



CARTA CIENTÍFICA

Experiencia del ajuste de dosificación de enoxaparina profiláctica dirigida con niveles de factor anti-Xa en pacientes críticos con neumonía COVID-19: estudio observacional

Clinical experience in prophylactic enoxaparin dosage adjustment guided by anti-Xa factor levels in critical care patients with COVID-19 pneumonia: Observational study

Sr. Editor,

El riesgo de eventos tromboticos está incrementado en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 (COVID-19)^{1,2}. Guías clínicas y sociedades científicas difieren en las recomendaciones para la prevención de estos eventos; la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) propuso ajustar la dosificación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) mediante la obtención de niveles de factor anti-Xa^{3,4}. Si bien justificaron esta recomendación por el alto riesgo de eventos tromboticos/hemorrágicos y la incidencia de infra/sobredosificación (23 y 46%), el nivel de evidencia fue C-III (apoyo ligero a la recomendación de su uso basada en opinión de expertos o estudios descriptivos). La utilidad de esta estrategia para la reducción de estas complicaciones, así como en la determinación de los niveles adecuados es controvertida^{3,5-7}. Los objetivos de nuestro estudio fueron evaluar el ajuste de enoxaparina profiláctica por factor anti-Xa, los niveles obtenidos y la presencia de posibles factores de riesgo relacionados con la sobredosificación en pacientes ingresados con neumonía COVID-19 en una UCI.

Iniciamos un estudio observacional y retrospectivo en una UCI de un hospital de tercer nivel durante el período de julio del 2020 a febrero del 2021. Se evaluó a pacientes críticos con neumonía COVID-19 consecutivos, en los que se dirigió la dosis de enoxaparina profiláctica por niveles de factor anti-Xa. Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con neumonía COVID-19 (presencia de infiltrados radiológicos y test PCR positivo para SARS-CoV-2 en muestras respiratorias); 2) necesidad de soporte respiratorio (oxigenoterapia de alto flujo, soporte no invasivo o ventilación mecánica invasiva), y 3) ajuste de dosificación de enoxaparina profiláctica dirigido por factor anti-Xa. Se excluyeron los casos que inicialmente tenían indicación terapéutica. En



pacientes que modificaron su régimen de profiláctico a terapéutico durante el ingreso se incluyeron las dosis y niveles, así como complicaciones tromboticas/hemorrágicas durante el período de profilaxis.

El protocolo de nuestro centro para las dosis iniciales de enoxaparina consistía en: 1) dosis estándar 40 mg/24 h; 2) dosis de 60 mg/24 h en pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 30 o elevación de reactantes de fase aguda (D-dímero > 1.500 ng/ml y proteína C reactiva > 150 mg/l), y 3) dosis de 80 mg/24 h si se presentaban ambos factores de riesgo (IMC + reactantes elevados). En caso de insuficiencia renal se redujo la dosificación en función del aclaramiento de creatinina. Posteriormente se ajustó la dosis según niveles de anti-Xa; dado el elevado riesgo de trombosis publicado se acordaron multidisciplinariamente rangos objetivo a 0,30-0,59 UI/ml, similares a otros estudios publicados^{1,6,7}. La medición se realizaba en estado de equilibrio de tratamiento de enoxaparina (48-72 h sin cambios en la dosificación) y en fase pico, tras 3-5 h de la administración. Se repitieron periódicamente cada 2-3 días según situación clínica y respuesta al tratamiento.

Se recogieron variables demográficas, relacionadas con comorbilidad, gravedad al ingreso en UCI, estudios analíticos, tratamiento y necesidad de soporte. También se recogieron los eventos resultado «eventos tromboticos» durante la estancia en la UCI (trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar agudo diagnosticados por estudios de imagen y solicitados a criterio del facultativo) y «hemorrágicos» (grave: localización crítica, reducción de Hb 2 g/dl o transfusión de 2 concentrados de hematies) y mortalidad durante la estancia en la UCI. Para el análisis estadístico, las variables categóricas se describieron con valor absoluto y proporción comparándose mediante test de la chi cuadrado o test de Fisher. Las variables continuas se representaron con su mediana y percentiles 25-75 comparándose mediante prueba t de Student o U de Mann-Whitney cuando las variables no cumplían la normalidad. Se analizaron los factores relacionados con las variables dependientes «niveles de factor anti-Xa \geq 0,60 UI/ml» (valores superiores al rango objetivo) y «eventos tromboticos», mediante estudios de regresión logística multivariable. Se exploraron las variables con $p < 0,2$ o con mayor interés clínico. El punto de corte de las variables continuas se ajustó por el método de Youden.

Se incluyó a 160 pacientes críticos con neumonía COVID-19 en profilaxis con enoxaparina ingresados en la UCI, realizándose un total de 589 determinaciones de factor anti-Xa. Los pacientes presentaban una mediana de edad de 63 años, siendo la comorbilidad más frecuente la obesidad

(67%, N 107/160) y mostrando un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min al ingreso del 6% (10/160). La mediana de dímero D al ingreso fue del 1242 ng/ml (p25-75, 704-3765), requiriendo ventilación mecánica invasiva en el 58% (94/160). La mortalidad durante la estancia en la UCI fue del 28% (45/160), con una incidencia de eventos tromboticos diagnosticados del 9% (15/160) y sangrado grave del 4% (7/160) (tabla 1).

La tabla 2 refleja las dosis de enoxaparina recibida y los valores de factor anti-Xa obtenidos en su primera determinación y durante la estancia en UCI. Cuando se realizó la primera determinación, la mediana de dosis de enoxaparina administrada fue de 60 mg/24 h (p25-75, 40-60). En relación con estas dosis, la primera determinación de niveles de factor anti-Xa presentaba una mediana de 0,28 UI/ml (0,34-0,50): el 53% (85/160) se encontraba en rango objetivo 0,30-0,59 UI/ml.

Durante el resto de la estancia, se ajustó la dosis de enoxaparina profiláctica según niveles de factor anti-Xa con objetivo (0,30-0,59 UI/ml). La media de niveles de factor anti-Xa fue de 0,48 UI/ml (0,39-0,59): el 62% (100/160) se encontraban en rango objetivo (0,30-0,59 UI/ml) y el 25% (24/160) en rango $\geq 0,60$ UI/ml. Las dosis de enoxaparina > 60 mg/24 h (OR 4,57; IC del 95%, 3,17-6,60; $p < 0,001$) y los niveles de proteína C reactiva < 175 mg/dl (OR 2,30; IC 1,28-4,11; $p = 0,002$) se asociaron de forma independiente a un incremento del riesgo de obtener valores de factor anti-Xa $\geq 0,60$ UI/ml (superiores al objetivo) en el análisis multivariante (anexo tabla suplementaria 1). La mediana de dosis de enoxaparina ajustada durante la estancia fue de 60 (53-73) mg/24 h, significativamente superior en pacientes con IMC > 30 de 60 (55-80) vs. 60 (40-70) mg/24 h ($p = 0,01$). No se objetivaron variables relacionadas de forma independiente con el desarrollo de eventos tromboticos (anexo tabla suplementaria 2).

En la actualidad continúan publicándose nuevos estudios relacionados con la prevención de la trombosis en los pacientes COVID-19 (p, ej., INSPIRATION, REMAP-CUP, ATTACC, ACTIV-4a, etc.), pero aún no han sido aclarados aspectos clave como la dosis adecuada de HBPM y la posible optimización mediante niveles de factor anti-Xa^{2,3}. En esta experiencia observamos que si bien al dirigir la dosis de enoxaparina profiláctica el 62% de los pacientes se encontraba con media de niveles de anti-Xa en rango objetivo, el 25% presentaba rangos superiores ($\geq 0,60$ UI/ml). Mayores dosis de heparina (enoxaparina > 60 mg/24 h) y menores niveles de proteína C reactiva (< 175 mg/dl) se asociaban de forma independiente a un mayor riesgo de sobredosificación. Bösch et al. han objetivado cómo valores elevados de proteína C reactiva puede influir en una resistencia a la actividad de la HBPM, lo que pudiera explicar que pacientes con valores más bajos en nuestro estudio estuvieran más expuestos a una sobredosificación⁸. A pesar de que niveles superiores al rango objetivo pueden suponer potencialmente un mayor riesgo de complicaciones, únicamente el 6% tenía niveles $\geq 0,70$ UI/ml y la incidencia de hemorragias graves fue del 4%, no superior a la descrita en la literatura 2-6%^{6,7,9}.

En este estudio la dosis enoxaparina administrada durante la estancia fue de 60 mg/24 h (p25-57, 50-

Tabla 1 Características clínicas de pacientes

<i>n</i>	160
Demográficos	
<i>Edad (años), mediana (p 25-75)</i>	63 (54-69)
<i>Género, varón. n (%)</i>	107 (66,9)
Antecedentes	
<i>Sin comorbilidades, n (%)</i>	41 (25,6)
<i>Obesidad (IMC ≥ 30), n (%)</i>	108 (67,5)
<i>Peso</i>	82,5 (76,5-100)
<i>Hipertensión, n (%)</i>	92 (57,5)
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	43 (26,9)
<i>Fumador, n (%)</i>	4 (2,5)
<i>Insuficiencia cardíaca crónica, n (%)</i>	14 (8,8)
<i>Insuficiencia respiratoria crónica, n (%)</i>	29 (18,1)
<i>Insuficiencia renal crónica, n (%)</i>	7 (4,4)
<i>Enfermedad tromboembólica previa, n (%)</i>	4 (2,5)
<i>Antecedentes oncológicos, n (%)</i>	14 (8,8)
<i>Trasplante de órgano sólido, n (%)</i>	1 (0,6)
Gravedad al ingreso	
<i>Escala APACHE II, mediana (p25-75)</i>	9,5 (7-13)
<i>Escala SOFA, mediana (p25-75)</i>	4 (3-4)
Estudios de laboratorio	
<i>Plaquetas $\times 103/\mu\text{l}$, mediana (p25-75)</i>	285 (224-350)
<i>Aclaramiento de creatinina ml/min, mediana (p25-75)</i>	103 (70-125)
<i>Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, mediana (p25-75)</i>	10 (6,3)
<i>Dímero D ng/ml, mediana (p25-75)</i>	1242 (704-3765)
<i>Proteína C reactiva mg/l, mediana (p25-75)</i>	58 (24-127)
Tratamiento	
<i>Oxigenoterapia alto flujo, n (%)</i>	138 (86,3)
<i>Ventilación mecánica invasiva, n (%)</i>	94 (58,8)
<i>Prono, n (%)</i>	77 (48,1)
<i>Vasoactivos, n (%)</i>	74 (46,3)
<i>Técnicas de sustitución renal, n (%)</i>	18 (11,3)
<i>ECMO, n (%)</i>	6 (3,8)
<i>Bolos de corticoides, n (%)</i>	109 (68,1)
Resultados	
<i>Eventos hemorrágicos, n (%)</i>	17 (10,6)
<i>Hemorragia grave, n (%)</i>	7 (4,4)
<i>Eventos tromboticos, n (%)</i>	15 (9,4)
<i>Tromboembolia pulmonar, n (%)</i>	12 (7,5)
<i>Mortalidad durante la estancia UCI, n (%)</i>	45 (28,1)

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; COVID-19: coronavirus 2019; ECMO: extra corporeal membrane oxygenation; IMC: índice de masa corporal; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

73 mg). Estas dosis son similares a la de otros estudios (mediana 60, 50-80 mg/24 h) que utilizaron monitorización con similares niveles objetivo (0,4-0,5 UI/ml)⁶. Mohamed et al. encuentran una elevada incidencia de sobredosificación (48%) cuando se administran

Tabla 2 Dosis de enoxaparina profiláctica y niveles de factor anti-Xa en pacientes críticos con neumonía COVID-19

	Cohorte global	Aclaramiento de creatinina		p	IMC		
		< 30 ml/min	≥ 30 ml/min		< 30	≥ 30	p
N	160 (100)	10 (6,2)	150 (93,7)		52 (32,5)	108 (67,5)	
Primera determinación al ingreso en la UCI							
<i>Dosis de enoxaparina (mg/24 h), mediana (p25-75)</i>	60 (40-60)	40 (20-40)	60 (40-60)	< 0,001	60 (40-60)	60 (40-60)	0,14
<i>Pacientes con dosis de enoxaparina superiores a 40 mg/24 h, n (%)</i>	155 (96,6)	5 (50)	150 (100)	< 0,001	50 (96,2)	105 (97,2)	0,71
<i>Primera determinación de niveles de anti-Xa, mediana (p25-75)</i>	0,38 (0,24-0,50)	0,18 (0,12-0,26)	0,4 (0,26-0,50)	< 0,001	0,40 (0,27-0,51)	0,34 (0,23-0,49)	0,20
<i>Primera determinación de niveles de anti-Xa (UI/ml), n (%)</i>				0,01			0,47
Anti-Xa < 0,10	2 (1,3)	0 (0)	2 (1,3)	1	0 (0)	2 (1,9)	
Anti-Xa 0,10-0,29	53 (33,1)	8 (80)	45 (30)	0,02	14 (26,9)	39 (36,1)	
Anti-Xa 0,30-0,59	86 (53,8)	2 (20)	84 (56)	0,04	31 (59,6)	55 (50,9)	
Anti-Xa 0,60-0,69	11 (6,9)	0 (0)	11 (7,3)	1	4 (7,7)	7 (6,5)	
Anti-Xa ≥ 0,70	8 (5,0)	0 (0)	8 (5,3)	1	3 (5,8)	5 (4,6)	
N	160 (100)	22 (13,7)	138 (86,2)		52 (32,5)	108 (67,5)	
Durante la estancia en la UCI							
<i>Media de dosis de enoxaparina (mg/24 h), mediana (p25-75)</i>	60 (53-73)	60 (40-66)	60 (53-73)	0,10	60 (40-70)	60 (55-80)	0,01
<i>Media de niveles de anti-Xa, mediana (p25-75)</i>	0,48 (0,39-0,59)	0,48 (0,35-0,57)	0,48 (0,39-0,60)	0,80	0,47 (0,39-0,57)	0,49 (0,39-0,6)	0,90
<i>Media de niveles de anti-Xa (UI/ml), n (%)</i>				0,48			0,93
Anti-Xa < 0,10	2 (1,3)	1 (4,5)	1 (0,7)		1 (1,9)	1 (0,9)	
Anti-Xa 0,10-0,29	18 (11,3)	3 (13,6)	15 (10,9)		6 (11,5)	12 (11,1)	
Anti-Xa 0,30-0,59	100 (62,5)	13 (59,1)	87 (63)		33 (63,5)	67 (62)	
Anti-Xa 0,60-0,69	29 (18,1)	3 (13,6)	26 (18,8)		7 (13,5)	22 (20,4)	
Anti-Xa ≥ 0,70	11 (6,9)	2 (9,1)	9 (6,5)		5 (9,6)	6 (5,6)	
<i>Número de determinaciones de niveles de anti-Xa/paciente, mediana (p25-75)</i>	3 (2-5)	4 (3-9)	3 (2-5)	0,02	3 (1,5-4)	2 (3-5,5)	0,31

COVID-19: coronavirus 2019; IMC: índice de masa corporal.

Los valores en negrita indican que el resultado es estadísticamente significativo; se consideran como tal aquellos valores de p < 0,05.

dosis intermedias (0,5 mg/kg/12h), una de las estrategias recomendadas en la literatura, y se monitorizan niveles de anti-Xa^{3,7}. El riesgo de sobredosificación podría haber sido mayor de haber utilizado este régimen y no haber realizado monitorización, dada la alta incidencia de obesidad (67%) y niveles elevados de reactantes de fase aguda en nuestra cohorte^{2,3,7}.

Finalmente, el objetivo de dirigir la dosificación de enoxaparina según factor anti-Xa es reducir el riesgo de eventos trombóticos. Destaca que en nuestro estudio se objetivó una incidencia del 9%, límite inferior de lo publicado en la literatura (9-26%), pero este análisis queda limitado, pues no se realizó una búsqueda sistemática de los mismos pudiendo infra diagnosticarse algunos eventos^{2,3}.

Somos conscientes de las limitaciones del estudio pues se trata de un estudio observacional, retrospectivo, con búsqueda no sistemática de eventos trombóticos y de tamaño muestral limitado. Además, el rango objetivo planteado, si bien es similar a otros estudios, es controvertido con importante variabilidad en las publicaciones (p. ej., pacientes quirúrgicos 0,1-0,3 vs. otros estudios COVID-19 0,3-0,7 UI ml)⁵⁻¹⁰. A pesar de ello, creemos que esta experiencia clínica puede ser útil en el planteamiento de futuros estudios.

En conclusión, en este estudio de pacientes críticos con neumonía COVID-19 los niveles de factor anti-Xa obtenidos durante la estancia en UCI permitieron ajustar las dosis de enoxaparina profiláctica, si bien existe un riesgo elevado de sobredosificación incrementado en pacientes con mayores dosis de enoxaparina y niveles más bajos de proteína C reactiva.

Ética de la publicación científica

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía (Código O10408), el cual eximia de la necesidad de consentimiento escrito dada la naturaleza observacional y retrospectiva del mismo.

Financiación

Este estudio no ha obtenido financiación para su realización.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Agradecimientos

Los autores agradecen al Prof. Manuel Rodríguez Peralvarez y al Dr. Rafael León López el apoyo en el análisis estadístico de los datos.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2023.04.012](https://doi.org/10.1016/j.medin.2023.04.012).

Bibliografía

1. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173:268–77.
2. Vincent JL, Levi M, Hunt BJ. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir Med.* 2022;10:214–20.
3. Flacyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID-19: Implications for clinical practice and future investigations. *Critical Care.* 2020;24:559–72.
4. Vidal-Cortés P, Díaz Santos E, Aguilar Alonso E, Amezaga Menéndez R, Ballesteros MA, Bodí MA, et al. Recomendaciones para el manejo de los pacientes críticos COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2022;46:81–9.
5. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018;2:3257–91.
6. Kofteridis DP, Ioannou P, Kondili E, Chamilos G, Filippatos TD. Personalized prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with Covid-19 —The role of anti-Xa monitoring. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1188–9.
7. Mohamed A, Shemanski SM, O Saad M, Ploetz J, Haines MM, Schlachter AB, et al. Anti-Xa directed thromboprophylaxis in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:1–9.
8. Bösch J, Rugg C, Schäfer V, Lichtenberger P, Staier N, Treichl B, et al. Low-molecular-weight heparin resistance and its viscoelastic assessment in critically ill COVID-19 patients. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48:850–7.
9. Trunfio M, Salvador E, Cabodi D, Marinero L, Alcantari C, Gaviraghi A, et al., e-COVID Study group. Anti-Xa monitoring improves low-molecular-weight heparin effectiveness in patients with SARS-CoV-2 infection. *Thromb Res.* 2020;196:432–4.
10. Cook D, Crowther M, Meade M. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005;33:1565–71.

María del Carmen Bermúdez-Ruiz^a, Irene Vilar Sánchez^a, Clara Aparicio Pérez^b, Rosario Carmona Flores^a, Jorge Rodríguez-Gómez^{a,c,*} y Carmen de la Fuente-Martos^{a,c}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

^c Instituto de Investigación Maimones de Investigación Biomédica de Córdoba. (IMIBIC), Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

jorge.rodriguez.gomez.sspa@juntadeandalucia.es
(J. Rodríguez-Gómez).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2023.04.012>

0210-5691 / © 2023 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC

BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).