



REVISIÓN

Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales

N. Manresa Ramón¹, M^a D. Nájera Pérez¹, M^a Ángeles Page del Pozo²,
I. Sánchez Martínez¹, M^a del M. Sánchez Catalicio¹ y V. Roldán Schilling³

¹ Farmacia. ² Medicina Interna. ³ Oncohematología. Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

Resumen

Las HBPMs (heparina de bajo peso molecular) tienen numerosas ventajas sobre la heparina no fraccionada (HNF) como seguridad, eficacia, biodisponibilidad, menor monitorización y una respuesta anticoagulante persistente. Pero, existe cierta preocupación en su manejo para determinados pacientes que requieren un control especial como en insuficiencia renal, mayores de 75 años, obesidad y embarazo. El objetivo de este estudio fue la realización de un protocolo consensuado entre los Servicios de Farmacia, Hematología y Medicina Interna, para el seguimiento y monitorización de HBPM en pacientes que requieren un especial control. Para ello, llevamos a cabo una revisión bibliográfica de las distintas heparinas en las situaciones comentadas. Basándonos en la evidencia disponible y en el consenso entre los miembros del grupo de trabajo, elaboramos el protocolo, recomendando unas dosis para profilaxis, tratamiento y monitorización, mediante la determinación del factor anti-Xa. Además, recogemos unas orientaciones sobre los valores terapéuticos del anti-Xa y unas pautas posológicas para la obtención de un anti-Xa en rango. La heparina seleccionada fue la enoxaparina, por su evidencia y disponibilidad en nuestro centro.

PALABRAS CLAVE

Heparinas; Heparinas de bajo peso molecular; Insuficiencia renal; Embarazo; Obesidad; Ancianos; Enoxaparina; Bemiparina; Dalteparina; Tinzaparina; Fraxiparina

Set up of a protocol for heparin use in special patients

Abstract

Low-molecular weight (LMW) heparins bring a series of advantages as compared to non-fractionated heparin (NFH), such as safety, efficacy, bioavailability, fewer monitoring, and persistent anti-coagulant response. There exist, however, a concern about their use in particular patients that may require a special control, such as those with renal failure, age over 75 years, obesity, and pregnancy. The aim of this study was the set up between the department of Pharmacy, Hematology, and Internal Medicine of a consensus protocol for the follow-up and monitoring of LMWH in patients requiring a special control. For this purpose, we carried out a bibliographical review of the different heparins used under the above mentioned conditions. Based on the evidence available and the consensus among the members of the working group, we established a protocol that contained recommendations on prophylaxis, management and monitoring by means of the determination of anti-Xa factor. Besides, we included some clues on the therapeutic figures of anti-Xa and administration schedules for obtaining anti-Xa values within the range. Enoxaparin was the selected heparin given the evidence and its availability at our center.

KEYWORDS

Heparins; Low molecular weight heparins; Renal failure; Pregnancy; Obesity; Elderly; Enoxaparin; Bemiparin; Dalteparin; Tinzaparin; Fraxiparin

Farm Hosp. 2014;38(2):135-144

Farm Hosp. 2014;38(2):135-144

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noemi-mr@hotmail.com (Noemí Manresa Ramón).

Introducción y objetivos

La dosificación de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF) no precisa de ajuste posológico en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, existen ciertas poblaciones susceptibles de desarrollar efectos adversos cuando son tratados con estos tipos de fármacos en las que dicho ajuste sí parece necesario: pacientes con insuficiencia renal (IR), personas de edad avanzada, obesos y embarazadas.

Las heparinas son consideradas medicamentos de alto riesgo por el Instituto Seguro para el Uso del Medicamento (ISMP). Los «medicamentos de alto riesgo» son aquellos que cuando no se utilizan correctamente presentan una gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. Por ello, es conveniente establecer procedimientos explícitos para mejorar la seguridad de su utilización. Así, estandarizar la dosificación y seguimiento de los tratamientos mediante protocolos que consideren el peso del paciente y la función renal, serían entre otras, medidas apropiadas para asegurar un uso correcto de las heparinas. Por tanto, es importante que todos los hospitales establezcan un protocolo de tratamiento que contemple cómo han de utilizarse estos fármacos y que sea aplicable a cualquier tipo de paciente¹.

Este artículo plantea una revisión de la utilización de la HBPM y HNF en los pacientes con características especiales y la de elaborar un protocolo consensuado de tratamiento por los Servicios de Hematología, Medicina Interna y de Farmacia, que incluya tanto las pautas de dosificación y como la monitorización que ha de realizarse para asegurar la seguridad y efectividad del fármaco en estas subpoblaciones.

Métodos

Se ha revisado la evidencia disponible mediante una consulta a la base de datos Micromedex®, y Pubmed®. Se han seleccionado en primer lugar los metaanálisis y, ensayos clínicos, seguidos de estudios de series de casos, de los últimos 10 años (2003-2013) y se han revisado las recomendaciones actualizadas de la AEMPS para el tratamiento con estos fármacos. Las palabras claves para realizar la búsqueda han sido: enoxaparina, dalteparina, fraxiparina, tinzaparina, bemiparina, heparina, IR, embarazo, obesidad, mayores 75 años.

Se creó un grupo de trabajo formado por un miembro de cada servicio implicado (Servicio de Farmacia, Servicio de Hematología y Servicio de Hematología) que revisó los artículos de mayor evidencia para seleccionar las recomendaciones a incluir en el protocolo: IR (Lim³, Douketis⁵, Thorevska²⁷), pacientes mayores de 75 años (Mahe⁸, Tincani⁹), obesos (Kucher³⁷, Scholten³⁹, RIETE⁴⁴). A la hora de establecer el protocolo definitivo también influyeron factores como el coste, la disponibilidad del fármaco en

el mercado y la familiaridad de empleo. Una vez elaborado, el protocolo se presentó a la Comisión de Farmacia y Terapéutica y a la Comisión de Trombosis y Anticoagulación, para su aprobación final.

Resultados y discusión

Uso de heparinas en pacientes con IR

La principal vía de eliminación de HBPM es la renal. Así, enoxaparina en pacientes con IR tiene una vida media de eliminación de aproximadamente de 5,12 horas comparada con las 2,94 horas en pacientes con buena funcionalidad renal. Por ello, los pacientes con IR grave tratados con HBPM necesitan una estricta vigilancia de los posibles efectos adversos².

Para el ajuste posológico de la HBPM, es necesario calcular el aclaramiento de creatinina (CICr) de acuerdo con las fichas técnicas de los medicamentos. El valor del CICr < 30 ml/min se ha usado como el umbral por debajo del cuál se hace necesario una reducción de la dosis de HBPM. Por el contrario, la heparina no fraccionada (HNF) no requiere ajuste posológico en pacientes con IR³.

Sin embargo, muchos de los ensayos clínicos han excluido a los pacientes con CICr < 30 ml/min²⁻⁵ y por este, motivo, hay datos limitados sobre cuál es la dosis a utilizar de HBPM en estos pacientes.

Dosis profilácticas de heparinas en paciente con IR

El riesgo de hemorragia asociado a la utilización de dosis profilácticas de HBPM en IR grave (CICr < 30 ml/min) parece ser bajo. Sin embargo, es importante señalar que dicha hipótesis no ha sido probada en grandes estudios aleatorizados⁵.

En el caso de pacientes con una función renal moderada o alta, los estudios farmacodinámicos no muestran una sólida evidencia de que la HBPM se acumule⁴⁻¹⁰, por lo que en pacientes con CICr 30-90 ml/min no es necesario un ajuste de la dosis de HBPM cuando se utiliza para profilaxis.

Por el contrario, en el caso de pacientes con CICr < 30 ml/min tratados con enoxaparina a dosis profilácticas, se ha observado que el factor anti-Xa, se incrementó un 65%⁴. En cuanto a la asociación de este incremento con el riesgo de hemorragias, un estudio que evaluó el efecto de dosis profilácticas de dalteparina en pacientes con CICr < 30 ml/min, mostró unas tasas de hemorragias mayores de 7,2% y menores de 17,4%⁵ (en pacientes sin IR son aproximadamente 2,2%)⁶. Si bien estas tasas de hemorragias parecen elevadas, es preciso señalar que no se observó una relación entre los eventos de sangrado y el valor del factor anti-Xa: ninguno de los pacientes presentaba un nivel del factor anti-Xa mayor de 0,4 IU/ml, y no había pruebas de que dalteparina se hubiera acumu-

lado⁵. Ningún otro estudio con dalteparina⁹⁻¹¹ o tinzaparina⁸ mostraron evidencia de acumulación; sin embargo, enoxaparina si hay hallazgos de acumulación¹².

Por todo lo expuesto anteriormente, la AEMPS aconseja disminuir la dosis de enoxaparina a 20 mg/24 h en pacientes con $\text{ClCr} < 30$ ml/min y para el resto de HBPM, aconseja una monitorización clínica cuidadosa y no proporciona ninguna recomendación de ajuste posológico.

En cuanto a la monitorización del efecto de la HBPM, la administración de cualquier HBPM por períodos superiores a los 10 días y en pacientes con un $\text{ClCr} < 30$ ml/min, puede requerir la monitorización del factor anti-Xa para descartar riesgos de hemorragias, aunque la evidencia que avala dicha recomendación resulta limitada¹³.

En la práctica clínica, no se utilizan dosis profilácticas de HNF en IR por lo que es importante una adecuada dosificación con HBPM.

En la tabla 1 se resumen las características más importantes de los artículos mencionados.

Terapia anticoagulante con heparinas en pacientes con IR

La mayoría de los estudios revisados demuestran que los pacientes con IR tienen prolongada la vida media de HBPM, hecho que provoca una elevación de los niveles del factor anti-Xa y un mayor riesgo de sangrado. Sin embargo, hay disponible otros estudios que muestran el efecto contrario, es decir, concentraciones subterapéuticas del factor anti-Xa. Por tanto, en cualquier caso, es conveniente la monitorización del factor anti-Xa en estos pacientes. En la tabla 2 se resumen los artículos más representativos:

La farmacodinamia de la enoxaparina se ve afectada por la situación renal, y la determinación del ClCr es un aspecto esencial para una correcta dosificación^{14,15}.

Lachish y cols.¹⁶ demostraron que la reducción de la dosis de enoxaparina a 1 mg/kg/24 h se asocia con unos picos del factor anti-Xa que se encuentran dentro del rango terapéutico (0,5-1,0 UI/ml) en una gran proporción de pacientes (74%). Por el contrario, en el estudio de Yildirim y cols.¹⁷ más de la mitad de los pacientes presentaron un valor del factor anti-Xa fuera del rango óptimo (48,4% subterapéutico y 10,1% supratrapéutico) cuando se utilizó una dosis de enoxaparina de 1 mg/kg/12 h.

En el meta-análisis de Lim³, el registro RIETE¹⁸ y en el GRACE¹⁹ se obtuvieron los siguientes porcentajes de sangrados mayores en pacientes con $\text{ClCr} < 30$ ml/min respecto al grupo control, 5,0% frente a 2,4% ($p = 0,013$), 7,3% frente a 2,1% ($p < 0,001$), y 8,1% frente a 2,3% ($p < 0,0001$), respectivamente. Además, en IR moderada se registraron una tasa de hemorragias de aproximadamente un 20% debido a la utilización de enoxaparina sin realizar ningún ajuste terapéutico^{20,21}.

Respecto a la dosificación de otras HBPM en pacientes con IR, en el estudio de Shprecher y cols.²², dalteparina no presentó diferencias significativas en el pico del factor anti-Xa, en 11 pacientes con un $\text{ClCr} < 40$ ml/min y 11 sujetos control con un $\text{ClCr} > 80$ ml/min. La comparación de dalteparina (39 unidades/kg) con enoxaparina (0,7 mg/kg) en pacientes con enfermedad renal terminal no encontraron pruebas del fármaco acumulado después de 1 a 4 semanas de tratamiento. La actividad del factor anti-Xa con dalteparina disminuyó más rápidamente que con enoxaparina, lo que sugiere una mayor dependencia de la enoxaparina sobre la función renal²³. Scotté y cols.²⁴ recomiendan en pacientes con IR y cáncer, monitorizar el factor anti-Xa en caso de utilizar enoxaparina o dalteparina.

Respecto a la utilización de tinzaparina en pacientes con $\text{ClCr} < 30$ ml/min, su aclaramiento disminuyó aproximadamente un 24%²⁵. En contraste, otros estudios con tinzaparina no demostraron una correlación entre activi-

Tabla 1. Estudios en la profilaxis de pacientes con insuficiencia renal

Estudios	n/N	HBPM	Dosis	Anti-Xa	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl < 30 ml/min
Sanderink ⁴	36/48	Enoxaparina	40 mg/24 h 4 dosis	IR frente a voluntarios sanos	20% mayor n = 12	21% mayor n = 12	65% mayor n = 12
Douketis ⁵	156	Dalteparina	5000 UI/24 h, 30 días	Anti-Xa > 0,4 IU/ml			0 n = 120
Estudios	n/N	HBPM	Dosis	Clínica	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl < 30 ml/min
Douketis ⁵	156	Dalteparina	5000 UI/24 h 30 días	TVP Hemorragia			5,1 (2,5-10,2) n = 156 7,2 (4,0-12,8) n = 156

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); TVP: trombosis venosa profunda; IR: insuficiencia renal; n/N: número de insuficiencia renal/número de población estudiada; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Tabla 2. Estudios en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Anti-Xa	CrCl >80	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl <30
Becker ¹⁴	445	Enoxaparina	Inicial 30 mg iv bolo, 1 o 1,25 mg/kg/12 h	Máximo	1,25 ± 0,37 (n = 273)	1,41 ± 0,44 (n = 149)		1,58 ± 0,58 (n = 11)
				Mínimo	0,58 ± 0,35	0,71 ± 0,42		0,83 ± 49
Yildirim ¹⁷		Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	Media (mínimo-máximo)		0,35 (0,04-0,77) n = 12	0,37 (0,14-0,85) n = 17	0,47 (0,03-1,10) n = 14
Barret ²⁵	131/187	Tinzaparina	175 UI/kg/24 h	Aclaramiento de tinzaparina				24% disminuye
Bazinet ¹⁵	233	Enoxaparina	1,5 mg/kg/24 h	Media	1,10 (n = 38)		1,21 (n = 27)	1,18 (n = 14)
			1 mg/kg/12 h		1,06 (n = 68)		1,25 (n = 27)	1,27 (n = 22)
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Clínica	CrCl >80	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl <30
Thorevska ²⁷	620	Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	Hemorragias		12,4%	22,5%	36,6%
		HNF	iv, ajustada			16,9%	41,8%	30,7%
Fox ²⁸		Enoxaparina	30 mg en bolo,	Muerte/Hemorragia	5,1%/1,2%	9,6%/2,3%	19,4%/3,5%	33%/5,7%
		HNF	1mg/kg/12 h	Muerte/Hemorragia	7,3%/ 0,8%	12,1%/1,6%	19,4%/1,9%	37,7%/2,8%

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); IR: insuficiencia renal; n/N: número de insuficiencia renal/ número de población estudiada; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

dad del factor anti-Xa y la depuración de creatinina²⁶. Actualmente, no hay recomendaciones para el ajuste de tinzaparina en pacientes con $\text{ClCr} < 30$ ml/min y se recomienda precaución.

En relación a la HNF, la eficacia de dicho fármaco ha sido comparada con enoxaparina^{2,27,28} y en los estudios se suele observar una similar tasa de sangrado en pacientes con IR tratados con enoxaparina frente a HNF.

Por último, la recomendación que realiza el American College of Chest Physicians (ACCP)²⁹ en su última guía sobre el empleo de heparina en pacientes con IR es utilizar HNF en pacientes con IR grave y en caso de preferir la HBPM se debe reducir la dosis un 50%.

Pacientes con edad avanzada

La función renal se deteriora con la edad requiriendo un ajuste de terapia. La masa muscular disminuye con la edad a un ritmo aproximadamente igual al de la disminución de la tasa de filtrado glomerular, el descenso de esta no se traduce en una elevación simultánea de la creatinina sérica. En consecuencia, las concentraciones de creatinina no reflejan con exactitud el ClCr en el paciente de edad avanzada. Por tanto, el uso de HBPM en este subgrupo de población requiere una mayor monitorización.

En pacientes con edad avanzada hay que considerar además otros cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden afectar a la biodisponibilidad del fármaco, como se demuestra en el estudio de Yusen y

cols.³⁰ sobre tromboprolifaxis con enoxaparina, en el que se concluyó que el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) se incrementa con la edad, aunque no así el riesgo de sangrado.

Dosis profilácticas de heparinas en paciente con edad avanzada

No se dispone de grandes estudios aleatorizados que incluyan pacientes mayores de 65 años pero sí pequeños estudios prospectivos que han evaluado la efectividad de dosis profilácticas de HBPM en pacientes de edad avanzada con IR asociada a la edad mediante la determinación del factor anti-Xa.

Mahe y cols.⁸ seleccionaron 189 pacientes mayores de 75 años tratados con enoxaparina para la profilaxis de TEV (el 50% de los enfermos presentaba IR), el 4% de los pacientes tenía un pico de actividad del factor anti-Xa mayor de 1,0 IU/mL (indicativo de acumulación del fármaco). Además, se observó que de todas las HBPM incluidas en el estudio, tinzaparina presentaba una menor acumulación.

Respecto a la efectividad de dalteparina en pacientes mayores de 65 años (población más joven que en el estudio previo) con $\text{ClCr} < 30$ ml/min, no se observó una acumulación significativa después de 6 días de profilaxis, y tampoco una correlación entre el sangrado y los niveles del factor anti-Xa⁹.

En la tabla 3 se recopilan las principales características de ambos estudios.

Tabla 3. Estudios en la profilaxis de pacientes mayores de 75 años

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Anti-Xa	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl<30
Mahe ⁸	28	Enoxaparina	40 mg/día, >8 días	Acumulación día 1-8 correlación con ClCr		1,22 (n = 28)	
	27	Tinzaparina	4500 UI/día, >8 días			1,05 (n = 27)	
Tincani ⁹	115	Daltepapina	5000 UI/día o 2500 UI/día, >6 días	Media	0,030 ± 0,086 (n = 12)	0,33 ± 0,075 (n=75)	0,048 ± 0,084 (n = 24)

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Clínica	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl<30
Mahe ⁸	28	Enoxaparina	40 mg/día, >8 días	TEV Hemorragias		No 1 n = 28	
	27	Tinzaparina	4500 UI/día, >8 días	TEV Hemorragias		No 2 n = 27	
Tincani ⁹	115	Daltepapina	5000 UI/día o 2500 UI/día, >6 días	Hemorragias o TVE	No (115)		

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); n: número de pacientes mayores de 75 años; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso.

Terapia anticoagulante con heparinas en pacientes con edad avanzada

En el estudio EXTRACT-TIMI 25³¹, la eficacia y la seguridad de enoxaparina y HNF fueron analizadas en 17.947 pacientes con IAMST (infarto de miocardio con elevación de segmento ST) menores de 75 años de edad y 2.532 pacientes mayores de 75 años. La conclusión de los autores fue que la reducción de la dosis de enoxaparina a 0,75 mg/kg/12 h en pacientes ancianos con IAMST puede mejorar las complicaciones hemorrágicas.

Empleo de heparinas en pacientes obesos

La administración subcutánea de HBPM tiene una biodisponibilidad cercana al 100% pero el fármaco se concentra principalmente en el plasma y en los tejidos muy vascularizados sin acceder casi al tejido graso. La dosis apropiada de HBPM en pacientes obesos es una cuestión controvertida, sobre todo porque en ocasiones estos pacientes pueden estar infradosificados, por recibir una dosis inferior por kilo de peso. Por el contrario, se ha planteado si la dosificación basada en el peso corporal total (sin dosis máximas), dada la menor proporción de masa magra de los pacientes, puede conducir a un exceso de anticoagulación y, por tanto, un mayor riesgo de hemorragia³².

Se disponen de pocos datos en relación a la dosificación de heparinas en pacientes de peso corporal extremo debido a que los ensayos clínicos no suelen publicar esta

información o bien este subgrupo de población es directamente excluido.

Dosis profilácticas de HBPM en pacientes obesos

Para la profilaxis de TEV, las dosis de enoxaparina, daltepapina, tinzaparina y bemiparina no suele variar en función del peso corporal. La mayoría de los estudios revisados sugieren que un aumento de la dosis podría ser apropiado en estos pacientes³³⁻³⁵.

Frederiksen y cols.³⁶ demostraron la existencia de una correlación inversa entre los niveles del factor anti-Xa en pacientes tratados con enoxaparina y el peso corporal, es decir, que cuanto mayor peso corporal los niveles de factor anti-Xa pueden no ser suficientes para una adecuada tromboprofilaxis.

Respecto al empleo de otras HBPM, un estudio retrospectivo en el que se utilizó daltepapina demostró una reducción no adecuada del TEV en el grupo de pacientes de mayor peso (IMC ≥ 40 kg/m²)³⁷. En el caso de bemiparina, Serra y cols.³³ observaron que en 145 pacientes diagnosticados de obesidad mórbida (68% obesidad tipo III y un 32% obesidad tipo IV), sólo el 77% de las dosis fueron correctas para la profilaxis de TEV.

Existe un grupo de pacientes especial que es el de los enfermos con pesos corporales extremos sometidos a cirugía bariátrica. Dichos pacientes representan una población de mayor riesgo debido a dos factores: al excesivo peso y a la propia naturaleza de la cirugía. Así la embolia pulmonar puede ocurrir en 1%-2% de los pacientes sometidos a

cirugía bariátrica. También debido a su gran tamaño, los pacientes obesos mórbidos estén en alto riesgo de desarrollar TEV postoperatoriamente³⁸. El estudio demostró que el empleo de dosis mayores de enoxaparina (30-40 mg cada 12 h) fue más eficaz en la reducción de TEV en pacientes sometidos a cirugía bariátrica con IMC entorno a 50 kg/m², y sólo un paciente de cada grupo desarrolló complicaciones de sangrado³⁹. En otro análisis de 668 pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica, una estrategia fue la administración precoz de la trombotrofílica perioperatoria administrando 40 mg de enoxaparina cada 12-24 horas después de la operación, seguida por el uso prolongado de 30 mg/día durante 10 días, y se asoció con menores eventos tromboembólicos⁴⁰. Borkgren-Onkonek y cols.³⁴ demostraron que el uso de un régimen de dosificación de enoxaparina estratificado según IMC (40 mg/12 h para el IMC <50 kg/m² o 60 mg/12 h para el IMC >50 kg/m² durante la hospitalización, y luego cada 24 h durante 10 días), en 223 pacientes con bypass gástrico, alcanzaron niveles del factor anti-Xa previstos.

Bickford y cols.⁴¹ proponen una dosis de enoxaparina de 0,5mg/kg cada 12 horas, como profilaxis en pacientes obesos de trauma, encontrando que esta dosificación es adecuada y los niveles del factor anti-Xa, se mantuvieron en rango en la mayoría de los pacientes.

Los estudios indican que el uso de una profilaxis ligeramente superior de HBPM o mayor duración de la profilaxis en pacientes con obesidad mórbida puede estar justificada. En pacientes con IMC > 40 kg/m² se recomienda aumentar la profilaxis en un 30% en algunas indicaciones².

Terapia anticoagulante en pacientes obesos

Se ha demostrado que dosificar según el peso corporal real en individuos obesos logra unos niveles del factor anti-Xa similares a los controles no obesos⁴².

En una revisión retrospectiva del uso de dalteparina en 193 pacientes con peso superior a 90 kg, se evaluaron el sangrado y los episodios tromboembólicos. Únicamente dos pacientes tuvieron un evento de hemorragia mayor que ocurrió varias semanas después del diagnóstico, y es poco probable que fuera causada por dalteparina⁴³.

En el registro RIETE⁴⁴ de pacientes con TEV agudo, más del 82% fueron tratados con HBPM. No se encontraron diferencias significativas entre obesos y no obesos en las tasas de recurrencia de TEV o hemorragia grave. Sin embargo, las dosis medias diarias de HBPM (por cada kg de peso corporal total) fueron sustancialmente menores en los que pesan más de 100 kg en comparación con aquellos que pesan 50-100 kg. Por tanto, se sugiere que los obesos no necesitan un ajuste posológico de HBPM distinto pero se tiende a infradosificar. Otro ejemplo es el estudio SYNERGY⁴⁵, participaron 9.978 pacientes (32% eran obesos) y enoxaparina fue dosificada a 1 mg/kg/12 h, pero se observó una infradosificación en el 15% de estos pacientes. Sin embargo en pacientes obesos pediátricos,

Ashely y cols.³² demostraron una tendencia a la supradosificación registrando unos niveles de factor anti-Xa superiores con un régimen de dosificación fue 1 mg/kg/12 h (peso real del paciente).

Podemos concluir que la mayoría de los autores proponen la dosificación en función del peso total hasta un peso máximo de 190 kg para enoxaparina, dalteparina, bemiparina y tinzaparina⁴⁶. Además se aconseja realizar un seguimiento de los valores del factor anti-Xa cuando el peso es superior a 160 kg aunque otros autores proponen no utilizarlas cuando el peso es mayor de 150 kg o IMC>50 kg/m²³³.

En la tabla 4 recopilamos los datos de los estudios de la profilaxis y tratamiento en pacientes obesos.

Embarazo

La mayoría de los datos con respecto al embarazo se han extrapolado de la población no embarazada, informes de casos y series de mujeres embarazadas, lo que resulta en una evidencia baja de los datos.

Las moléculas de polisacáridos negativamente cargadas no atraviesan la placenta y no hay informes de teratogenicidad fetal. La HNF no se excreta en la leche materna, aunque puede haber niveles detectables de HBPM. Las guías antitrombóticas informan que las HBPMs pueden ser continuadas en periodo de lactancia²¹.

Respecto a las distintas heparinas, tinzaparina tal como recoge su ficha técnica de la AEMPS, dispone de datos de monitorización de 55 gestaciones, y recomiendan monitorizar el factor anti-Xa, ya que se ha observado, una no estadísticamente significativa disminución de sus niveles a medida que avanza la gestación. En particular durante las primeras semanas de tratamiento y en las últimas etapas del embarazo.

Dosis profiláctica de HBPM en el embarazo

Parece no crear una mayor pérdida de masa ósea en comparación con las pérdidas fisiológicas normales durante el embarazo. La HBPM parece tener un menor riesgo de osteoporosis en comparación a la HNF⁴⁷.

Se utiliza la misma dosis fija que en la población no embarazada y la eficacia de las HBPM parece ser la misma. Para la prevención de TEV se recomienda enoxaparina 40 mg/día, y la terapia debería continuarse durante 6 semanas postparto en mujeres de alto riesgo⁴⁸. Una revisión sistemática del uso de HBPM durante el embarazo, que incluía un total de 64 estudios y 2.777 embarazos, registraron una hemorragia significativa en el 1,98% de las embarazadas⁴⁹.

Terapia anticoagulante en el embarazo

En cuanto a las dosis de tratamiento, el único problema durante el embarazo es la incertidumbre sobre la dosificación con el aumento de peso materno. Los estudios peque-

Tabla 4. Estudios en la profilaxis de pacientes obesos

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Anti-Xa	No obesos	Obesos
Frederiksen ³⁶	NA/19	Enoxaparina	40 mg		Correlacion con peso corporal	Negativa	Negativa
Borkgren-Okonek ³⁴	223	Enoxaparina	40 mg/12 h	IMC <50 kg/m ²			0,32 UI/ml
			60 mg/12 h	IMC >50 kg/m ²			0,26 UI/ml
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Clínica	No obesos	Obesos
Kucher ³⁷	558/3706	Dalteparina	5000 UI/día	Hombres: IMC >30 kg/m ²	TEV Hemorragia	2,8% 1,6%	2,8% 0%
	560/3706	Placebo		Mujeres: IMC >29 kg/m ²	TEV Hemorragia	5,2% 0,3%	4,3% 0,7%
Scholten ³⁹	481	Enoxaparina	30 mg/12 h	IMC=50-51kg/m ²	TEV		5,4%
			40 mg/12 h		Hemorragia		1,1%
					TEV Hemorragia		0,6% 0,3%
Estudios en el tratamiento de pacientes obesos							
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Anti-Xa	No obesos	Obesos
Bazinet ⁴²	81/233	Enoxaparina	1,5 mg/kg/24 h 1 mg/kg/12 h	IMC >30 kg/m ²	Media	1,13 1,12	1,15 1,17
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Clínica	No obesos	Obesos
Al Yaseen ⁴³		Dalteparina	200 UI/kg/día 100 UI/kg/12h	>90 kg/m ²	TEV		1,6%
					Hemorragia		0,8%
					TEV Hemorragia		1,4% 1,4%
RIETE ⁴⁴	294/ 8845		Diferentes dosis	>100 kg	TEV	1,0%	0,7%
	Hemorragia				1,3%	1,0%	

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); n: número de obesos/número de población estudiada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso; IMC: índice de masa corporal.

ños sugieren que el aumento de dosis de HBPM es necesario para mantener los niveles de factor anti-Xa en rango⁵⁰. Mientras que otros expertos apuntan ajustes en la dosis, solo cuando se produzcan cambios excesivos de peso⁵¹.

Actualmente, se recomienda la pauta de tratamiento es 1 mg/kg/12 h y la terapia debe continuarse durante 6 semanas después del parto⁴⁸.

Monitorización de la terapia con HBPM

El factor anti-Xa mide el efecto anticoagulante de la HBPM, en lugar de la concentración de fármaco⁵². En la práctica clínica, los niveles del factor anti-Xa se han utilizado para guiar la terapia de las HBPMs, evaluar su eficacia y garantizar la seguridad de los pacientes. Su utilización no debe ser rutinaria sino en casos seleccionados.

El factor anti-Xa debe medirse 4 horas después de la dosis (tras 2 o más dosis), que se corresponde con el pico de concentración, para asegurar que la dosificación es correcta. El tiempo para alcanzar la concentración máxima

para dalteparina, tinzaparina o enoxaparina (administrado una vez o dos veces al día) es de entre 3 y 5 horas en individuos sanos, pero puede variar de 1 a 5 horas coincidiendo estrechamente con el pico de actividad antitrombótico⁵³.

Existe una gran variabilidad de los valores del factor anti-Xa y no hay un consenso claro sobre su rango terapéutico en las distintas indicaciones.

Los siguientes estudios de cardiología relacionan la mortalidad con la baja actividad del factor anti-Xa. En 803 pacientes con SCASEST que fueron tratados con enoxaparina (1 mg/kg/12 h), aquellos con niveles del factor anti-Xa <0,5 IU/mL se triplicaban las probabilidades de morir durante los primeros 30 días comparado con aquellos cuyo pico del factor anti-Xa estaba en el rango (0,5-1,2 UI/ml)⁵⁴. Montalescot y cols.⁵⁵ reforzaron la opinión de que el factor anti-Xa de al menos 0,5 UI/mL debe alcanzarse en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Un caso especial lo constituye las embarazadas con prótesis valvulares cardíacas de alto riesgo, debe administrarse heparina a dosis elevadas con controles de labora-

Tabla 5. Normograma para dosificación en tratamiento de tromboembolismo venoso con enoxaparina

Nivel anti-Xa (UI/ml)	Cambio de dosis	Repetir determinaciones de factor anti-Xa
<0,35 0,35-0,49	Incrementar un 25% Incrementar un 10%	4 h siguiente dosis (tras 2 o más dosis) 4 h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
0,5-1,0	No	Mensualmente
1,1-1,5 1,6-2,0	Disminuir un 20% Disminuir un 30%	Antes de la siguiente dosis Antes de la siguiente dosis y 4h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
>2,0	Disminuir un 40%	Antes de la siguiente dosis y cada 12 horas hasta factor anti-Xa menor 0,5 UI/ml

Monagle et.al. Chest 2001;119 (suppl 1):344-70. Nutescu et al. American Society of Health-System Pharmacists 2007; p. 177-202.

Tabla 6.

Profilaxis con enoxaparina en pacientes con insuficiencia renal			
IR	Dosis recomendada	Recomendación	
CICr < 30 ml/min	20 mg/24 h	Si se utiliza más de 10 días, monitorizar anti-Xa	
Tratamiento con HBPM en pacientes con insuficiencia renal			
IR	HBPM	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Fallo renal: CICr < 15 ml/min	HNF (ajustar la dosis de acuerdo al peso y los niveles de TTPA)	Bolo 80 UI/kg. Puede aumentar a 120 UI/kg	Infusión intravenosa continua de 18 UI/kg/24 h. Posteriormente ajustar dosis según TTPA (1,5-2,5)
Grave: 15-30 ml/min	Enoxaparina	1 mg/kg/24 h	Monitorizar anti-Xa
	Enoxaparina (> 75 años con IAMST)	0,75 mg/kg/24 h	Monitorizar anti-Xa
Moderada o leve: CICr 30-80 ml/min	Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	Si se utiliza más de 10 días, monitorizar anti-Xa
Tratamiento con enoxaparina en pacientes mayores de 75 años			
Dosis de inicio		Dosis de mantenimiento	
1 mg/kg/12 h		Monitorizar anti-Xa	
0,75 mg/kg/12 h (IAMST)		Monitorizar anti-Xa	
Profilaxis con enoxaparina en pacientes obesos			
Tipo de paciente		Dosis de inicio	
IMC > 40 kg/m ²		60 mg/24 h	
IMC = 30-39 kg/m ²		40 mg/24 h	
IMC > 30 kg/m ²		Si se utiliza más de 10 días, monitorizar anti Xa	
Tratamiento con enoxaparina en pacientes obesos			
Tipo de paciente	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento	
Obesos: IMC > 40 kg/m ²	1 mg/kg/12 h (peso real)	Monitorizar anti-Xa	
Tratamiento con enoxaparina en embarazadas			
Dosis de inicio		Dosis de mantenimiento	
1 mg/kg/12 h		Monitorizar anti-Xa	

torio. Si se utilizan HBPM, deben administrarse a dosis terapéuticas ajustadas al peso dos veces al día para alcanzar valores de factor anti-Xa de 1 a 1,2 UI/ml²⁹.

Como rangos terapéuticos del factor anti-Xa, podemos considerar los establecidos por Nutesco y col.² para enoxaparina, que están de acuerdo con los que recomiendan las Guías Americana en Terapia Antitrombótica²⁹, y podemos resumir en los siguientes:

- Para la profilaxis en enfermedad tromboembólica, con enoxaparina se han sugerido valores de 0,2 a 0,4 UI/ml.
- En tratamiento de enfermedad tromboembólica, con enoxaparina cada 24 horas, el valor pico debe estar entre 1,0 y 2,0 UI/ml.
- En tratamiento de enfermedad tromboembólica, con enoxaparina cada 12 horas, el valor pico debe estar entre 0,5-0,6 y 1,0 UI/ml.
- En infarto agudo de miocardio, con enoxaparina cada 12 horas, el valor pico debe estar entre 0,5 y 1,5 UI/ml.

Una vez que los niveles del factor anti-Xa se obtienen, no hay un método de ajuste de dosis para lograr la concentración deseada del factor anti-Xa. Sugerimos la utilización del nomograma para el tratamiento con enoxaparina en la profilaxis de trombosis venosa (Tabla 5).

Podemos concluir que el protocolo establecido nos permite una monitorización consensuada en los Servicios implicados del hospital, y va a proporcionar una mayor seguridad para los grupos de pacientes en los que se dispone una menor evidencia clínica.

En la tabla 6, recogemos las recomendaciones del protocolo en función de las situaciones clínicas de los pacientes, en el que hemos tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

- A la hora de seleccionar la HBPM, hemos considerado la evidencia disponible y la disponibilidad en nuestro centro.
- No se recomienda el análisis del nivel factor anti-Xa de manera rutinaria (GRADO 1A)
- Las Guías Americanas de Terapia Antitrombótica, sugieren que pacientes con TEV aguda e IR grave, el uso de HNF con preferencia a HBPM (GRADO 2C), pero en nuestro centro optamos por consenso con los servicios implicados seguir las indicaciones de la ficha técnica de la AEMPS y proponer el umbral de CICr<15 ml/min, para indicar el uso de HNF. La función renal se debe tener en cuenta, sobre todo en ancianos, pacientes con diabetes mellitus y pacientes con elevado riesgo de hemorragias (GRADO 1A).

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Instituto para el Uso Seguro del Medicamento (ISMP España). <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/39>.
2. Nutescu EA, Spinler SA, Wittokowsy A, et al. Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1064-83.
3. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144:673-84.
4. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res*. 2002;105:225-31.
5. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, Alibert M, Granton J, Hebert P, Pagliarello G, Marshall J, Fowler R, Freitag A, Rabbat C, Anderson D, Zytrark N, Heels-Ansdell D, Crowther M. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1805-12.
6. Jawed Fareed, Cafer Adiguzel, Indermohan Thethi. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2011;9:5.
7. Mahé I, Gouin-Thibault I, Drouet L, et al. Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: influence of renal function on anti-Xa activity level. *Drugs Aging*. 2007;24:63-71.
8. Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost*. 2007;97:581-6.
9. Tincani E, Mannucci C, Casolari B, et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. *Haematologica*. 2006;91:976-9.
10. Schmid P, Brodmann D, Fischer AG, Wuillemin WA. Pharmacokinetics of dalteparin in prophylactic dosage in patient with impaired renal function. *J Thromb Haemost*. 2007;5:674.
11. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy*. 2005;25:817-22.
12. Jorge Vega S, Gonzalo Martinez R., Helmuth Goecke S. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? *Rev Med Chile*. 2010;138:487-95.
13. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2005;26:2285-93.
14. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. The influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2002;143:753-9.
15. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 2005; 116:41-50.
16. Lachish T, Rudensky B, Slotki I, et al Enoxaparin dosage adjustment in patients with severe renal failure: antifactor xa concentrations and safety. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1347-52.
17. Yildirim T, Timur K, Buyukaski Y, Yilmaz R, Altun B. Are low-molecular-weight heparinas appropriately dosed in patients with CKD stage 3 to 5? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:700-4.
18. Falga C, Capdevila JA, Soler S, Rabunal R, Sanchez Munoz-Torrero JF, Gallego P, Monreal M. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2007;98:771-6.

19. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, Gulba D, Esteban J, Gore JM, Johnson J, Gurfinkel EP. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003;89:1003-8.
20. DeCarolis DD, Thorson JG, Clairmont MA, Leuthner AM, Rector TS, Johnson GJ. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Arch Intern Med*. 2012;172(22):1713-8.
21. Barras MA, Duffull SB, Atherton JJ, Green B. Individualized compared with conventional dosing of enoxaparin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(6):882-8.
22. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy*. 2005;25:817-22.
23. Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:990-5.
24. Scotté F, Rey JB, Launay-Vacher. Thrombosis, cancer and renal insufficiency: low molecular weight heparin at the crossroads. *Support care Cancer*. 2012;20:3033-42.
25. Barrett JS, Gibiansky E, Hull RD, et al. Population pharmacodynamics in patients receiving tinzaparin for the prevention and treatment of deep vein thrombosis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39:431-46.
26. Siguret V, Pautas E, Février M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000; 84:800-4.
27. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest*. 2004;125:856-63.
28. Fox KA, Antman EM, Montalescot G, et al. The impact of renal dysfunction on outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2249-55.
29. Hirsh J. Resumen de las guías de American College of Chest Physicians en terapia antitrombótica. 2012;10.
30. Yusen RD, Hull RD, Schellong SM, et al. Impact of age on the efficacy and safety of extended-duration thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomised trial. *Thromb Haemost*. 2013;110(6).
31. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*. 2007;28:1066-71.
32. Richard A, Kim S, Moffett B, Bomgaars L, Mahoney D, Yee D. Comparison of anti-Xa in obese and non-obese pediatric patients receiving treatment doses of enoxaparin. *J Pediatric*;2013;162:293-6.
33. Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O. Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida. *Med Clín*. 2008;130(20):778-82.
34. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:625-31.
35. Escalante-Tattersfield T, Tucker O, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal, RJ. Incidence of deep vein thrombosis in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2008; 4:126-30.
36. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg*. 2003;90:547-8.
37. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:341-5.
38. Livingston EH. Complications of bariatric surgery. *Surg Clin North Am*. 2005;85(4):853-68.
39. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2002;12:19-24.
40. Hamad GG, Choban PS. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg*. 2005;15:1368-74.
41. Brickord A, Majercik S, Bledsoe J, et al. Weight-based enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in the obese trauma patient. *Am J Surg*. 2013;23.
42. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 2005; 116:41-50.
43. Al Yaseen E, Wells PS, Anderson J, Martin J, Kovacs MJ. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:100-2.
44. Barba R, Marco J, Martín-Álvarez H, et al. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost*. 2005;3:856-62.
45. Mahaffey KW, Tonev ST, Spinler SA, Levine GN, Gallo R, Ducas J, Goodman SG, Antman EM, Becker RC, Langer A, White HD, Aylward PE, Col JJ, Ferguson JJ, Califf RM. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol*. 2010;139(2):123-33.
46. Andrew L Freeman, Robert C Pendleton, Matthew T.Rondina. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2010;8(12):1711-21.
47. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod*. 2004;19:1211-4.
48. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. Thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e691-736.
49. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106:401-7.
50. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG*. 2003;110:139-44.
51. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG*. 2002;109: 1020-4.
52. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:233-40.
53. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins-dalteparin, enoxaparin and nadroparin-administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost*. 1995;73:630-40.
54. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133:454S-545S.
55. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110: 392-8.