardio, el evento cerebrovascular y el cáncer se asocian a un mayor riesgo de TEV. Otros factores asociados son: el internamiento prolongado, la parálisis de extremidades, los catéteres centrales, la falla cardíaca, la terapia de reemplazo hormonal (TRH), enfermedades como trastornos mieloproliferativos, síndrome nefrótico, enfermedad de Behcet y enfermedad intestinal inflamatoria. (21,22)

### Utilidad de la profilaxis para TEV.

En cuanto a la efectividad de la profilaxis, múltiples estudios han corroborado su beneficio. Dahany y colaboradores realizaron un estudio randomizado y doble ciego, en el cual utilizaron enoxaparina diario y placebo en 275 pacientes médicos mayores de 60 años. La incidencia de TVP demostrada radiológicamente fue reducida de un 9% en el grupo placebo a un 3% en el grupo de enoxaparina ( $P= 0,03$ ). No hubo mayor diferencia en cuanto al riesgo de sangrado entre ambos grupos. (23)

El estudio MEDENOX (*profilaxis in MEDical patients with ENOXaparin*) fue una investigación randomizada, doble ciego, con placebo control versus dos dosis de enoxaparina (20mg y 40mg/día), en pacientes con factores predisponentes a TEV (>75 años, cáncer, episodio previo TEV, obesidad, venas varicosas, TRH, falla cardíaca o ventilatoria crónica) y una condición médica de riesgo (falla cardíaca aguda/ NYHA III y IV, falla ventilatoria sin necesidad de VMA, sepsis activa, enfermedad reumatológica descompensada o enfermedad intestinal inflamatoria).

Un total de 866 pacientes fueron valorables y distribuidos en los tres grupos de tratamiento. La incidencia de TEV se redujo de un 14,9% en el grupo placebo, a un 5,5% en el de 40mg de enoxaparina ( $P < 0.001$ ), con una reducción de riesgo del 63%. No se evidenció ninguna diferencia significativa con respecto al grupo placebo en el grupo de 20mg y no hubo diferencia significativa en cuanto al riesgo de sangrado. (16)

Un metaanálisis con siete estudios randomizados, donde se comparaban HBPM y HNF contra placebo en 15 000 pacientes, evidenció una disminución significativa en TVP y TEP clínico en los pacientes con heparina (reducción de riesgo: 56 y 58% respectivamente, con  $P < 0.001$  en ambos casos), sin mayor incidencia de sangrados mayores. (15)

#### Opciones de agentes profilácticos: HBPM vs HNF.

La HBPM, HNF y dispositivos mecánicos como medias elásticas o Compresión Neumática Intermitente (CNI) son opciones viables. Recientemente, agentes nuevos como los pentasacáridos han sido introducidos en el mercado para tromboprofilaxis.

Aunque no hay suficiente información para discutir el uso de distintas modalidades mecánicas en los pacientes médicos hospitalizados, varios estudios han evidenciado que la utilización de medias de compresión gradual (MCG) reduce el riesgo de TEV en un 50% en los pacientes en postoperatorio. (24,25)

Las recomendaciones actuales enfatizan la necesidad de prevención de TVP en la UCI con HNF o HBPM. (26) En la mayoría de las UCI europeas, el estándar de tratamiento es HBPM, mientras que la HNF es preferida en Australia y Estados Unidos. (27)

Estudios recientes han demostrado que HBPM son similares o mejores a HNF y exhiben un número de ventajas prácticas como: menor riesgo hemorrágico, menor trombocitopenia inducida por heparina y mayor vida media. (28, 29)

En un metaanálisis de estudios randomizados realizado por Mismetti y LaPorte, evaluaba HBPM vs HNF profilácticasoma en pacientes con patología médica (con infartos al miocardio y eventos cerebrovasculares como excluyentes), se evidenció una disminución significativa en la incidencia de TVP y TEP clínico en los pacientes sometidos a heparinas contra el grupo control (reducción de riesgo= 56% y 58% respectivamente, con una  $p < 0.001$  en ambos casos); sin mostrar una diferencia significativa en la incidencia de sangrados mayores y muerte. Sin embargo, las HBPM disminuyeron en un 52% el riesgo de sangrado mayor ( $p = 0.049$ ). (15)

En otro estudio randomizado, a doble ciego con 344 pacientes sometidos a profilaxis con HNF (5000U c/12h) vs HBPM (30mg c/12h) quienes presentaban trauma mayor y alto riesgo de TEV, se evaluó la incidencia de TVP mediante venografía. La reducción en el riesgo con enoxaparina comparado con HNF fue del 30% para todas las TVP y 58% para trombosis venosa proximal. Solo 1.7% de los pacientes presentaron sangrados mayores. Se concluyó la HBPM fue más efectiva que la HNF en la prevención de TVP después de un trauma mayor. (29)

Después de la administración subcutánea, las HBPM tienen alta biodisponibilidad y, por ende, una respuesta anticoagulante más predecible sin necesitar monitoreo de laboratorio o ajuste de dosis. (30) Esto ha permitido la aceptación de regímenes estándar de profilaxis que han demostrado seguridad en pacientes médicos y quirúrgicos (40mg de enoxaparina cada día en Europa y 30mg dos veces al día en Estados Unidos. (31)

### Determinación del riesgo de TEV

Para la cuantificación del riesgo de TEV en los pacientes hospitalizados se han utilizado múltiples modelos, no obstante, el Puntaje de Predicción de Padua (PPP) es la mejor base para valorar el riesgo de los pacientes hospitalizados. (32)

Lo anterior se debe a que ofrece un puntaje para 12 factores de riesgo para TEV: cáncer activo 3 puntos, TEV previo 3 puntos, movilidad reducida 3 puntos, trombofilia conocida 3 puntos, trauma o cirugía hace  $\leq 1$  mes 2 puntos, adulto  $\geq 70$  años 1 punto, falla ventilatoria o cardíaca 1 punto, infarto al miocardio o evento isquémico 1 punto, infección aguda o trastorno reumatológico 1 punto, obesidad 1 punto, tratamiento hormonal 1 punto. De acuerdo con el PPP, se define como alto riesgo de TEV un puntaje  $\geq 4$  puntos. (32)

En un estudio prospectivo observacional de 1180 pacientes hospitalizados, 60,3% tuvieron bajo riesgo y 39,7% alto riesgo. Entre los pacientes que no recibieron profilaxis el TEV ocurrió en el 11% de los pacientes de alto riesgo contra el 0,3% de los de bajo riesgo (HR, 32,0; 95% IC, 4,1- 251,0). Entre los pacientes de alto riesgo el TEV fue de 6,7%, TEP no fatal 3,9% y fatal 0,4%. A partir de estos resultados se validó el PPP. (32)

### Indicación de enoxaparina en UCI

La utilización de anticoagulación profiláctica en las UCI debe ser una práctica normada y no empírica. De acuerdo con la recopilación de la octava y novena edición de las Guías Clínicas del *American College of Chest Physicians*, las recomendaciones para la UCI son las siguientes: (26, 33).

- Para los pacientes admitidos en una UCI se recomienda la valoración rutinaria del riesgo de TEV y la tromboprofilaxis rutinaria (Grado 1A).
- En pacientes críticamente enfermos no se recomienda el tamizaje para TEV rutinario con ultrasonido (Grado 2C).
- Para los pacientes críticamente enfermos se sugiere utilizar tromboprofilaxis con HBPM o HNF por sobre ninguna profilaxis Eliminar punto (Grado 2C).

- Para pacientes de cuidado crítico con riesgo moderado para TEV, por ejemplo enfermos médicos o en postoperatorio de cirugía general, se recomienda la utilización de HBPM o HNF profiláctica (Grado 1A).
- Para pacientes de cuidado crítico quienes están en riesgo alto para TEV, por ejemplo, trauma mayor o cirugía ortopédica, se recomienda la utilización de HBPM (Grado 1A).
- Para pacientes de cuidado crítico con alto riesgo de sangrado se recomienda la utilización óptima de tromboprofilaxis mecánica con MCG o CNI al menos mientras descienda el riesgo de sangrado (Grado 1A).
- Cuando el riesgo de sangrado disminuye se recomienda sustituir o agregar la tromboprofilaxis farmacológica a la mecánica (Grado 1C).

Con base en estas recomendaciones es posible fundamentar la utilización de HBPM en la mayoría de los pacientes de la UCI.

#### Régimen profiláctico de HBPM

De acuerdo con las Guías de Manejo para anticoagulación y profilaxis con HBPM en el paciente adulto hospitalizado debe utilizarse una dosis de enoxaparina 40mg SC diarios por 7-15 días o hasta inicio de la movilización. (34)

En los pacientes con aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) <30 mL/min se sugiere readecuar la dosis a 20mg SC diarios. En caso de peso corporal extremo (<50kg, >105kg) se sugiere readecuar la dosis de acuerdo con la recomendación del médico tratante y es necesaria la supervisión clínica. (34)

#### Efectividad de enoxaparina en UCI

Si bien hay indicaciones claras para la utilización de tromboprofilaxis con enoxaparina para la UCI su efectividad ha sido cuestionada por múltiples estudios.

Mayr y colaboradores realizaron un estudio prospectivo con 89 pacientes en UCI a quienes se les aplicaba 40mg de enoxaparina subcutánea y se cuantificaban los niveles de anti- FXa al inicio, 4, 12 y 24 horas posterior a la aplicación. Los resultados arrojaron que solamente 56.5%, 39.3% y 12.6% respectivamente de los pacientes estudiados mantenían niveles antitrombóticos de anti- FXa recomendados (0.1-0.3U/ml). Este estudio

concluyó que las dosis europeas estándar de enoxaparina fueron inefectivas en alcanzar los niveles recomendados de anti- FXa en pacientes en cuidados intensivos. (35)

Asimismo, Prilingery colaboradores demostraron la baja efectividad de dosis europeas estándar de 40mg de enoxaparina SC en alcanzar niveles recomendados de anti-FXa. Estos resultados son semejantes a los encontrados por Robinson y colaboradores en su estudio doble ciego y randomizado en pacientes de la UCI. Su estudio confirmó que la dosis estándar de enoxaparina 40mg frecuentemente alcanzaba niveles subterapéuticos de anti-FXa en pacientes críticamente enfermos. (36,37)

Diversas características patofisiológicas del paciente de cuidados intensivos pueden explicar por qué dosis estándar generalmente efectivas de enoxaparina en pacientes médicos y quirúrgicos son inefectivas en alcanzar los niveles recomendados de anticoagulación de anti-FXa. (35)

Los pacientes críticos presentan mayor riesgo de TVP debido a factores de riesgo como: cirugía reciente, estasis venosa por inmovilización, enfermedad infecciosa severa, hipercoagulabilidad por respuestas de fase aguda, lesiones vasculares por catéteres centrales u otros procedimientos invasivos. (8, 21, 26)

Por otro lado, en contraste con la HNF, solo una pequeña porción de HBPM se unen a proteínas de fase aguda y células endoteliales, por ende, la duda de si la biodisponibilidad de HBPM disminuye durante la respuesta inflamatoria aguda es aun tema de controversia (35,36).

Estos pacientes frecuentemente exhiben disfunciones orgánicas las cuales pueden alterar el metabolismo medicamentoso al afectar la absorción, distribución, biotransformación y excreción. En los pacientes críticos los niveles de agua corporal total aumentan, lo cual produce alteración en el volumen de distribución. Asimismo, la disminución en el pH extracelular y la unión a albúmina y proteínas de fase aguda pueden influenciar la farmacocinética del medicamento. (35)

Factores como la disminución del gasto cardíaco, la hipoperfusión tisular, el uso de vasopresores o el edema subcutáneo pueden interferir con la efectividad de la administración subcutánea de la enoxaparina, sin embargo, los resultados de diversos estudios han sido controversiales. (6, 36, 38-40)

Dörffler- Mellyy colaboradores demostraron niveles menores de anti- FXa en pacientes en UCI con vasopresores. Atribuyeron estos hallazgos a la vasoconstricción y disminución de la perfusión secundaria del tejido adiposo. (38)

Las interacciones medicamentosas son frecuentes en la UCI y pueden ser acentuadas por el deterioro en la función renal, la reducción de la función hepática, y los trastornos electrolíticos y ácido base. (41)La suma de

todos estos factores ha evidenciado que los pacientes críticamente enfermos parecen tener una menor actividad anti- FXa que voluntarios sanos. (35, 36, 38,42)

### Enoxaparina e IRA

Al ser un medicamento de excreción principalmente renal, inicialmente se pronosticaba que en los pacientes con falla renal enoxaparina podría tener un efecto anticoagulante prolongado y potenciado. (30)

En estudios posteriores se demostró que solo la combinación de falla renal severa (AEC < 20 ml/min) con dosis diarias mayores a 60mg provocan acumulación del medicamento así como efectos más prolongados. (43) Sumado a lo anterior, Mayr y colaboradores demostraron que los pacientes con falla renal leve- moderada (50.5ml/min) presentaban niveles anti- FXa bajos pese a su deterioro renal. (35)

Estos hallazgos apoyan la hipótesis planteada en cuanto a que la falla renal presenta poca influencia sobre los niveles de actividad de anti- FXa debido a un mecanismo de excreción renal dosis dependiente, no saturable. (45)

### Enoxaparina y peso corporal

Kessler y colaboradores reportaron que los niveles de aFXa disminuían progresivamente en pacientes con dosis fijas de enoxaparina sódica. En cuanto el peso corporal excedía los 90kg, todos los pacientes presentaban niveles de aFXa inferiores al rango óptimo de anticoagulación. (46)

Esto puede ser explicado fisiológicamente por la disminución en el flujo sanguíneo del tejido adiposo y por ende la disminución de la absorción del medicamento.

De acuerdo con recomendaciones actuales, en los pacientes quirúrgicos y obesos quienes ameriten manejo en UCI se considera útil la modificación de la dosis de enoxaparina según el peso corporal. (47)

### Enoxaparina y anti- FXa.

Aunque la cuantificación del anti- FXa se ha utilizado para monitorizar la efectividad de las HBPM, aun es controversial si este parámetro se correlaciona con la eficacia de la profilaxis tromboembólica. (35)

Este examen se realiza al agregar plasma del paciente al reactivo del anti- FXa. Posteriormente, se cuantifica la actividad con la utilización de un sustrato artificial del anti- FXa, el cual libera compuestos de colores

al ser fijados mediante un ensayo cromogénico. La actividad del anti- FXa es proporcional a la cantidad de heparina u otro inhibidor del FXa plasmático. (45)

Niveles bajos de anti- FXa de manera necesaria no significa que los pacientes críticamente enfermos se encuentran desprotegidos de TVE (47,48). Aparte de este parámetro, hay otros mecanismos mediante los cuales las HBPM alteran la hemostasia: la inhibición de la actividad de la trombina, inhibición de la actividad plaquetaria y probablemente el incremento de la actividad fibrinolítica. Así, la actividad de anti- FXa puede ser un marcador de HBPM que puede estar relacionada o no a los eventos clínicos adversos (39, 48, 49).

Boneu (50) y Hemker r(51) reportaron que los niveles cuantificados no son un parámetro ideal para valorar el efecto anticoagulante, sin embargo, Leviney colaboradores sí encontraron una fuerte correlación entre los niveles de anti- FXa con eventos hemorrágicos y tromboembólicos. (52) Asimismo, diversos estudios han demostrado relación tanto entre niveles altos de actividad de anti- FXa y riesgo de sangrado (53) como entre bajos niveles de actividad y la incidencia de efectos tromboembólicos. (54, 55)

Con base en estos reportes, actualmente la determinación del efecto anticoagulante de las HBPM se hace con la cuantificación del nivel de anti- FXa(56, 57). Se han establecido concentraciones terapéuticas de enoxaparina al alcanzar niveles de actividad aFXa entre 0.6 y 1.0 UI/ml para el tratamiento del tromboembolismo venoso y entre 0.5 y 1.2 UI/ml para el síndrome coronario agudo. (58,59)

Según la experiencia de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del CIHATA y recomendaciones internacionales se considera: con valores <0.4 UI/mL de anti- FXa no hay anticoagulación, de 0.4-0.8 UI/mL de anti- FXa hay anticoagulación profiláctica y valores 0.8-1.2 UI/mL de anti- FXa anticoagulación terapéutica(60, 61, 62).

Para HBPM, la actividad del anti- FXa debe ser evaluada de tres a cuatro horas después de la administración de la misma (45).El conocimiento sobre la profilaxis antitrombótica, sus indicaciones y aplicación, constituye una práctica esencial en los salones de hospitalización tanto de pacientes médicos como quirúrgicos. Esta misma toma especial preponderancia en los pacientes de la UCI, pues cuentan con múltiples aspectos fisiopatológicos que los predisponen a complicaciones trombóticas.

## METODOLOGÍA

### **Población.**

Pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital San Juan de Dios de agosto a octubre 2015 que reciben profilaxis tromboembólica para trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar o arterial con enoxaparina 40mg cada día subcutáneo, con cuantificación de la actividad del antifactor X activado y que cumplen los siguientes criterios de inclusión:

- a. Mayores de 18 años
- b. Ambos géneros
- c. Tiempo de protrombina  $\geq$  30%.
- d. Cuantificación de la actividad del factor X activado.

Criterios de exclusión de los participantes:

- a. Terapia de sustitución renal o aclaramiento endógeno de creatinina  $\leq$  20 ml/min.
- b. Trombocitopenia  $\leq$  50 mil plaquetas por mm<sup>3</sup>.
- c. Peso  $\geq$ 150kg.
- d. IMC  $\geq$ 50kg/m<sup>2</sup>.
- e. INR  $\geq$ 2 al ingreso al estudio.
- f. Necesidad de anticoagulación completa.

### **Metodología del estudio observacional**

Se revisará el ingreso diario de pacientes a la UCI de agosto a octubre 2015 y se determinará si utilizan enoxaparina profiláctica o no. Una vez identificados los pacientes se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión y se revisará el expediente con el fin de obtener las variables definidas en la hoja de recolección.

En cuanto a la determinación de la actividad del antifactor X activado, ante la disponibilidad del kit por parte del Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines(CIHATA), dicha prueba es solicitada a discreción de los médicos tratantes de forma rutinaria en los pacientes que reciben tromboprofilaxis con enoxaparina y luego reportada en el expediente por medio de un resultado impreso. Con base en la información recolectada se ejecutarán los objetivos planteados.

VARIABLES DEL ESTUDIO: edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), aclaramiento endógeno de creatinina (AEC), creatinina, tiempo de protrombina (TPT), *International Normalized Ratio*(INR), diagnóstico de ingreso, Apache II de ingreso, hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM2), antecedente de TVP o de TEP, neoplasia activa, uso de VMA, uso de vasopresores, complicaciones actuales (TVP/TEP).

#### Muestra sanguínea

Fueron tomadas por personal de laboratorio a las 4 horas posteriores de la administración de 40mg de enoxaparina subcutánea para la determinación del anti-FXa. El valor se obtuvo mediante el reactivo *Stachrom Heparin de Diagnostica Stago (Ansnieres, France)* y se utilizó un analizador Start4. El resultado se expresa como un porcentaje de actividad antifactor Xa.

Según la experiencia de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del CIHATA y recomendaciones internacionales, se considera que con valores <0.4 UI/mL de anti- FXa no hay anticoagulación, de 0.4-0.8 UI/mL de anti- FXa hay anticoagulación profiláctica y valores 0.8-1.2 UI/mL de anti- FXa anticoagulación terapéutica. (60, 61, 62)

#### Método estadístico.

Estadística descriptiva para la caracterización de los pacientes. 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 o con el Test de Wilcoxon.

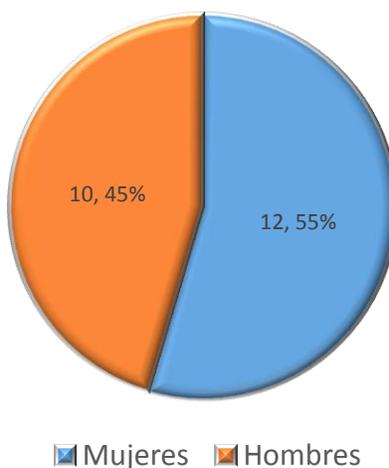
Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de Chi cuadrado o con el Test Exacto de Fisher. Para el análisis y realización de estas pruebas estadísticas se utilizó el programa Stata 13.

## RESULTADOS

### Resultados generales.

El total de pacientes reclutados durante los tres meses de seguimiento posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión fue 22 pacientes de los cuales hubo 10 hombres y 12 mujeres. (Ver Figura 1)

**Figura 1:** Distribución total y porcentual de la población estudio en cuanto a género.



**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

Desde el punto de vista demográfico, el promedio de edad de los 22 pacientes fue de 60,29 años, con valores extremos de 18 y 89 años respectivamente.

En cuanto al IMC se obtuvo una media de 26,68 y una mediana de 26,40, esto es muestra de una población con una distribución normal. Respecto a la distribución, un 27,3% presentaban un rango  $\leq 25 \text{Kg/m}^2$ , 59,1% entre 25.1-30kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) y un 13,6%  $> 30 \text{kg/m}^2$  (obesidad). (Ver Tabla 1)

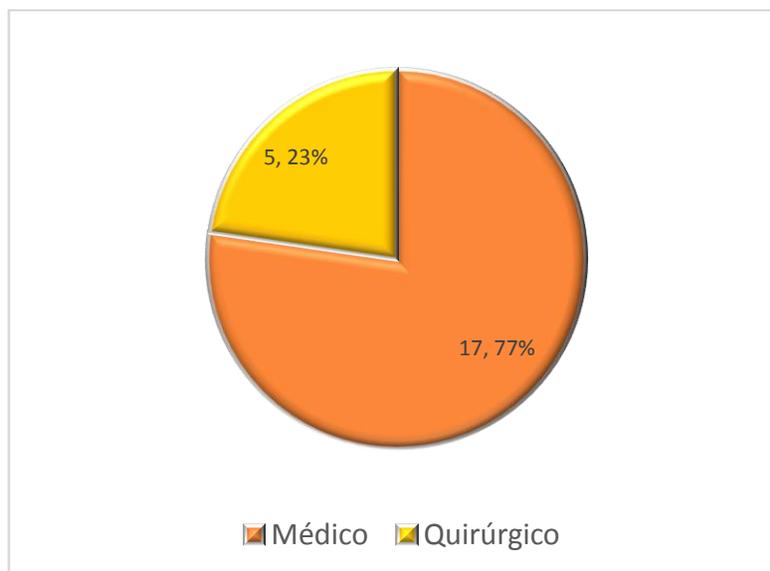
En lo referente a las características clínico diagnósticas: de los 22 pacientes, 5 presentaron un motivo de ingreso quirúrgico y 17 uno médico. Los motivos de ingreso más frecuentes, fueron el shock séptico y la bronconeumonía adquirida en la comunidad, los cuales se registraron en cuatro ocasiones cada uno. El promedio del APACHE II a la hora de ingreso a la UCI fue de 15.45, el total de los pacientes estudiados menores a 25 puntos. (Ver Figura 2 y Tabla 2)

**Tabla 1:** Distribución con base en edad, peso, talla e IMC de la población en estudio.

	EDAD	PESO	TALLA	IMC
Válidos	22	22	22	22
Perdidos	0	0	0	0
Media	60,29	69,38	1,62	26,68
Mediana	62,00	65,00	1,60	26,40
Moda	62,00 <sup>a</sup>	70,00	1,60	27,30
Desv. típ.	19,84	16,04	,09	4,97
Mínimo	18,00	50,00	1,42	19,50
Máximo	89,00	115,00	1,75	39,80

**Fuente:**Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Figura 2:** Distribución total y porcentual de la población estudio en cuanto a motivo de ingreso a UCI.



**Fuente:**Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

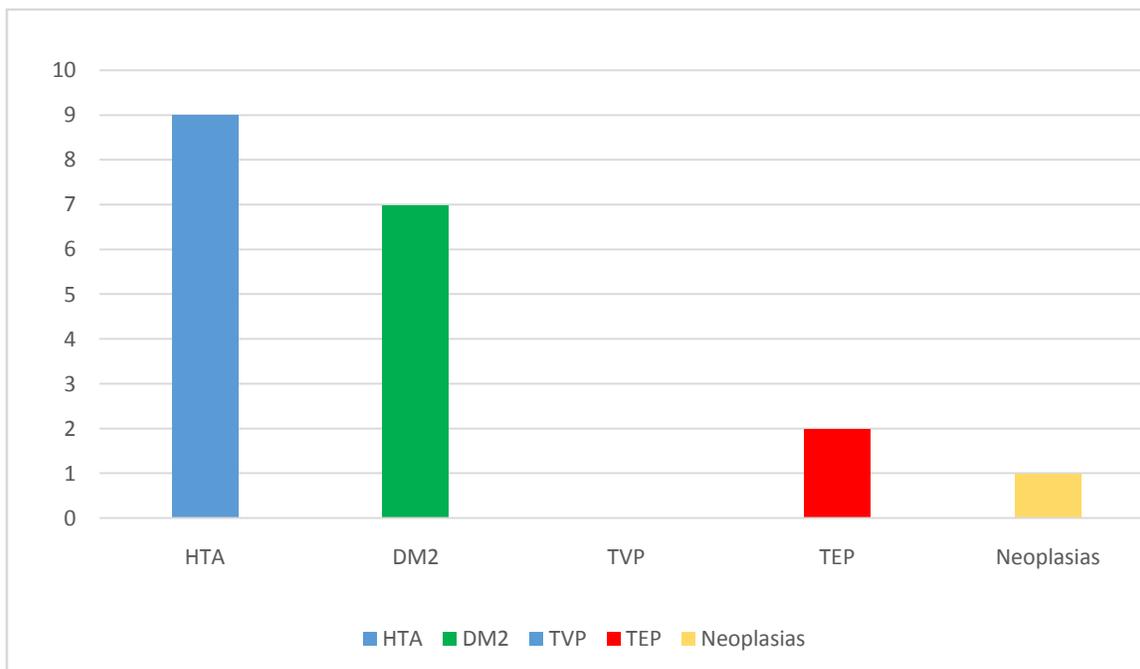
**Tabla 2:** Motivo de ingreso, APACHE II y diagnóstico de la población.

Pte	Nombre	Méd/ Qx	APACHE II	Diagnóstico
1	JCV	Méd	15	BNAC
2	AAM	Méd	18	BNAC/ VIH 3C
3	LBH	Méd	14	SCASEST
4	EMS	Qx	8	Politrauma/ Fx laríngea
5	SPV	Méd	10	EPID exacerbación severa
6	SRD	Méd	14	SCASEST/EAP
7	VPU	Qx	18	Politrauma/ Fx fíbula/ contusión pulmonar
8	LHH	Qx	24	TCE/Contusión pulmonar
9	PCC	Méd	12	IAMCEST
10	SAM	Qx	10	Politrauma/ Fx fíbula
11	FSL	Méd	14	Shock Cardiogénico
12	IDM	Méd	16	EPID exacerbación severa
13	LPP	Méd	22	Shock Séptico/BNAC
14	ECR	Méd	24	Shock cardiogénico
15	RMC	Méd	18	EPOC/Miocardio dilatada
16	LPP	Méd	22	Shock Séptico/EPOC
17	ACA	Méd	12	Shock Séptico/SCASEST
18	JVS	Méd	18	Shock Séptico/Ataxia Friedrich
19	ZJL	Méd	10	EPOC severo/ AdenoCA Gástrico
20	MAL	Méd	16	BNAC/Cardiopatía isquémica
21	CAL	Méd	19	Hemorragia Alveolar Difusa
22	DGA	Qx	6	POp retiro de catéter iatrogénico

**Fuente:**Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

Con respecto a las comorbilidades se evidenció 9 pacientes con HTA, lo cual corresponde a un 40.9% y 7 diabéticos (31.8%). 5 pacientes presentaban ambas patologías. Ninguno de ellos presentaba antecedente de TVP y solamente 2 pacientes (9.1%) presentaron antecedente de TEP. En cuanto a neoplasias activas, solo un paciente presentaba un adenocarcinoma gástrico. (Ver Figura 3)

**Figura 3:** Número total de comorbilidades en la población estudio.



**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

Al abordar las características clínicas de la población, se evidenció una creatinina promedio de 0.76mg/dl para un aclaramiento endógeno de creatinina con un valor medio de 115ml/min y un valor mínimo de 31ml/min. (Ver Tabla 3)

Las pruebas de coagulación demostraron un tiempo de protrombina promedio de 14.42 segundos y un valor máximo de 23 segundos. El INR medio se ubicó en 1.2. (Ver Tabla 3)

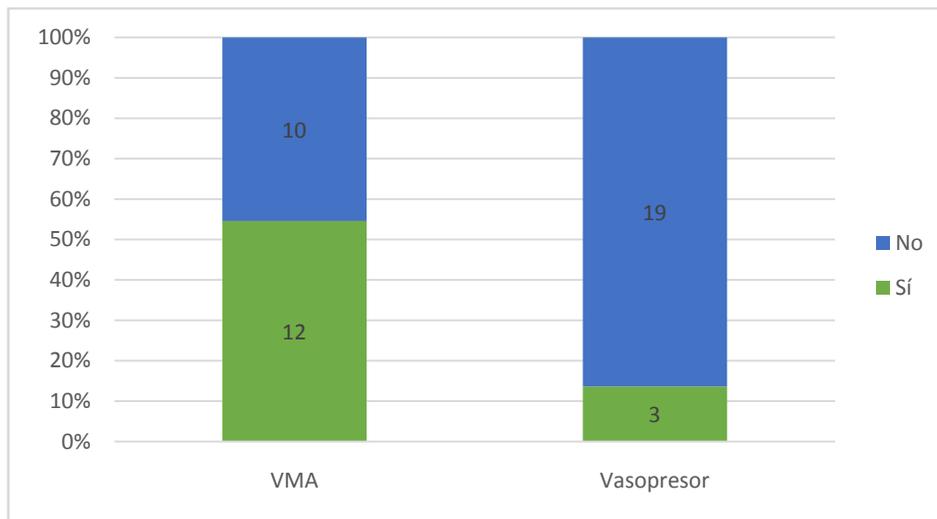
**Tabla 3:** Distribución con base en la función renal y la coagulación.

	CREATININA	AEC	TPT	INR
<b>Válidos</b>	22	22	22	22
<b>Perdidos</b>	0	0	0	0
<b>Media</b>	0,7591	115,9091	14,4227	1,1923
<b>Mediana</b>	0,7000	95,0000	13,2000	1,1450
<b>Desv. típ.</b>	0,31054	72,13804	3,70134	,18941
<b>Rango</b>	1,12	267,00	13,00	0,67

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

Con respecto a la terapéutica empleada, se evidenció el uso de VMA en 12 pacientes lo que correspondía al 54,5% de la población. De ellos, 3 utilizaban vasopresores al momento de la toma de la muestra (13,6%), todos ellos con epinefrina. (Ver Figura 3)

**Figura 4:** Número de pacientes con VMA y vasopresores en la población estudio.



**Fuente:**Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

Respecto a las complicaciones trombóticas durante la anticoagulación profiláctica, solo se presentó un tromboembolismo pulmonar en una paciente al día 12 de anticoagulación profiláctica. Su motivo de ingreso fue un politrauma con fractura de fíbula y el valor de la anticoagulación profiláctica fue subóptimo.

## Resultados comparativos

**Tabla 4:** Características clínicas y demográficas basales de la población.

	Total (n=22)	Anti-FXa		
		0,0- 0,39(n=13) Subóptimo	0,40- 0-80(n=8) Óptimo	>0,80(n=1) Anticoagulado
Porcentaje pacientes (%)	100	59,09	36,36	4,55
Anti-FXaMedia (IU/ml)	0,33 ± 0,29	0,15 ± 0,11	0,52 ± 0,12	1,2
Edad, años	59,77	54,77	64,25	89
Género Masc (%)	45,5	46,2	50	100
Peso (kg)	67,73	69,62	66,88	50
Talla (m)	1,62	1,62	1,62	1,60
IMC	26,01	26,48	26,06	19,50
Creatinina (mg/dl)	0,76	0,69	0,84	1,00
AEC (ml/min)	115,91	131, 23	101	36
TPT (s)	14,42	15,17	13,51	12
INR	1,19	1,23	1,10	1,5
Ingreso motivo Qx	22,7	30,8	12	0
APACHE II	15,45	16	14,75	14
HTA (%)	40,9	30,8	50	100
DM2 (%)	31,8	30,8	37,5	0
APP TVP (%)	0	0	0	0
APP TEP (%)	9,1	0	25	0
Neoplasia (%)	4,5	0	12,5	0
VMA (%)	54,5	61,5	50	0
Vasopresores (%)	13,6	23,1	0	0

**Fuente:**Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

En lo referente a los resultados del anti-FXa se evidenció un resultado compatible con anticoagulación profiláctica subóptima en 13 pacientes, un 59,09% de la población. Asimismo 8 pacientes presentaron valores dentro del rango óptimo, correspondiente a un 36,36% del total y solamente uno dentro del rango de anticoagulación plena (4,55%). (Ver Tabla 3)

Para la comparación de variables, se realizaron análisis estadísticos de contraste entre los grupos con anticoagulación profiláctica óptima vs subóptima, con la exclusión del único paciente anticoagulado. Esto con el fin de comparar las variables que pueden predisponer al resultado entre estos dos grupos, lo cual es objetivo de este estudio. Para las variables continuas, se utilizó el método estadístico de U de Mann-Whitney y para las variables categóricas se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado. (Ver Tabla 5)

**Tabla 5:** Relación de las características clínicas y demográficas basales de la población de acuerdo con el valor del Anti-FXa

	Total (n=22)	Anti-FXa		P
		0,0- 0,39(n=13) Subóptimo	0,40- 0-80(n=8) Óptimo	
Edad, años	59,77	54,77	64,25	0,54
Género Masc (%)	45,5	46,2	50	0,99
Peso (kg)	67,73	69,62	66,88	0,63
Talla (m)	1,62	1,62	1,62	0,99
IMC	26,01	26,48	26,06	0,56
Creatinina (mg/dl)	0,76	0,69	0,84	0,45
AEC (ml/min)	115,91	131, 23	101	0,25
TPT (s)	14,42	15,17	13,51	0,29
INR	1,19	1,23	1,10	0,16
Ingreso motivo Qx	22,7	30,8	12	0,61
APACHE II	15,45	16	14,75	0,66
HTA (%)	40,9	30,8	50	0,66
DM2 (%)	31,8	30,8	37,5	0,99
APP TVP (%)	0	0	0	NA
APP TEP (%)	9,1	0	25	0,121
Neoplasia (%)	4,5	0	12,5	0,36
VMA (%)	54,5	61,5	50	0,99
Vasopresores (%)	13,6	23,1	0	0,27

**Fuente:**Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

Con respecto al análisis estadístico comparativo entre el grupo de anticoagulación profiláctica subóptima vs óptima, no se evidenció ninguna P significativa al comparar las variables estudiadas. (Ver Tabla 5)

Se desglosan las pruebas estadísticas utilizadas para la conformación de la Tabla 5.

**Tabla 6:** Características clínicas y demográficas basales de la población.

Variables Continuas

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	EDAD	PESO	TALLA	IMC	CREAT.	AEC	TPT	INR	APACHE
U de Mann-Whitney	47,000	49,000	56,000	47,500	45,000	39,000	40,500	35,500	49,500
W de Wilcoxon	152,000	154,000	161,000	152,500	150,000	75,000	76,500	71,500	85,500
Z	-,616	-,486	,000	-,581	-,755	-1,160	-1,062	-1,402	-,446
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>	<b>,538</b>	<b>,627</b>	<b>1,000</b>	<b>,561</b>	<b>,450</b>	<b>,246</b>	<b>,288</b>	<b>,161</b>	<b>,655</b>
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,570 <sup>b</sup>	,664 <sup>b</sup>	1,000 <sup>b</sup>	,570 <sup>b</sup>	,482 <sup>b</sup>	,267 <sup>b</sup>	,297 <sup>b</sup>	,165 <sup>b</sup>	,664 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Resultado\_optimo

b. No corregidos para los empates.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

## Variables categóricas

**Tabla 7:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Género

		Resultado óptimo		Total	
		,00	1,00		
GÉNERO	F	Recuento	8	4	12
		% dentro de Resultado_optimo	57,1%	50,0%	54,5%
	M	Recuento	6	4	10
		% dentro de Resultado_optimo	42,9%	50,0%	45,5%
Total		Recuento	14	8	22
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,105 <sup>a</sup>	1	,746		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,105	1	,746		
Estadístico exacto de Fisher				<b>1,000</b>	,546
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,64.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 8:** Características clínicas y demográficas basales de la población. HTA

		Resultado_optimo		Total	
		,00	1,00		
HTA	,00	Recuento	9	4	13
		% dentro de Resultado_optimo	64,3%	50,0%	59,1%
	1,00	Recuento	5	4	9
		% dentro de Resultado_optimo	35,7%	50,0%	40,9%
Total		Recuento	14	8	22
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,430 <sup>a</sup>	1	,512		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,042	1	,838		
Razón de verosimilitudes	,428	1	,513		
Estadístico exacto de Fisher				<b>,662</b>	,416
Asociación lineal por lineal	,410	1	,522		
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,27.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 9:** Características clínicas y demográficas basales de la población. DM2

		Resultado_optimo		Total	
		,00	1,00		
DM_2	,00	Recuento	10	5	15
		% dentro de Resultado_optimo	71,4%	62,5%	68,2%
	1,00	Recuento	4	3	7
		% dentro de Resultado_optimo	28,6%	37,5%	31,8%
Total		Recuento	14	8	22
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,187 <sup>a</sup>	1	,665		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,185	1	,667		
Estadístico exacto de Fisher				<b>1,000</b>	,510
Asociación lineal por lineal	,179	1	,673		
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,55.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 10:** Características clínicas y demográficas basales de la población. TEP

		Resultado_optimo		Total	
		,00	1,00		
TEP	,00	Recuento	14	6	20
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	75,0%	90,9%
	1,00	Recuento	0	2	2
		% dentro de Resultado_optimo	0,0%	25,0%	9,1%
Total		Recuento	14	8	22
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,850 <sup>a</sup>	1	,050		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,419	1	,234		
Razón de verosimilitudes	4,407	1	,036		
Estadístico exacto de Fisher				<b>,121</b>	,121
Asociación lineal por lineal	3,675	1	,055		
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,55.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 11:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Neoplasia

		Resultado_optimo		Total	
		,00	1,00		
NEOPLASIA	,00	Recuento	14	7	21
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	87,5%	95,5%
	1,00	Recuento	0	1	1
		% dentro de Resultado_optimo	0,0%	12,5%	4,5%
Total		Recuento	14	8	22
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,833 <sup>a</sup>	1	,176		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,084	1	,772		
Razón de verosimilitudes	2,108	1	,147		
Estadístico exacto de Fisher				<b>,364</b>	,364
Asociación lineal por lineal	1,750	1	,186		
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,55.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 12:** Características clínicas y demográficas basales de la población. VMA

		Resultado_optimo		Total	
		,00	1,00		
VMA	,00	Recuento	6	4	10
		% dentro de Resultado_optimo	42,9%	50,0%	45,5%
	1,00	Recuento	8	4	12
		% dentro de Resultado_optimo	57,1%	50,0%	54,5%
Total		Recuento	14	8	22
		% dentro de Resultado_optimo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,105 <sup>a</sup>	1	,746		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,105	1	,746		
Estadístico exacto de Fisher				<b>1,000</b>	,546
Asociación lineal por lineal	,100	1	,752		
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,64.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 13:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Vasopresor.

		Resultado_optimo		Total
		,00	1,00	
Vasopresor	Recuento	11	8	19
	,00 % dentro de Resultado_optimo	78,6%	100,0%	86,4%
	Recuento	3	0	3
	1,00 % dentro de Resultado_optimo	21,4%	0,0%	13,6%
Total	Recuento	14	8	22
	% dentro de Resultado_optimo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,985 <sup>a</sup>	1	,159		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,582	1	,445		
Razón de verosimilitudes	2,977	1	,084		
Estadístico exacto de Fisher				<b>,273</b>	,236
Asociación lineal por lineal	1,895	1	,169		
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,09.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 14:** Características clínicas y demográficas basales de la población. Motivo de ingreso.

			Resultado_optimo		Total
			,00	1,00	
UCI	Méd	Recuento	10	7	17
		% dentro de Resultado_optimo	71,4%	87,5%	77,3%
	Qx	Recuento	4	1	5
		% dentro de Resultado_optimo	28,6%	12,5%	22,7%
Total	Recuento		14	8	22
	% dentro de Resultado_optimo		100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,749 <sup>a</sup>	1	,387		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,113	1	,736		
Razón de verosimilitudes	,802	1	,370		
Estadístico exacto de Fisher				<b>,613</b>	,380
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,82.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

**Tabla 15:** Análisis multivariado de potenciales variables pronósticas para un valor de Anti-Xa en rangos subterapéuticos

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad</b>	0.95	0.88 – 1.03	0.19
<b>IMC</b>	1.09	0.85 – 1.34	0.49
<b>AEC</b>	0.99	0.97 – 1.02	0.83
<b>APACHE score</b>	1.13	0.90 – 1.41	0.29

**Fuente:** Expedientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios.

El análisis multivariado no evidenció ninguna relación significativa entre los niveles de anti- FXa y la edad, IMC, AEC y APACHE Score.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se logró obtener una muestra de 22 pacientes de la UCI con anticoagulación profiláctica con enoxaparina, 40mg cada día subcutáneo. El criterio para la misma fue determinado por los médicos tratantes y no es objeto de este estudio.

En cuanto a la adecuada indicación de profilaxis en tromboembolismo venoso, el estudio ENDORSE fue radical. Este estudio multinacional fue diseñado para evaluar la prevalencia de riesgo de TEV en el entorno hospitalario y determinar la proporción de pacientes en riesgo que recibían profilaxis. (3)

Se enrolaron 68 183 pacientes medicina de 358 hospitales en 32 países distintos, quienes habían sido admitidos en los salones generales de medicina. El 45% fueron categorizados como quirúrgicos y el 55% como médicos. De estos se catalogaron como en riesgo de TEV el 64.4% (63,8–64,9; 44,1–80,2) de los pacientes quirúrgicos y el 41,5% (41,0–42,0; 21,1–71,2) de los médicos. De los pacientes quirúrgicos solamente el 58,5% (57·8–59·2; 0·2–92·1) recibió la profilaxis adecuada de acuerdo con las guías del 2004 del *American College of Chest Physicians*, comparado a un 39,5% (38·7–40·3; 3·1–70·4) de los pacientes médicos en riesgo. (3)

Se concluyó que una gran proporción de los pacientes hospitalizados se encuentran en riesgo de TEV, sin embargo, se evidenció una baja tasa de profilaxis adecuada, sobre todo en los pacientes médicos. (3)

Si bien el estudio ENDORSE fue realizado en salones generales de medicina, era de esperar que los pacientes críticos se comportaran de manera similar. El estudio CURVE fue realizado en 29 hospitales canadienses con una población de pacientes críticos y evidenció un 90% de pacientes médicos agudamente enfermos con indicación para tromboprofilaxis, de los cuales solamente el 16% recibió apropiada profilaxis de acuerdo con el *American College of Chest Physicians*. (63)

En cuanto al análisis epidemiológico y demográfico de la población objeto de este estudio, se obtuvo como resultado para evitar repetición un promedio de edad de 60 años, con un peso promedio de 69kg, una talla de 1,62m y un IMC de 26, 68.

Mayr y colaboradores realizaron un estudio prospectivo cuantificando el anti-FXa posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina en 89 pacientes de la UCI durante un período de 24 horas. Sus resultados demostraron una edad media de 58 años y un IMC promedio de 24,7. Estos datos son bastante semejantes desde el punto de vista demográfico, lo cual llama la atención al ser una cohorte poblacional de Austria, mientras que la de esta presente investigación es una población en su mayoría latina. (35)

En un estudio más apegado a nuestra realidad costarricense, Salazar y colaboradores analizaron 34 pacientes adultos e internados en hospitales costarricenses, los cuales estaban anticoagulados con enoxaparina. Se realizó el estudio descriptivo de las características demográficas y clínicas y se midió la actividad del anti-FXa cuatro horas posteriores a la colocación de enoxaparina para anticoagulación. El promedio de edad fue de  $62,3 \pm 17,7$  años de los cuales un 44.1% eran obesos. (61) Este último valor es más contrastante con el presente estudio en el cual solamente un 13,6% de los pacientes eran obesos.

Rommers y colaboradores realizaron una investigación con el objetivo de comparar la actividad del anti-FXa posterior a la administración de dalteparina para tromboprofilaxis en la UClen siete pacientes con edema versus siete pacientes sin él. El grupo índice con edema demostró un promedio de edad de 58 años, la relación mujer a hombres fue de 5/2 y el IMC 30,6 kg/m<sup>2</sup>. (6) Comparativamente, el promedio etario fue semejante, mientras que el IMC fue significativamente más alto que el del presente estudio, en probable relación a la presencia de edema y el aumento de peso corporal. En cuanto a la relación mujer a hombre, en la presente investigación la cohorte fue más equitativa al ser 6/5, lo cual permite un análisis más homogéneo entre las variables para ambos géneros.

En cuanto a las comorbilidades, se evidenció nueve pacientes con hipertensión arterial, lo cual corresponde a un 40.9% y siete diabéticos (31.8%). Estos resultados son congruentes con los de Salazar y colaboradores quienes evidenciaron que la comorbilidad más importante fue HTA. (61)

Para los diagnósticos de ingreso, en la cohorte objeto de este estudio se presentó un 77% de ingresos médicos y un 23% quirúrgicos. El motivo de ingreso más frecuente fue el shock séptico y la bronconeumonía adquirida en la comunidad, al registrarse en cuatro ocasiones cada uno. Estos resultados son concordantes con los evidenciados por Rommers y colaboradores quienes evidenciaron que el 57% de los ingresos a UCI fueron debido a sepsis. (6)

Gouya y colaboradores reafirmaron el predominio de motivos de ingreso médicos en su estudio prospectivo controlado con 15 pacientes de la UCI, en donde los diagnósticos de ingreso de ocho pacientes fueron para resucitación cardiopulmonar (cinco por motivos cardíacos y dos por motivos pulmonares), cuatro por enfermedad pulmonar, un paciente por septicemia y un paciente con neoplasia. (64)

Diferente fue lo planteado por Mayr y colaboradores quienes en su estudio prospectivo de 89 pacientes de la UCI, evidenciaron que los principales motivos de ingreso fueron 27 pacientes por politrauma, 17 por enfermedades pulmonares y 15 por enfermedades cardíacas, donde los diagnósticos quirúrgicos fueron los más frecuentes. (35)

El promedio del APACHE II a la hora de ingreso a la UCI de 15.45, con el total de los pacientes estudiados menores a 25 puntos. No se encontró en la literatura médica consultada ningún estudio que valorara esta misma escala pronóstico, sin embargo, Lange y colaboradores establecieron que el APACHE II es un sistema de valoración cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, el cual es un índice válido para un amplio rango de diagnósticos, fácil de usar y que puede sustentarse en datos disponibles en la mayor parte de las UCI.

Para objetivizar la significancia de un valor de 15,45 puntos, se puede utilizar el estudio de Lange y colaboradores. (65) Ellos realizaron un estudio retrospectivo observacional, en el Servicio de Terapia Intensiva, con 1143 pacientes recolectados durante tres años. En cada uno de los pacientes se analizó el score de APACHE II que presentó al ingreso, la edad, sexo, diagnóstico, motivo de ingreso, días de internamiento y si había recibido manejo quirúrgico o médico durante el internamiento. Los objetivos eran correlacionar el score APACHE II con la mortalidad al ingreso de los pacientes críticos y establecer el punto de corte del APACHE II que se comporte como marcador independiente de mortalidad. (65)

Se realizaron subgrupos de acuerdo con la puntuación APACHE y se cuantificó el porcentaje de mortalidad para cada subgrupo: APACHE 0-4 un 5% de mortalidad, 5-9 un 9,09%, 10-14 un 14,93%, 15-19 un 36,71%, 20-24 un 56,94%, 25-29 un 74,53%, 30-34 un 88,15% y >34 un 82,97%. (65,66)

La puntuación del APACHE II que predijo mortalidad según la curva de ROC (*Receiver Operating Characteristics*) fue de 14. (65) Se concluyó que en relación al análisis de riesgo, aquellos pacientes que presenten al ingreso un APACHE II >14 tendrán más probabilidades de evolucionar hacia el óbito, independientemente del manejo que mismo innecesario recibido (RR = 0,464; IC95% = 0,4228-0,5103). (65)

Estos resultados son coherentes con otros realizados. La conexión entre el score APACHE II y la evolución de los pacientes internados en UCI, estudiado por Costa JI, Gomez do Amaral JLy colaboradores, evidenció que a menor valor de la escala, mayor es la sobrevivencia de los pacientes. (67)

En el estudio de Rioseco ML y Riquelme RO donde se evaluaron a pacientes con neumonía neumocócica grave, el valor de la presencia de un puntaje  $\geq 16$  se relacionó con una mayor mortalidad. (68)

Lesage, Ramakers y colaboradores, realizaron un estudio acerca de los factores pronósticos en pacientes con infarto agudo de miocardio, la lectura de los resultados arrojó que los individuos con valores de APACHE II de  $29 \pm 11$ , presentaron una mayor mortalidad. (69)

Con base en estos estudios y con un APACHE II promedio de 15,45 a la hora de la cuantificación del anti-FXa, es posible fundamentar que la cohorte estudiada corresponde a una muestra representativa de

pacientes médicos/ quirúrgicos en condición crítica y con más probabilidades de evolucionar hacia el fallecimiento, independientemente del manejo recibido.

Dentro de las variables clínicas analizadas posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la creatinina promedio fue de 0,76mg/dl y un AEC de  $116 \pm 72,14$  ml/min. Al comparar este resultado con otros estudios se observan resultados variables.

Gouya y colaboradores establecieron una creatinina promedio 0,76 mg/dl en su estudio con pacientes críticamente enfermos posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina SC. (64) Este estudio presentó una metodología semejante a la del presente estudio.

En contraste con la investigación anterior, en el estudio en pacientes en salones de medicina y con anticoagulación plena de Salazar y colaboradores, el AEC promedio fue 62,47ml/min. (61) Este resultado fue semejante al de Rommers y colaboradores, quienes en su estudio en 15 pacientes de UCI con dalteparina para trombopprofilaxis reportaron un AEC 71ml/min. Estos resultados son comparables con el del presente trabajo al utilizar la mediana como comparación ya que fue de 95 ml/min. (6)

El único estudio revisado que reportó su media en cuanto a los tiempos de coagulación, fue el de Gouya y colaboradores quienes documentaron un tiempo de protrombina en 68%. (64) Este resultado evidencia una discreta prolongación de los tiempos de coagulación, la cual no es del todo contrastante con el reporte obtenido en el presente estudio de un TPT en  $14,42 \pm 3,70$  segundos, el cual se encuentra en un rango límite.

Cuando se analizan los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad del anti-FXa en trombopprofilaxis con enoxaparina, se deben tomar en cuenta varias condiciones: la utilización de HBPM para pacientes dentro del sistema de salud costarricense, se aprueba solo en las condiciones en que se cumplan los requisitos para ello. No obstante, el monitoreo usual no se realiza rutinariamente ante la teoría de una adecuada anticoagulación con el uso de dosis ajustada por peso. (61) Sin embargo, ciertas guías recomiendan una monitorización estricta en pacientes con ciertas características clínicas como la obesidad, función renal y embarazo. (70)

El seguimiento de esta anticoagulación es a través de la medición de la actividad del anticuerpo anti Factor Xa, el cual no se realiza debido a que no se ofrece por los laboratorios generales del sistema hospitalario de la seguridad social. (61)

Bajo esta premisa, el único estudio nacional realizado fue el de Salazar y colaboradores. En su cohorte de 34 pacientes adultos, anticoagulados con enoxaparina e internados en salones generales, reportaron que el 55,9% de los pacientes tuvo niveles anti-FXa dentro del rango terapéutico y un 35,3% valores profilácticos. (61)

En estos primeros resultados se evidencia la existencia de una proporción importante de pacientes que no tenían rangos terapéuticos de anticoagulación del anti-FXa (61). En cuanto a los resultados de Mayr y colaboradores, ellos demostraron que el 56,5%, 39,3% y 12,6% de los pacientes en el estudio se encontraban dentro de los niveles recomendados para trombotprofilaxis a las 4, 12 y 24 horas respectivamente.

De manera que un 43,5% de la cohorte de 89 pacientes de la UCI con cuantificación del anti-FXa a las cuatro horas posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina, se encontraban en rango no óptimo. En la cohorte de la presente investigación se evidenció un rango óptimo de 36,36% y no óptimo de 63,64% (59, 09% subóptimo, 4,55% anticoagulado) lo cual fue todavía más alarmante. (35)

Estos resultados se han evidenciado en otros estudios previamente. Rutherford y colaboradores evidenciaron niveles subterapéuticos de anti-FXa en pacientes críticamente enfermos por motivos traumáticos y quirúrgicos, posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina por vía subcutánea para trombotprofilaxis. (42)

Complejas características fisiopatológicas de los pacientes en la UCI pueden predisponer al hallazgo de una dosis estándar de enoxaparina, generalmente efectiva en pacientes médicos y quirúrgicos, sea inefectiva en alcanzar los niveles de anti-FXa recomendados.

La condición crítica de un paciente puede alterar la absorción, volumen de distribución y aclaramiento de los medicamentos utilizados en la UCI. (40) Asimismo, el aumento de la concentración total de agua en los pacientes críticos predispone a una prolongación de la absorción, una alteración del volumen de distribución y cambios en los compartimentos corporales. (41) Estas alteraciones pueden generar efectos medicamentosos aditivos u opuestos en cuanto a la exposición a la droga, su eliminación y su vida media. (40)

En contraste con las HNF, solo una pequeña proporción de las HBPM se une a las proteínas de fase aguda y células endoteliales. Aun es duda si la biodisponibilidad de las HBPM disminuye durante una respuesta de fase aguda. Estas y otras combinaciones de características patofisiológicas complejas del paciente de UCI podrían contribuir a la menor concentración del anti-FXa hallada en el presente estudio. (35)

En este estudio prospectivo, se logró evidenciar la baja efectividad de las dosis estándar de 40mg diarios SC de enoxaparina para alcanzar los niveles recomendados de anti-FXa en la UCI. Al incorporar el análisis multivariado comparativo entre rango óptimo y subóptimo en este estudio, se pudo evidenciar que estos niveles significativamente bajos no se asociaron a ninguna de las variables estudiadas.

Estos resultados son semejantes a los de Ramos y colaboradores. En su estudio de una cohorte de 60 pacientes con indicación de enoxaparina, fueron clasificados como anticoagulación, subóptima, óptima y sobreanticoagulado de acuerdo con la cuantificación de anti-FXa. Posteriormente realizaron un análisis

univariado y multivariado para demostrar la relación entre los valores subóptimos de anticoagulación y las potenciales variables predictivas y un análisis de regresión lineal para examinar la relación entre la actividad del anti-FXa, la edad, el peso, el IMC, la dosis administrada y el AEC. Ninguna de estas variables se asoció a un mayor riesgo de niveles subterapéuticos de anti-FXa. (71)

En cuanto a ciertas variables específicas, diversos estudios han mostrado resultados contradictorios. En el presente caso no se logró identificar ninguna variable correlacionada con valores subóptimos de anticoagulación profiláctica.

Dörffler-Melly y colaboradores demostraron menores niveles de actividad del anti-FX en pacientes de la UCI con utilización de vasopresores. De acuerdo con su explicación, el uso de vasopresores induce vasoconstricción de los vasos periféricos lo cual interrumpe la adecuada perfusión del tejido subcutáneo(38). Contrario a esto, Gouya y colaboradores establecieron que los pacientes críticamente enfermos tienen los niveles plasmáticos de actividad del anti-FXa significativamente disminuidos comparado con los pacientes control, sin embargo, el análisis de subgrupo de pacientes con y sin vasopresores no evidenció ninguna diferencia en el curso de la actividad del anti-FXa.. (64)

Prilingery y colaboradores evidenciaron niveles menores de anti-Xa en los pacientes críticamente enfermos comparados con los pacientes internados en un salón de medicina general, no obstante, no encontraron una relación entre la dosis de norepinefrina y la actividad del anti-FX. (36)

Prilinger y colaboradores y Freedman mencionaron la disminución del gasto cardíaco, condiciones pre-existentes y la utilización de vasopresores con la respectiva disminución en el flujo sanguíneo, como las posibles razones para una disminución de la actividad del anti-Fx en los pacientes de la UCI. (36,39)

En cuanto a los resultados de Mayr y colaboradores en su estudio prospectivo de 89 pacientes de la UCI con enoxaparina profiláctica, los análisis de regresión logística demostraron una influencia independiente significativa a las 4 horas para el MODS *Score* (*modified Goris multiple organ dysfunction score*) y el peso corporal. No fue así para las otras variables en estudio (edad, género, talla, IMC, diagnóstico de admisión y riesgo de tromboembolismo). (35)

Es posible concluir que la dosis estándar de enoxaparina de 40mg SC cada día para trombopprofilaxis es inefectiva en lograr niveles adecuados de anti-FXa en los pacientes de UCI, principalmente en aquellos con altos puntajes para síndrome de disfunción multiorgánica y alto peso corporal. (35)

De acuerdo con Short y colaboradores, esto puede explicarse porque la concentración total de agua aumenta en los pacientes críticos, lo cual predispone a una prolongación de la absorción, una alteración del volumen de distribución y cambios en los compartimentos corporales. (41)

Al comparar con los resultados del presente estudio, no logramos evidenciar ninguna relación entre los valores del anti-FXa y el APACHE II *Score* o el IMC.

En cuanto al estudio multivariado, este no evidenció ninguna relación significativa entre variables predictivas potenciales catalogadas como significativas en otros estudios (edad, IMC, AEC y APACHE *Score*) y el riesgo de tener los niveles de anti-FXa en rango subóptimo. (35,41) Estos resultados son semejantes a los planteados por Ramos y colaboradores, quienes no encontraron una relación causal al realizar un análisis de regresión logística con las variables de edad > 65 años, IMC, AEC 40 ml/min y presencia de DM2. (71)

Comparado con los estudios consultados, este estudio es diferente, pues realiza un análisis univariado y multivariado con múltiples variables no valoradas en los estudios anteriores, tales como: la ventilación mecánica asistida, comorbilidades como DM2, HTA, neoplasias, variables clínicas como el AEC y pruebas de coagulación. Sin embargo, no se logró identificar una relación estadísticamente significativa entre el resultado y las variables analizadas

## LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones de este estudio, a pesar de ser el principal método para monitorizar la efectividad de la anticoagulación profiláctica con HBPM subcutánea, los niveles bajos de anti-FXa representan un marcador subrogado, el cual si bien ha demostrado su utilidad en múltiples estudios, siempre será menos fidedigno que la medición del evento clínico. Otra limitante es la característica del estudio retrospectivo y unicéntrico.

## CONCLUSIONES

Dentro del presente estudio, aproximadamente 64% de los pacientes de la UCI recibieron tromboprofilaxis con 40mg de enoxaparina cada día SC y tuvieron niveles de anti-FXa fuera del rango terapéutico, de los cuales 60% de la totalidad de pacientes obtuvo un rango subóptimo. Se corroboró que las dosis europeas estándar de enoxaparina para profilaxis son inefectivas en alcanzar los niveles recomendados de anti-FXa en pacientes de la UCI.

El manejo de pacientes que reciben anticoagulación con HBPM presenta una alta complejidad y se considera importante contar con la determinación del factor anti-FXa para el monitoreo de HBPM para cierto grupo de pacientes vulnerables. Con ello se desea lograr el efecto deseado con esta terapia debido a que existe un alto porcentaje de pacientes con niveles fuera del rango adecuado para tromboprofilaxis.

No se logró evidenciar la presencia de variables clínicas y demográficas que orienten en la toma de decisiones en cuanto a readecuación de dosis o seguimiento de acuerdo con el paciente. Se necesitan más estudios para determinar la relevancia clínica de los resultados del presente estudio.

### Recomendaciones

- La utilización de la determinación del anti- FXa como un examen más prevalente en aquellos pacientes de la UCI que presentan mayor vulnerabilidad y riesgo para TEV.
- Es necesario completar más estudios en cuanto a esta temática y continuar el reclutamiento de pacientes con el fin de aumentar la población en estudio y eventualmente realizar un nuevo análisis univariado y multivariado para detectar una probable relación causal.
- Deben realizarse más estudios e hipótesis en cuanto a la probable explicación del alto porcentaje de pacientes con rangos subóptimos de anticoagulación profiláctica. Incluye el análisis de la biodisponibilidad del medicamento utilizado, el cumplimiento de los horarios establecidos, la dosis utilizada y otros.

## REFERENCIAS

1. Kniffin WD, Jr, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 1994;154:861–6.
2. Tapson VF. Prophylaxis strategies for patients with acute venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2001;7:S524–31.
3. Cohen A, Tapson V, Bergmann JF. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*, Vol 371 February 2, 2008.
4. Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33: 1565–71.
5. Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002; 30: 771–4.
6. Rommers M, Van Der Lely N., Egberts T, et al. Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Critical Care* Vol 10 No 3.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. 3rd Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population based cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159:445–53.
8. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268–1279.
9. Marik PE, Andrews L, Maini B: The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997; 111:661–664.
10. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337.
11. Harris LM, Curl RC, Booth FV, et al: Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vasc Surg* 1997; 26:764–769
12. McKelvie PA: Autopsy evidence of pulmonary thromboembolism. *Med J Australia* 1994; 160:127–128.
13. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992, 340:152-156.
14. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992, 305:913-920.
15. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or lowmolecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000, 83:14-19.
16. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999, 341:793-800.

17. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109–14.
18. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–9.
19. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448–50.
20. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. 3rd Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25 year population based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585–93.
21. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164:963–8.
22. Heit JA. Venous thromboembolism: Disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1611–7.
23. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical inpatients by a low molecular weight heparin: A randomized double blind trial. *Haemostasis*. 1986;16:159–64.
24. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg*. 1999;86:992–1004.
25. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;3.
26. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S–453S
27. Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 139–44.
28. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackelford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996;41:446–59.
29. Geerts WH, Jay RM, Code KI. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335: 701– 7.
30. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis* 1996;26:24 – 38.
31. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997; 85:874–85.
32. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e195S–e226S

33. Guyatt G., Akl E., Crowther M., et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: supplement.
34. Lee J, Mathers S. Guideline for Anticoagulation and Prophylaxis Using Low Molecular Weight Heparin (LMWH) in Adult Inpatients. Department of Health, Queensland Government, July 2015
35. Mayr A.J, Dünser M, Jochberger S, et al. Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. Thrombosis Research 105 (2002) 201–204.
36. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? Crit Care Med 2003, 31:1405-1409.
37. Robinson S, Zincuk A, Strom T, et al. Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: double-blinded, randomised clinical trial. Critical Care 2010, 14:R41.
38. Dörffler-Melly J, de Jonge E, de Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. Lancet 2002, 359:849-850.
39. Freedman MD: A bioavailability study in the proposed patient population – with much more needed now. Crit Care Med 2003, 31:1588-1589.
40. Krishnan V, Murray P: Pharmacologic issues in the critically ill. Clin Chest Med 2003, 24:671-688.
41. Short TG, Gin T. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug monitoring in acute illness. In: Oh TE, editor. Intensive care manual. Oxford: Butterworth, 1997. pp. 653–61.
42. Rutherford EJ, Schooler WG, Sredzienski E, et al. Optimal dose of enoxaparin in critically ill trauma and surgical patients. J Trauma 2005, 58:1167-1170.
43. Buckley MM, Sorkin EM. Enoxaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs 1992; 44:465– 97.
44. Noble S, Spencer CM. Enoxaparin: a review of its clinical potential in the management of coronary artery disease. Drugs 1998;56: 259– 72.
45. Teien AN, Lie M. Evaluation of an amidolytic heparin assay method: increased sensitivity by adding purified antithrombin III. Thromb Res 1977; 10:399.
46. Freeman A, Horner T, Pendleton R. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. Am J Hematol. 2012 Jul;87(7):740-3.
47. Kessler CM. Low molecular weight heparins: practical considerations. Semin Hematol 1997;34:35–42.
48. Desjardins L, Bara L, Boutitie F, et al. Correlation of plasma coagulation parameters with thromboprophylaxis, patient characteristics, and outcome in the medenox study. Arch Pathol Lab Med 2004, 128:519-526.
49. Wilson SJA, Wilbur K, Burton E, et al. 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, 31:42-48.

50. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemostasis* 1994;72:330–4.
51. Hemker H, Wielders S, Kessels H, Beguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemostasis* 1993;70:617–24.
52. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemostasis* 1989;62:940–4.
53. Nieuwnhuis H, Albada J, Banga J, et al. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991; 78: 2337-2343.
54. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, et al. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 771-775.
55. Bara L, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post- surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. Postsurgery Logiparin Study Group. *Thromb Res.* 1992; 65: 641-650.
56. Chan D, Ong B, Almafragy H, et al. Safety and low molecular weight heparin in older people in hospital with ambulatory care. *Arch GerontGeria* 2006; 43: 233-241.
57. Hiersh J, Bauer K, Donati M, et al. Antithrombotic and trombolitic therapy 8th Edition.American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guideline. *Chest* 2008; 133: 113S- 122S.
58. Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special doping considerations required? *Clev Clin J Med.* 2005; 72: S37-S42.
59. The Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11A Investigators. Dose ranging trial of enoxaparin for unstable angina patients: results of TIMI 11 A. *J Am Coll 13. Cardiol.* 1997; 29: 1474-1482.
60. Dinwoodey D, Ansell J. Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides; use in the elderly. *Cardiol Clin* 2008; 26: 145-155.
61. Salazar L, Ramos A, Arauz J, et al. La importancia de la determinación del Factor X activado para la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular: Experiencia en el Hospital San Juan de Dios, 2009-2011. *Rev. Costarr. Cardiol.* 2012 Enero-Diciembre, Volumen 14, N.º 1-2.
62. Nunez JM, Becher RD, Rebo GJ. Prospective Evaluation of Weight-Based Prophylactic Enoxaparin Dosing in Critically Ill Trauma Patients: Adequacy of AntiXa Levels Is Improved. *Am Surg.* 2015 Jun;81(6):605-9.
63. Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119: 145–55.
64. G. Gouya, S. Palkovits, S. Kapiotis, et al. Bioactivity of enoxaparin in critically ill patients with normal renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2012, 74:5- 807.
65. Lange J, Reyes M, Sosa L, et al. Utilidad del *ScoreScore* APACHE II en Terapia Intensiva. Universidad Nacional del Nordeste, República Argentina. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas*, 2006.

66. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;10:818-29.
67. Costa JI, Gomes do Amaral JL, Munechika M, et al. Severity and prognosis in intensive care: prospective application of the Apache II Index. *Rev Paul Med.* 1999; 117(5):205-14.
68. Rioseco ML, Riquelme RO. Neumonía neumocócica bacterémica en 45 adultos inmunocompetentes hospitalizados. Cuadro clínico y factores pronósticos. *Rev Méd Chile.* 2004; 132: 588-594.
69. Lesage A, Ramakers M, Daubin C, et al. Complicated acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: Prognostic factors of clinical outcome in a series of 157 patients. *Crit Care Med* 2004;32(1): 100-105.
70. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta- analysis: low- molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-684.
71. A. Ramos, L. Salazar. Non-therapeutic anti-Xa levels in medical patients receiving anticoagulant therapy with enoxaparin. *Thrombosis Research* 132 (2013) 433–436.

## ANEXO

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Actividad del antifactor X activado en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Juan de Dios recibiendo profilaxis tromboembólica son dosis standard de enoxaparina de agosto a octubre 2015”

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ 18-60 ( ) ≥60 ( )

Género: (M) (F)

Peso (kg): \_\_\_\_\_ Talla (m): \_\_\_\_\_ IMC (kg/m<sup>2</sup>): ≤25 ( ) 25.1 A 30 ( ) ≥30.1 ( )

AEC (mL/min): \_\_\_\_\_ 20 a 49 ( ) ≥50 ( ) Creat (mg/dL): \_\_\_\_\_

TPT (seg): \_\_\_\_\_ 0-15 ( ) 16-30 ( ) INR: \_\_\_\_\_ 1-1.5 ( ) 1.6- 2 ( )

Diagnóstico de ingreso a UCI: \_\_\_\_\_

Médico ( ) Quirúrgico ( )

APACHE II ScoreScore de ingreso: \_\_\_\_\_ <25 ( ) ≥ 25 ( )

Comorbilidades:

HTA		DM2		APP TVP		APP TEP		Neoplasia activa identificada/localización		
Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	

Terapias asociadas:

VMA		Vasopresores/tipo		
Sí	No	Sí	No	

Complicaciones:

TVP ó TEP/ Día de anticoagulación profiláctica		
Sí	No	

Actividad de aFXa: \_\_\_\_\_

# Niveles subóptimos de anti-FXa en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos recibiendo profilaxis con enoxaparina.

Pablo Coste Murillo, Allan Ramos Esquivel.

Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines, (CIHATA) Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

---

## R E S U M E N

---

*Introducción:* El tromboembolismo venoso es una importante causa de morbimortalidad en los pacientes críticamente enfermos y una complicación frecuente en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La efectividad de la anticoagulación profiláctica con enoxaparina no se monitoriza rutinariamente a pesar de que múltiples estudios han demostrado una alta variabilidad farmacológica. El propósito de este estudio es determinar la prevalencia de niveles no óptimos de anti-FXa en pacientes de cuidados intensivos recibiendo anticoagulación profiláctica y señalar los potenciales factores de riesgo relacionados a estos valores no óptimos.

*Métodos:* Se analizaron los niveles de Anti-FXa en una cohorte de 22 pacientes de la UCI con indicación para tromboprofilaxis con enoxaparina 40mg cada día. Se categorizaron de acuerdo a los niveles de Anti-FXa para tromboprofilaxis como: subóptimo (0,0 - 0,39 IU/ml), óptimo (0,40 - 0,80 IU/ml) o anticoagulado (0,81 - 1,20 IU/ml). Se analizaron distintas variables demográficas y clínicas para cada grupo. Se realizaron análisis univariados y multivariados para evaluar la relación entre las profilaxis subóptima y las potenciales variables predictivas.

*Resultados:* La actividad media del anti-Xa fue de  $0,33 \pm 0,29$  UI/ml. 63,64% de los pacientes presentaron niveles de anti-FXa fuera del rango óptimo, la mayoría de ellos (59,09% de la población total) con un rango subterapéutico. Ninguna de las variables estudiadas se asoció a un mayor riesgo de un nivel de anti-FXa subterapéutico. El análisis multivariado no evidenció ninguna relación significativa entre los niveles de anti-FXa y la edad, IMC, AEC y APACHE II.

*Conclusiones:* Casi dos terceras partes de los pacientes de la UCI recibiendo tromboprofilaxis con enoxaparina tuvieron niveles de anti-FXa fuera del rango terapéutico. No se evidenció ninguna variable correlacionada a estos resultados. Son necesarios más estudios para determinar la relevancia clínica de estos hallazgos.

---

## Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV), el cual incluye el tromboembolismo pulmonar (TEP) y su precursor, la trombosis venosa profunda (TVP), es un problema frecuente en el manejo diario de los pacientes hospitalizados. La incidencia anual del TEV en los países occidentales es de 2-3 habitantes por 1000 pacientes. (1) En ausencia de profilaxis, varios estudios han reportado una incidencia TEV entre 10-26% de los salones de hospitalización general. (2) El TEV es una importante causa de morbimortalidad en los pacientes críticamente enfermos y una complicación frecuente (10-80%) en los

pacientes de la UCI, (3-5) en donde casi un tercio de los pacientes con TEP muere en una semana y una cuarta parte fallece súbitamente. (6)

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) son ampliamente utilizadas en la prevención de las enfermedades tromboembólicas por su eficacia y seguridad. Después de su administración subcutánea, las HBPM no se unen al endotelio y exhiben una biodisponibilidad de aproximadamente el 90% con una acción profiláctica bastante anticipable. (7) La enoxaparina de sodio, una HBPM, tiene un perfil farmacocinético bastante predecible permitiendo una dosis simplificada sin la necesidad de monitorización a

través de pruebas de laboratorio, excepto en mujeres embarazadas, pacientes con peso corporal extremo y pacientes con aclaramiento endógeno de creatinina menor a 30ml/min. (8,9)

Diversas investigaciones aleatorizadas y metaanálisis han demostrado la eficacia y seguridad de las HBPM en la prevención de pacientes médicos y quirúrgicos. (10-13) Sin embargo, varios estudios recientes han demostrado alteraciones en la farmacocinética de las HBPM en el contexto de anticoagulación profiláctica tanto en pacientes de hospitalización general como en críticamente enfermos, (14) conduciendo a niveles subóptimos de la actividad del anti-FXa plasmático. (15-18) Por este motivo es posible inferir que la determinación de la actividad del anti-FXa es un método indirecto para identificar los pacientes con anticoagulación profiláctica que tienen una mayor probabilidad de nuevos eventos tromboembólicos.

Dado que los pacientes críticos presentan antecedentes médicos distintos y múltiples variables clínicas y demográficas, planteamos la hipótesis de que ellos pueden exhibir una prevalencia mayor de niveles subóptimos de anti-FXa de los reportados previamente. Estos estudios han incluido una población más homogénea que no necesariamente refleja la práctica médica diaria.

Por ende, el objetivo de este estudio prospectivo fue determinar la tasa de pacientes de la UCI con profilaxis con enoxaparina que presentan niveles no óptimos de anti-FXa e investigar los posibles factores predictivos que influyen en estos niveles.

## **Materiales y métodos**

Este fue un estudio unicéntrico, prospectivo, observacional, llevado a cabo en los pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. El protocolo y consentimiento del estudio fue aprobado por la junta de revisión local y el comité de ética (CLOBI- HSJD 21-2015)

### *Población*

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en la UCI del Hospital San Juan de Dios de agosto a octubre 2015 que recibieron profilaxis tromboembólica para trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar o arterial con enoxaparina 40mg cada día subcutáneo y con cuantificación de anti-

FXa. Se excluyeron los pacientes que presentaban terapia de sustitución renal o aclaramiento endógeno de creatinina  $\leq 20$  ml/min, trombocitopenia  $\leq 50$  mil plaquetas por mm<sup>3</sup>, peso  $\geq 150$ kg, índice de masa corporal  $\geq 50$ kg/m<sup>2</sup>, International Normalized Ratio (INR)  $\geq 2$  al ingreso al estudio y anticoagulación plena.

La información clínico- demográfica fue recolectada para cada paciente incluyendo: edad, género, peso, talla, índice de masa corporal, AEC, creatinina, tiempo de protrombina, INR, diagnóstico de ingreso, APACHE II de ingreso, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM2), antecedente de TVP o de TEP, neoplasia activa, uso de ventilación mecánica asistida (VMA), uso de vasopresores o presencia de complicaciones durante la anticoagulación (TVP/TEP).

### *Actividad del Anti- FXa*

Las muestras sanguíneas fueron tomadas por personal de laboratorio a las 3-4 horas posterior a la administración de 40mg de enoxaparina y centrifugadas a 3000g por 15 minutos a 4°C. El valor del anti-FXa se obtuvo usando una prueba colorimétrica con un sustrato cromogénico específico y factor Xa bovino como reagente (reactivo Stachrom Heparin de Diagnostica Stago, France). El resultado se expresa como un porcentaje de actividad anti-FXa.

La categorización de la anticoagulación se basó en recomendaciones internacionales ya establecidas de la siguiente forma:  $<0.4$  UI/mL de anti- FXa niveles subóptimos, de  $0.4-0.8$  UI/mL de anti- FXa hay anticoagulación profiláctica y valores  $0.8-1.2$  UI/mL de anti- FXa anticoagulación terapéutica. (19-21)

### *Análisis estadístico*

Estadística descriptiva para la caracterización de los pacientes. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación standard y se compararon con el Test de la t de Student para datos emparejados y no emparejados o con el Test de Wilcoxon.

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de Chi cuadrado o con el Test Exacto de Fisher. Se realizó un análisis de regresión logística con la información de los resultados subterapéuticos para valorar la relación entre los niveles subóptimos de anti-FXa y la edad, IMC, AEC y APACHE II como variables explicadoras. Un nivel de significancia de 0.05 fue utilizado. Para el análisis y realización de estas pruebas estadísticas se utilizó el programa SPSS for Windows 19.0 (Chicago, IL).

## Resultados

**Tabla 1: Características clínicas y demográficas basales de la población.**

	Total (n=22)	Anti-FXa		
		0,0- 0,39 (n=13) Subóptimo	0,40- 0-80 (n=8) Óptimo	>0,80 (n=1) Anticoagulado
Porcentaje pacientes (%)	100	59,09	36,36	4,55
Anti-FXaMedia (IU/ml)	0,33 ± 0,29	0,15 ± 0,11	0,52 ± 0,12	1,2
Edad, años	59,77	54,77	64,25	89
Género Masc (%)	45,5	46,2	50	100
Peso (kg)	67,73	69,62	66,88	50
Talla (m)	1,62	1,62	1,62	1,60
IMC	26,01	26,48	26,06	19,50
Creatinina (mg/dl)	0,76	0,69	0,84	1,00
AEC (ml/min)	115,91	131, 23	101	36
TPT (s)	14,42	15,17	13,51	12
INR	1,19	1,23	1,10	1,5
Ingreso motivo Qx	22,7	30,8	12	0
APACHE II	15,45	16	14,75	14
HTA (%)	40,9	30,8	50	100
DM2 (%)	31,8	30,8	37,5	0
APP TVP (%)	0	0	0	0
APP TEP (%)	9,1	0	25	0
Neoplasia (%)	4,5	0	12,5	0
VMA (%)	54,5	61,5	50	0
Vasopresores (%)	13,6	23,1	0	0

Fuente:Expedientes de la UCI, Hospital San Juan de Dios.

Veintidós pacientes fueron reclutados posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales hubo 12 mujeres. La actividad media del anti-Xa fue de  $0,33 \pm 0,29$  UI/ml. Se evidenció un resultado compatible con anticoagulación profiláctica subóptima en 13 pacientes (59,09%) de la población. Ocho pacientes presentaron valores dentro del rango óptimo (36,36%) y solamente uno dentro del rango de anticoagulación plena (4,55%). Las variables clínicas y demográficas categorizadas de acuerdo a los niveles de anti-FXa son presentados en la Tabla 1.

Desde el punto de vista demográfico, cinco pacientes presentaron un motivo de ingreso quirúrgico y 17 uno médico, siendo el motivo de ingreso más frecuente el shock séptico y la bronconeumonía adquirida en la comunidad, registrándose en cuatro ocasiones cada uno. El promedio del APACHE II a la hora de ingreso fue de 15.45, siendo el total de los pacientes estudiados menores a 25 puntos. Ver Tabla 2.

Para la comparación de variables, se realizaron análisis estadísticos de contraste entre los grupos con anticoagulación profiláctica óptima vs subóptima, excluyendo al único paciente anticoagulado. Con respecto

al análisis estadístico comparativo no se evidenció ninguna P significativa al comparar las variables estudiadas. Ver Tabla 3.

El análisis multivariado no evidenció ninguna relación significativa entre los niveles de anti- FXa y la edad, IMC, AEC y APACHE II. Ver Tabla 4.

**Tabla 2: Motivo de ingreso, APACHE II y diagnóstico de la población.**

Pte	Méd/ Qx	APACHE II	Diagnóstico
1	Méd	15	BNAC
2	Méd	18	BNAC/ VIH 3C
3	Méd	14	SCASEST
4	Qx	8	Politrauma/ Fx laringea
5	Méd	10	EPID exacerbación severa
6	Méd	14	SCASEST/EAP
7	Qx	18	Politrauma/ contusión pulmonar
8	Qx	24	TCE/Contusión pulmonar
9	Méd	12	IAMCEST
10	Qx	10	Politrauma/ Fx fibula
11	Méd	14	Shock Cardiogénico
12	Méd	16	EPID exacerbación severa
13	Méd	22	Shock Séptico/BNAC
14	Méd	24	Shock cardiogénico
15	Méd	18	EPOC/Miocardio dilatada
16	Méd	22	Shock Séptico/EPOC
17	Méd	12	Shock Séptico/SCASEST
18	Méd	18	Shock Séptico/Ataxia Friedrich
19	Méd	10	EPOC severo/ AdenoCA Gástrico
20	Méd	16	BNAC/Cardiopatía isquémica
21	Méd	19	Hemorragia Alveolar Difusa
22	Qx	6	Pop retiro de catéter iatrogénico

Fuente: Expedientes de la UCI, Hospital San Juan de Dios.

## Discusión

En nuestro estudio se logró obtener una muestra de 22 pacientes de la UCI con anticoagulación profiláctica con enoxaparina, 40mg cada día subcutáneo. El criterio para la misma fue determinado por los médicos tratantes y no es objeto de este estudio.

En cuanto a la adecuada indicación de profilaxis en tromboembolismo venoso, el estudio ENDORSE

fue radical. Este estudio multinacional fue diseñado para evaluar la prevalencia de riesgo de TEV en el entorno hospitalario y determinar la proporción de pacientes en riesgo que recibían profilaxis. Se enrolaron 68 183 pacientes medicina de 358 hospitales en 32 países distintos, que habían sido admitidos en los salones generales de medicina. El 45% fueron categorizados como quirúrgicos y el 55% como médicos. De estos se catalogaron como en riesgo de TEV el 64.4% (63,8–64,9; 44,1–80,2) de los pacientes quirúrgicos y el 41,5% (41,0–42,0; 21,1–71,2) de los médicos. De los pacientes quirúrgicos solamente el 58,5% (57·8–59·2; 0·2–92·1) recibió la profilaxis adecuada de acuerdo a las guías del 2004 del American College of Chest Physicians (ACCP), comparado a un 39,5% (38·7–40·3; 3·1–70·4) de los pacientes médicos en riesgo. Se concluyó que una gran proporción de los pacientes hospitalizados se encuentran en riesgo de TEV, sin embargo se evidenció una baja tasa de profilaxis adecuada, sobre todo en los pacientes médicos. (22)

Si bien el estudio ENDORSE fue realizado en salones generales de medicina, era de esperar que los pacientes críticos se comportaran de manera similar. El estudio CURVE fue realizado en 29 hospitales canadienses con una población de pacientes críticos y evidenció un 90% de pacientes médicos agudamente enfermos con indicación para tromboprofilaxis, de los cuales solamente el 16% recibió apropiada profilaxis de acuerdo al ACCP. (23)

Mayr y colaboradores realizaron un estudio prospectivo cuantificando el anti-FXa posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina en 89 pacientes de la UCI durante un período de 24 horas. Sus resultados demostraron una edad media de 58 años y un IMC promedio de 24,7. Estos datos son bastante semejantes desde el punto de vista demográfico, lo cual llama la atención al ser una cohorte poblacional de Austria, mientras que la nuestra es una población en su mayoría latina. (16)

Salazar y colaboradores estudiaron 34 pacientes adultos e internados en hospitales costarricenses, los cuales estaban anticoagulados con enoxaparina. Se realizó el estudio descriptivo de las características demográficas y clínicas y se midió la actividad del anti-FXa cuatro horas posteriores a la colocación de enoxaparina para anticoagulación. El promedio de edad fue de 62,3± 17,7 años de los cuales un 44.1% eran obesos. (20) Este último valor es más contrastante con nuestro estudio, en el cual solamente un 13,6% de los pacientes eran obesos

**Tabla 3: Relación de las características clínicas y demográficas basales de la población de acuerdo al valor del Anti-FXa.**

	Total (n=22)	Anti-FXa		P
		0,0- 0,39 (n=13)	0,40- 0-80 (n=8)	
		Subóptimo	Óptimo	
Edad, años	59,77	54,77	64,25	0,54
Género Masc (%)	45,5	46,2	50	0,99
Peso (kg)	67,73	69,62	66,88	0,63
Talla (m)	1,62	1,62	1,62	0,99
IMC	26,01	26,48	26,06	0,56
Creatinina (mg/dl)	0,76	0,69	0,84	0,45
AEC (ml/min)	115,91	131, 23	101	0,25
TPT (s)	14,42	15,17	13,51	0,29
INR	1,19	1,23	1,10	0,16
Ingreso motivo Qx	22,7	30,8	12	0,61
APACHE II	15,45	16	14,75	0,66
HTA (%)	40,9	30,8	50	0,66
DM2 (%)	31,8	30,8	37,5	0,99
APP TVP (%)	0	0	0	NA
APP TEP (%)	9,1	0	25	0,12
Neoplasia (%)	4,5	0	12,5	0,36
VMA (%)	54,5	61,5	50	0,99
Vasopresores (%)	13,6	23,1	0	0,27

Fuente: Expedientes de la UCI, Hospital San Juan de Dios.

Rommers y colaboradores realizaron una investigación con el objetivo de comparar la actividad del anti-FXa posterior a la administración de dalteparina para trombopprofilaxis, en siete pacientes con edema versus siete pacientes sin él, en la UCI. El grupo índice con edema, demostró un promedio de edad de 58 años, la relación mujer a hombres fue de 5/2 y el IMC 30,6 kg/m<sup>2</sup>. (5) Comparativamente, el promedio etario fue semejante, mientras que el IMC fue significativamente más alto que el nuestro, en probable relación a la presencia de edema y el aumento de peso corporal. En cuanto a la relación mujer a hombre, en nuestro estudio la cohorte fue más equitativa al ser 6/5, lo cual permite un análisis más homogéneo entre las variables para ambos géneros.

En cuanto a las comorbilidades, nuestros resultados fueron congruentes e presentó un 77% de ingresos médicos y un 23% quirúrgicos. El motivo de ingreso más frecuente fue el shock séptico y la bronconeumonía adquirida en la comunidad, registrándose en cuatro ocasiones cada uno. Estos resultados son concordantes con los evidenciados por Rommers y colaboradores, quienes evidenciaron que el 57% de los ingresos a UCI fueron debido a sepsis. (5)

Gouya y colaboradores reafirmaron el predominio de motivos de ingreso médicos en su estudio prospectivo controlado con 15 pacientes de la UCI, en donde los diagnósticos de ingreso de ocho pacientes fueron para resucitación cardiopulmonar (cinco por motivos cardíacos y dos por motivos pulmonares), cuatro por enfermedad

pulmonar, un paciente por septicemia y un paciente con neoplasia. (24) Diferente fue lo planteado por Mayr y colaboradores, quienes en su estudio prospectivo de 89 pacientes de la UCI, evidenciaron que los principales motivos de ingreso fueron 27 pacientes por politrauma, 17 por enfermedades pulmonares y 15 por enfermedades cardíacas, siendo los diagnósticos quirúrgicos los más frecuentes. (16)

**Tabla 4: Análisis multivariado de potenciales variables pronósticas para un valor de Anti-Xa en subterapéutico.**

Variable	Odds ratio	IC del 95%	p
Edad	0.95	0.88 – 1.03	0.19
IMC	1.09	0.85 – 1.34	0.49
AEC	0.99	0.97 – 1.02	0.83
APACHE II	1.13	0.90 – 1.41	0.29

Fuente: Expedientes de la UCI, Hospital San Juan de Dios.

El promedio del APACHE II a la hora de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 15.45, siendo el total de los pacientes estudiados menores a 25 puntos. No encontramos en la literatura ningún estudio que valorara esta misma escala pronóstico, sin embargo Lange y colaboradores establecieron que el APACHE II es un sistema de valoración cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos, fácil de usar y que puede sustentarse en datos disponibles en la mayor parte de las UCI. Para objetivar la significancia de un valor de 15,45 puntos, se puede utilizar el estudio de Lange y colaboradores. Ellos realizaron un estudio retrospectivo observacional, en el Servicio de Terapia Intensiva, con 1143 pacientes recolectados durante tres años. En cada uno de los pacientes se analizó el score de APACHE II que presentó al ingreso, la edad, sexo, diagnóstico, motivo de ingreso, días de internación, y si había recibido manejo quirúrgico o médico durante la internación. Los objetivos eran correlacionar el score APACHE II con la mortalidad al ingreso de los pacientes críticos y establecer el punto de corte del score APACHE II que se comporte como marcador independiente de mortalidad. (25)

Se realizaron subgrupos de acuerdo a la puntuación APACHE y se cuantificó el porcentaje de mortalidad para cada subgrupo: APACHE 0-4 un 5% de mortalidad, 5-9 un 9,09%, 10-14 un 14,93%, 15-19 36,71%, 20-24 un 56,94%, 25-29 un 74,53%, 30-34 un 88,15% y >34 un 82,97%. (25,26) La puntuación del APACHE II que predijo mortalidad según la curva de ROC

(Receiver Operating Characteristics) fue de 14. Concluyeron que en relación al análisis de riesgo, aquellos pacientes que presenten al ingreso un APACHE II >14 tendrán más probabilidades de evolucionar hacia el óbito, independientemente del manejo que hayan recibido (RR = 0,464; IC95%= 0,4228-0,5103). (25)

Estos resultados son coherentes con otros realizados. La conexión entre el score de APACHE II y la evolución de los pacientes internados en UCI, estudiado por Costa JI, Gomez do Amaral JL y colaboradores, evidenció que a menor valor de la escala, mayor es la supervivencia de los pacientes. (27) En el estudio de Rioseco ML y Riquelme RO donde se evaluaron a pacientes con neumonía neumocócica grave, el valor de la presencia de un valor  $\geq 16$ , se relacionó con una mayor mortalidad. (28) Lesage, Ramakers y colaboradores, realizaron un estudio acerca de los factores pronósticos en pacientes con infarto agudo de miocardio, la lectura de los resultados arrojó que los individuos con valores de APACHE II de  $29 \pm 11$ , presentaron una mayor mortalidad. (29)

Con base en estos estudios y con un APACHE II promedio de 15,45 a la hora de la cuantificación del anti-FXa, podemos fundamentar que la cohorte estudiada corresponde a una muestra representativa de pacientes médicos/ quirúrgicos en condición crítica y con más probabilidades de evolucionar hacia el fallecimiento, independientemente del manejo recibido. Dentro de las variables clínicas analizadas posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la creatinina promedio fue de 0,76mg/dl y un AEC de  $116 \pm 72,14$  ml/min. Al comparar este resultado con otros estudios, observamos resultados variables.

Gouya y colaboradores establecieron una creatinina promedio 0,76 mg/dl en su estudio con pacientes críticamente enfermos posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina SC. (24) Este estudio presentó una metodología semejante a nuestro estudio. Por otro lado, en el estudio en pacientes en salones de medicina y con anticoagulación plena de Salazar y colaboradores, el AEC promedio 62,47ml/min. (20) Este resultado fue semejante al de Rommers y colaboradores, quienes en su estudio en 15 pacientes de UCI con dalteparina para tromboprolifaxis, reportaron un AEC 71ml/min. Estos resultados son comparables con el nuestro al utilizar la mediana como comparación ya que fue de 95 ml/min. (5)

El único estudio revisado que reportó su media en cuanto a los tiempos de coagulación, fue el de Gouya y colaboradores quienes documentaron un tiempo de protrombina en 68%. (24) Este resultado evidencia una discreta prolongación de los tiempos de coagulación, la

cual no es del todo contrastante con nuestro reporte de un TPT en  $14,42 \pm 3,70$  segundos, el cual se encuentra en un rango limítrofe.

Cuando se analizan los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad del anti-FXa en trombopprofilaxis con enoxaparina, debemos tomar en cuenta varias condiciones. La utilización de HBPM para pacientes dentro del sistema de salud costarricense, se aprueba sólo en las condiciones en que se cumplan los requisitos para ello. No obstante, el monitoreo usual no se realiza rutinariamente ante la teoría de una adecuada anticoagulación con el uso de dosis ajustada por peso. (20) Sin embargo ciertas guías recomiendan una monitorización estricta en pacientes con ciertas características clínicas como la obesidad, función renal y embarazo. (30)

El seguimiento de esta anticoagulación es a través de la medición de la actividad del anticuerpo anti Factor Xa, el cual no se realiza debido a que no se ofrece por los laboratorios generales del sistema hospitalario de la seguridad social. Bajo esta premisa, el único estudio nacional realizado fue el de Salazar y colaboradores. En su cohorte de 34 pacientes adultos, anticoagulados con enoxaparina e internados en salones generales, reportaron que el 55,9% de los pacientes tuvo niveles anti-FXa dentro del rango terapéutico y un 35,3% valores profilácticos. (20)

En estos primeros resultados se evidencia la existencia de una proporción importante de pacientes que no tenían rangos terapéuticos de anticoagulación del antifactor X activado. (20) En cuanto a los resultados de Mayr y colaboradores, ellos demostraron que el 56,5%, 39,3% y 12,6% de los pacientes en el estudio se encontraban dentro de los niveles recomendados para trombopprofilaxis a las 4, 12 y 24 horas respectivamente. De manera que un 43,5% de la cohorte de 89 pacientes de la UCI con cuantificación del anti-FXa a las cuatro horas posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina, se encontraban en rango no óptimo. En nuestra cohorte se evidenció un rango óptimo de 36,36% y no óptimo de 63,64% (59,09% subóptimo, 4,55% anticoagulado) lo cual fue todavía más alarmante. (16)

Estos resultados se han evidenciado en otros estudios previamente. Rutherford y colaboradores evidenciaron niveles subterapéuticos de anti-FXa en pacientes críticamente enfermos por motivos traumáticos y quirúrgicos, posterior a la colocación de 40mg de enoxaparina por vía subcutánea para trombopprofilaxis. (31)

Complejas características fisiopatológicas de los pacientes en la UCI pueden predisponer al hallazgo de

que una dosis standard de enoxaparina, generalmente efectiva en pacientes médicos y quirúrgicos, sean inefectivas en alcanzar los niveles de anti-FXa recomendados.

La condición crítica de una paciente puede alterar la absorción, volumen de distribución y aclaramiento de los medicamentos utilizados en la UCI. (32) Asimismo, el aumento de la concentración total de agua en los pacientes críticos predispone a una prolongación de la absorción, una alteración del volumen de distribución y cambios en los compartimentos corporales. (33) Estas alteraciones pueden generar efectos medicamentosos aditivos u opuestos en cuanto a la exposición a la droga, su eliminación y su vida media. (32)

En contraste con las HNF, sólo una pequeña proporción de las HBPM se une a las proteínas de fase aguda y células endoteliales. Aún es duda si la biodisponibilidad de las HBPM disminuye durante una respuesta de fase aguda. Estas y otras combinaciones de características patofisiológicas complejas del paciente de UCI, podrían contribuir a la menor concentración del anti-FXa evidenciada en nuestro estudio. (16)

En este estudio prospectivo, logramos evidenciar la baja efectividad de las dosis standard de 40mg diarios SC de enoxaparina para alcanzar los niveles recomendados de anti-FXa en la UCI. Al incorporar el análisis multivariado comparativo entre rango óptimo y subóptimo en nuestro análisis, pudimos evidenciar que los estos niveles significativamente bajos no se asociaron a ninguna de las variables estudiadas.

Estos resultados son semejantes a los de Ramos y colaboradores. En su estudio de una cohorte de 60 pacientes con indicación de enoxaparina, fueron clasificados como anticoagulación, subóptima, óptima y sobreanticoagulado de acuerdo a la cuantificación de anti-FXa. Posteriormente realizaron un análisis univariado y multivariado para demostrar la relación entre los valores subóptimos de anticoagulación y las potenciales variables predictivas y un análisis de regresión lineal para analizar la relación entre la actividad del anti-FXa, la edad, el peso, el IMC, la dosis administrada y el AEC. Ninguna de estas variables se asoció a un mayor riesgo de niveles subterapéuticos de anti-FXa. (34)

En cuanto a ciertas variables específicas, diversos estudios han mostrado resultados contradictorios. En nuestro caso no logramos identificar ninguna variable correlacionada con valores subóptimos de anticoagulación profiláctica. Dörffler-Melly y colaboradores demostraron menores niveles de actividad del anti-FX en pacientes de la UCI con utilización de

vasopresores. De acuerdo a su explicación, el uso de vasopresores induce vasoconstricción de los vasos periféricos interrumpiendo la adecuada perfusión del tejido subcutáneo. (15) Contrario a esto, Gouya y colaboradores establecieron que los pacientes críticamente enfermos tienen los niveles plasmáticos de actividad del anti-FXa significativamente disminuidos comparado con los pacientes control, sin embargo el análisis de subgrupo de pacientes con y sin vasopresores no evidenció ninguna diferencia en el curso de la actividad del anti-FXa. (24)

Prilinger y colaboradores evidenciaron niveles menores de anti-Xa en los pacientes críticamente enfermos comparados con los pacientes internados en un salón de medicina general, sin embargo no encontraron una relación entre la dosis de norepinefrina y la actividad del anti-FX. (17)

Prilinger y colaboradores y Freedman mencionaron la disminución del gasto cardíaco, condiciones pre-existentes y la utilización de vasopresores con la respectiva disminución en el flujo sanguíneo, como las posibles razones para una disminución de la actividad del anti-Fx en los pacientes de la UCI. (17,35)

En cuanto a los resultados de Mayr y colaboradores en su estudio prospectivo de 89 pacientes de la UCI con enoxaparina profiláctica, los análisis de regresión logística demostraron una influencia independiente significativa a las 4 horas para el MODS Score (modified Goris multiple organ dysfunction score) y el peso corporal. No fue así para las otras variables en estudio (edad, género, talla, IMC, diagnóstico de admisión y riesgo de tromboembolismo). De su estudio concluyeron que la dosis standard de enoxaparina de 40mg SC cada día para tromboprofilaxis es inefectiva en lograr niveles adecuados de anti-FXa en los pacientes de UCI, principalmente en aquellos con altos puntajes para síndrome de disfunción multiorgánica y alto peso corporal. (16)

De acuerdo a Short y colaboradores, esto puede explicarse porque la concentración total de agua aumenta en los pacientes críticos, lo cual predispone a una prolongación de la absorción, una alteración del volumen de distribución y cambios en los compartimentos corporales. (33) Al comparar con nuestros resultados, no logramos evidenciar ninguna relación entre los valores del anti-FXa y el APACHE II Score o el IMC.

En cuanto al estudio multivariado, este no evidenció ninguna relación significativa entre variables predictivas potenciales catalogadas como significativas en otros estudios (edad, IMC, AEC y APACHE Score) y el riesgo de tener los niveles de anti-FXa en rango

subóptimo. (16,33) Estos resultados son semejantes a los planteados por Ramos y colaboradores, quienes tampoco encontraron una relación causal al realizar un análisis de regresión logística con las variables de edad > 65 años, IMC, AEC 40 ml/min y presencia de DM2. (34)

Nuestro estudio es innovador al realizar un análisis univariado y multivariado con múltiples variables no valoradas en otros estudios tales como la ventilación mecánica asistida, comorbilidades como DM2, HTA y neoplasias y variables clínicas como el AEC y pruebas de coagulación. Sin embargo, no logramos identificar una relación estadísticamente significativa entre el resultado y las variables analizadas.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, a pesar de ser el principal método para monitorizar la efectividad de la anticoagulación profiláctica con HBPM subcutánea, los niveles bajos de anti-FXa representan un marcador subrogado, que si bien ha demostrado su utilidad en múltiples estudios, siempre será menos fidedigno que la medición del evento clínico. Otra limitante es la característica del estudio retrospectivo y unicéntrico.

## Conclusiones

Aproximadamente 64% de los pacientes de la UCI recibiendo tromboprofilaxis con 40mg de enoxaparina cada día SC, tuvieron niveles de anti-FXa fuera del rango terapéutico de los cuales 60% (de la totalidad de pacientes) presentaban rango subóptimo. Se corroboró que las dosis europeas standard de enoxaparina para profilaxis son inefectivas en alcanzar los niveles recomendados de anti-FXa en pacientes de la UCI.

El manejo de pacientes que reciben anticoagulación con HBPM presenta una alta complejidad y se considera importante contar con la determinación del factor anti-FXa para el monitoreo de HBPM para cierto grupo de pacientes vulnerables. Con ello se desea lograr el efecto deseado con esta terapia, debido a que existe un alto porcentaje de pacientes con niveles fuera del rango adecuado para tromboprofilaxis.

No logramos evidenciar la presencia de variables clínicas y demográficas que orienten en la toma de decisiones en cuanto a readecuación de dosis o seguimiento de acuerdo al paciente. Se necesitan más estudios para determinar la relevancia clínica de nuestros resultados.

## Recomendaciones

- Con base en nuestra investigación, podemos recomendar la utilización de la determinación del

anti- FXa como un examen más prevalente en aquellos pacientes de la UCI que presentan mayor vulnerabilidad y riesgo para TEV.

- Es necesario completar más estudios en cuanto a esta temática y continuar el reclutamiento de pacientes con el fin de aumentar la población en estudio y eventualmente realizar un nuevo análisis univariado y multivariado para detectar una probable relación causal.
- Deben realizarse más estudios e hipótesis en cuanto a la probable explicación del alto porcentaje de pacientes con rangos subóptimos de anticoagulación profiláctica. Incluye el análisis de la biodisponibilidad del medicamento utilizado, el cumplimiento de los horarios establecidos, la dosis utilizada y otros.

## Bibliografía

1. Kniffin WD, Jr, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 1994;154:861–6.
2. Tapson VF. Prophylaxis strategies for patients with acute venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2001;7:S524–31.
3. Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33: 1565–71.
4. Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002; 30: 771–4.
5. Rommers M, Van Der Lely N., Egberts T, et al. Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Critical Care Vol 10 No 3.*
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. 3rd Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population based cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159:445–53.
7. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina / non-q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation* 1999;100:1602–8.
8. Sephton V, Farquharson RG, Topping J, et al. A longitudinal study of maternal dose-response to lowmolecularweight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:1307–11.
9. Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002;162:2605–9.
10. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992, 340:152-156.
11. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992, 305:913-920.
12. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or lowmolecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000, 83:14-19.
13. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999, 341:793-800.
14. Saliba W, Nitzan O, Rock W, et al. Non therapeutic anti- FXa levels are common among ward patients treated with enoxaparin. *Ann Hematol* 2011;90:1345–51.
15. Dörffler-Melly J, de Jonge E, de Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002;359:849–50.
16. Mayr A, Dünser M, Jochberger S, et al. Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. *Thromb Res* 2002;105:201–4.
17. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 2003;31:1405–9.
18. Yogaratnam D, Smith BS, Angood PB, et al. Antifactor Xa levels in four patients with burn injuries who received enoxaparin to prevent venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2004;24:1793–9.
19. Dinwoodey D, Ansell J. Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides; use in the elderly. *Cardiol Clin* 2008; 26: 145-155.
20. Salazar L, Ramos A, Arauz J, et al. La importancia de la determinación del Factor X activado para la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular: Experiencia en el Hospital San Juan de Dios, 2009-2011. *Rev. Costarr. Cardiol.* 2012 Enero-Diciembre, Volumen 14, N.º 1-2.
21. Nunez JM, Becher RD, Rebo GJ. Prospective Evaluation of Weight-Based Prophylactic Enoxaparin Dosing in Critically Ill Trauma Patients: Adequacy of

- AntiXa Levels Is Improved. *Am Surg.* 2015 Jun;81(6):605-9.
22. Cohen A, Tapson V, Bergmann JF. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*, Vol 371 February 2, 2008.
23. Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119: 145–55.
24. G. Gouya, S. Palkovits, S. Kapiotis, et al. Bioactivity of enoxaparin in critically ill patients with normal renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2012, 74:5- 807.
25. Lange J, Reyes M, Sosa L, et al. Utilidad del Score APACHE II en Terapia Intensiva. Universidad Nacional del Nordeste, República Argentina. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, 2006.
26. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;10:818-29.
27. Costa JI, Gomes do Amaral JL, Munechika M, et al. Severity and prognosis in intensive care: prospective application of the Apache II Index. *Rev Paul Med.* 1999; 117(5):205-14.
28. Riosco ML, Riquelme RO. Neumonía neumocócica bacterémica en 45 adultos inmunocompetentes hospitalizados. Cuadro clínico y factores pronósticos. *Rev Méd Chile.* 2004; 132: 588-594.
29. Lesage A, Ramakers M, Daubin C, et al. Complicated acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: Prognostic factors of clinical outcome in a series of 157 patients. *Crit Care Med* 2004;32(1): 100-105.
30. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta- analysis: low- molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-684.
31. Rutherford EJ, Schooler WG, Sredzienski E, et al. Optimal dose of enoxaparin in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma* 2005, 58:1167-1170.
32. Krishnan V, Murray P: Pharmacologic issues in the critically ill. *Clin Chest Med* 2003, 24:671-688.
33. Short TG, Gin T. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug monitoring in acute illness. In: Oh TE, editor. *Intensive care manual.* Oxford: Butterworth, 1997. pp. 653–61.
34. A. Ramos, L. Salazar. Non-therapeutic anti-Xa levels in medical patients receiving anticoagulant therapy with enoxaparin. *Thrombosis Research* 132 (2013) 433–436.
35. Freedman MD: A bioavailability study in the proposed patient population – with much more needed now. *Crit Care Med* 2003, 31:1588-1589.

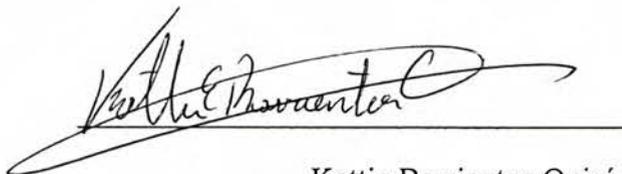
## Carta de Aprobación de la Filóloga

Vázquez de Coronado, 07 de diciembre 2015

A quien corresponda

Por este medio hago constar que he revisado el proyecto final de graduación con la propuesta de investigación denominada "*Actividad del antifactor X activado en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Juan de Dios quienes reciben profilaxis tromboembólica con dosis estándar de enoxaparina, de agosto a octubre 2015*", del estudiante Pablo Coste Murillo, carné universitario A51769.

En correspondencia, doy mi aprobación para que el señor Coste Murillo defienda su proyecto.



Kattia Barrientos Quirós

Carné 160 Asociación Costarricense de Filólogos

Céd.: 1-13330834