

# 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 (Primer Reporte)

Dra. Lizbeth Salazar-Sanchez<sup>1,2</sup>, Dr. Allan Ramos<sup>2,4</sup>, Dr. Jorge Arauz<sup>1,2</sup>, Dr. Juan José Madrigal<sup>1,2</sup>, Dra. Mayra Cartín B.<sup>1,5</sup> & Dr. Daniel Guzmán<sup>1</sup>

1. CIHATA, Universidad de Costa Rica.

2. Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

3. Servicio de Cardiología, Hospital San Juan de Dios.

4. Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios.

5. Escuela de Salud Pública, Universidad de Costa Rica.

Recibido 26-VI-2012. Aceptado 24-IX-2012

## RESUMEN

La anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es una herramienta terapéutica fundamental para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. En el presente reporte se evidencia la importancia de cuantificar la actividad del anticuerpo antifactor X activado (Xa) para el monitoreo de la enoxaparina y analizar los grupos de pacientes en riesgo de tener niveles inferiores al terapéutico.

**Métodos:** Se estudiaron 34 pacientes adultos, anticoagulados con enoxaparina durante el periodo 2009-2011. Asimismo, se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de todos los pacientes, en donde se indicaron las causas de la anticoagulación, las comorbilidades y el tipo de anticoagulación. Se midió la actividad anti-Xa 4 horas después de la administración de enoxaparina.

**Resultados:** El promedio de edad de los pacientes fue de  $62,3 \pm 17,7$  años. Un 72,71% de los pacientes utilizaron enoxaparina como indicación para el síndrome coronario agudo. La comorbilidad más importante fue la combinación con la hipertensión arterial. El aclaramiento renal promedio fue de 62,47 ml/min, solamente tres pacientes tuvieron un aclaramiento menor a 30 ml/min; un 44,1% de los pacientes eran obesos. El 55,9% de los pacientes tuvo niveles anti- factor Xa dentro del rango terapéutico y un 35,3% tuvo valores de anti factor Xa profilácticos.

**Conclusión:** El manejo del paciente adulto que recibe terapia de anticoagulación con HBPM presenta una alta complejidad, hecho que se ve reflejado tanto en su perfil demográfico como clínico. También, se considera importante contar con la determinación del Factor anti Xa para el monitoreo de HBPM para cierto grupo de pacientes vulnerables y con ello lograr el efecto deseado con esta terapia, debido a que existe un alto porcentaje de pacientes con niveles fuera del rango terapéutico.

**Palabras clave:** anticoagulación, heparina de bajo peso molecular, síndrome coronario, Factor X activado.

## ABSTRACT

### The importance of the determination of Factor X activated for anticoagulation with low molecular weight heparins experience at the Hospital San Juan de Dios. (First report) 2009-2011

Anticoagulation is an important therapeutic tool for patients with thromboembolic disease who receive therapy with low molecular weight heparins (LMWH). This report gives evidence about the importance of determining the activity of Anti-Xa activity for monitoring enoxaparin and for identifying those patients who need this analysis based on some risk factors.

**Methods:** We studied 34 adult patients who received enoxaparin as anticoagulation therapy during the period 2009-2011. We performed a descriptive analysis of demographic and clinical characteristics of all patients, indicating the reasons for anticoagulation, comorbidities and type of anticoagulation. We determined the anti-Xa activity 4 hours after administration of enoxaparin.

**Results:** The mean age of patients was  $62,3 + 17,7$  years, regardless of gender. 72,7% of patients received enoxaparin as therapy for an acute coronary syndrome. The most frequent comorbidity was hypertension. The average of renal clearance was 62,47 ml/min, only three patients had a renal clearance below 30 ml/min. 44,1% of the patients were obese. 55,9% of patients were within therapeutic levels of anti-Xa activity and 35,3% of patients had an anti-Xa activity considered as prophylactic.

**Conclusion:** The management of adult patients receiving anticoagulation therapy with LMWH is complex and it is reflected in their demographic and clinical characteristics. It is important to determine Anti-Xa activity to monitor the use of enoxaparin as anticoagulant therapy because of the high variability found in certain groups of patients.

**Key words:** anticoagulation, low molecular weight heparin, coronary syndrome, Anti-Xa activity.

## INTRODUCCIÓN

La terapia anticoagulante está indicada en varios escenarios clínicos como parte de un conjunto de tratamientos empleados en el tratamiento de un evento trombotico o tromboembólico. La heparina de alto peso molecular y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) están indicadas, ya sea en la anticoagulación completa o en la profilaxis de eventos tromboembólicos. Las HBPM poseen un peso promedio de 4 a 5 KDa (una tercera parte del peso molecular de la heparina convencional), lo cual corresponde aproximadamente a 15 unidades de mucopolisacáridos. Esta propiedad les confiere distintas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, dentro de las que destacan la mayor inhibición del factor X en comparación con la trombina, su menor unión a proteínas, células (macrófagos, osteoblastos) y plaquetas, así como su mayor eliminación por vía renal. Por estas razones, algunos autores consideran a la HBPM como el tratamiento de primera línea en la prevención de eventos tromboembólicos, (1) aún cuando la eficacia de estos fármacos sea al menos similar que la reportada para la heparina convencional en diversos escenarios clínicos. (2)

El efecto anticoagulante de la heparina convencional es monitorizado tanto con el tiempo de protrombina activada (PTTa) como con el de agregación activada, el cual debe realizarse en todo paciente que se someta a esta terapia, dada la variabilidad de las dosis necesarias para alcanzar un efecto terapéutico. Por su parte, el monitoreo del efecto anticoagulante de la HBPM no es considerado un método rutinario para llevar a cabo en todo sujeto que reciba este tipo de tratamiento, se considera que las propiedades farmacocinéticas de éste fármaco permiten utilizar de forma segura una dosis estándar para la mayoría de pacientes que así lo requieran, sin necesidad de recurrir a una prueba analítica para corroborar el efecto farmacológico, (3-7). No obstante, existe un grupo de pacientes particularmente susceptibles a variaciones del efecto terapéutico de la HBPM, quienes se beneficiarían, teóricamente, del monitoreo sistemático del efecto anticoagulante. Uno de estos grupos lo constituyen los pacientes adultos mayores, como consecuencia de cambios en ciertas variables farmacocinéticas que se modifican con el envejecimiento, por ejemplo: existe una disminución de la tasa de filtración glomerular y de la unión de la heparina a las proteínas plasmáticas; lo que genera una mayor variabilidad del efecto terapéutico (8). Además, con el envejecimiento aumenta la probabilidad de ocurrencia de enfermedades tromboticas; a saber: mayor cantidad de estancias hospitalarias, uso de quimio y hormonoterapia, así como una creciente morbilidad por patologías tales como insuficiencia cardiaca congestiva, eventos cerebrovasculares con inmovilización secundaria, enfermedad neoplásica, cirugía ortopédica por fracturas y osteoartritis, entre otras patologías que por sí mismas aumentan el riesgo de trombosis (9), de tal forma se estima que la incidencia de trombosis venosa profunda es cercana al 8% en los pacientes de 70 a 80 años de edad y de alrededor del 18% en la población mayor de 80 años (9). Por lo tanto, los adultos mayores no solamente presentan un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, sino que conforman una población con modificaciones sustanciales de ciertas variables farmacocinéticas que repercuten en el efecto anticoagulante de la HBPM. (10, 11, 12)

Otro grupo de pacientes que manifiestan cambios farmacocinéticos y un mayor riesgo de trombosis lo constituyen las pacientes embarazadas. Es más, se ha informado que la incidencia de trombosis venosa profunda en este grupo de pacientes es de cuatro a seis veces

mayor que en mujeres no embarazadas, siendo la principal causa de mortalidad materna en países desarrollados, con las evidentes consecuencias obstétricas y perinatales. (13, 14). Asimismo, durante el embarazo se producen modificaciones en el volumen de distribución y en el aclaramiento de la HBPM, las cuales traen consigo variaciones en el efecto anticoagulante del fármaco, y es imperante el monitoreo de la actividad anti-Xa. (15) Finalmente, el otro grupo de pacientes que deberían ser monitorizados al administrarse alguna HBPM, lo constituyen quienes posean un aclaramiento endógeno de creatinina menor a 30 mL/min, dada la disminución de la excreción del fármaco. Un metanálisis demostró que 5% de los pacientes con aclaramientos menores a 30 mL/min padecían un sangrado mayor con el uso de HBPM en comparación a un 2,4% de los sujetos con aclaramientos mayores. (OR:2,25, 95% IC=1,19-4,27, p=0,013). (17)

La determinación del efecto anticoagulante de las HBPM se hace con el nivel de actividad anti-Xa (1,3-7). Diversos estudios han demostrado de forma inconsistente cierta relación entre altos niveles de actividad anti-Xa y un aumento del riesgo de sangrado (18), así como una relación entre bajos niveles de actividad del anticuerpo y la incidencia de eventos tromboembólicos (19, 20, 21). Por lo tanto, es posible inferir que la determinación de actividad anti-Xa es un método indirecto para la identificación de pacientes que se encuentran en riesgo de sangrado o con una mayor probabilidad de nuevos eventos tromboembólicos. Por consiguiente, se ha establecido que las concentraciones terapéuticas de enoxaparina se alcanzan cuando la actividad anti-Xa se encuentra entre 0,6 y 1,0 UI/mL en el caso del tratamiento del tromboembolismo venoso (22) y entre 0,5 y 1,2 UI/mL para el síndrome coronario agudo. (23, 24, 25) Aunque, otros autores han señalado niveles distintos para definir los rangos terapéuticos y profilácticos de actividad anti-Xa.

En el presente reporte se analiza la importancia de la determinación del FXa para evaluar el efecto anticoagulante en pacientes que utilizan enoxaparina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de la totalidad de 34 pacientes ingresados en los servicios de Cardiología y de la Sección de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios, con indicación médica para el uso de enoxaparina como terapia anticoagulante.

Se obtuvo información sobre características demográficas y clínicas como: la indicación de anticoagulación (según los criterios de inclusión): aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault o medido (mL/min), dosis de enoxaparina utilizada de acuerdo con el peso corporal (mg / Kg de peso), días de utilización de la enoxaparina. Así mismo; comorbilidades del paciente establecidas como: diabetes mellitus e hipertensión arterial. Los diagnósticos y criterios de anticoagulación para HBPM, serían la presencia de síndrome coronario: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, o enfermedad cerebrovascular o algún tipo de trombosis. También, se realizó una revisión del expediente clínico, con el fin de obtener el peso, la talla, las indicaciones del médico tratante para el inicio de la terapia con enoxaparina, los medicamentos concomitantes que se le estén aplicando al paciente y otras comorbilidades ya diagnosticadas. Además, se utilizó una hoja de recolección de datos, y cabe resaltar que se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los mismos. Todos los sujetos participantes firmaron el consentimiento

**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 (Primer Reporte)**

*Dra. Lizbeth Salazar-Sanchez, Dr. Allan Ramos, Dr. Jorge Arauz, Dr. Juan José Madrigal, Dra. Mayra Cartín B. & Dr. Daniel Guzmán*

informado. El estudio fue aprobado por el consejo local de bioética del Hospital San Juan de Dios.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a los pacientes con los siguientes criterios:

- a. Ser mayor de 18 años.
- b. Con indicación médica para el uso de heparina sin fraccionar, enoxaparina, como terapia de anticoagulación plena por las siguientes condiciones:
  - Síndrome coronario agudo: cardiopatía isquémica producto de enfermedad angina inestable e infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.
  - Trombosis venosa profunda.
  - Tromboembolia pulmonar o arterial.
  - Fibrilación atrial que a criterio del médico tratante amerite anticoagulación.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los pacientes con:

- a. Terapia de sustitución renal (diálisis, hemodiálisis, hemofiltración).
- b. Trombocitopenia menor a cincuenta mil plaquetas por milímetro cúbico.
- c. Peso mayor a 150 Kg.
- d. Índice de masa corporal mayor a 50 kg/m<sup>2</sup>.
- d. INR > 2 al ingreso del estudio.

### Muestra Sanguínea

La muestra sangre venosa de los pacientes fue recolectada en un tubo plástico, el cual contenía citrato de sodio al 0.129M o citrato de trisódico (1:10). Asimismo, se tomaron, 4 horas posteriores a la administración subcutánea de enoxaparina para la determinación de actividad del anticuerpo anti - factor X activado. La muestra fue centrifugada a una velocidad de 5000 rpm por 10 minutos. El plasma separado se almacenó a -70°C.

### Determinación del Factor X activado

El valor del Factor Xa y la actividad del antifactor Xa se obtuvo mediante el reactivo Stachrom Heparin de Diagnostica Stago (Asnières, France), y se utilizó un analizador Start4 . El resultado del factor Xa 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 valores <0,4 UI/mL de Anti-Factor Xa: No hay anticoagulación , de 0,4-0,8 UI/mL de Anti-Factor Xa: Anticoagulación profiláctica y valores de 0,8-1,2 UI/mL de Anti-Factor Xa: Anticoagulación terapéutica (21,24,25).

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron estadísticas descriptivas para la caracterización de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con los objetivos

específicos. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon con el test de la t de Student para datos emparejados y no emparejados. Las variables categóricas, las cuales se expresaron como porcentajes, se compararon con la prueba de la X<sup>2</sup>, o bien con el test exacto de Fisher en caso necesario. Además, se utilizó el programa SPSS 12.0 for Windows. (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

### RESULTADOS

La población global del estudio (N=34) tuvo una distribución por sexo similar, con un promedio de edad de 62,3 años, desviación estándar (DE) de 17.7 años, Tabla 1.

**Tabla 1**  
Características demográficas y prevalencia de factores analizados del grupo de pacientes estudiados

Variable/ Factor Riesgo	Pacientes (n, DE)
Edad, años	62,3 $\pm$ 17,7
Sexo	35
Hombres	17 50%
Mujeres	17 50%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,4 $\pm$ 11,8
Diabetes mellitus, %	34
No	28 82.3%
Si	06 17.7%
Obesidad, %	34
No	19 55.9%
Si	15 44.1%
Hipertensión, %	34
No	11 32.4%
Si	23 67.6%
Aclaramiento Endógeno de Creatinina	34
Normal	31 91,1 %
Bajo	3 9,9 %

Edad, IMC se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. En las columnas los valores denotan los casos y números y porcentajes del rupo total. Obesidad:  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup> en hombres y  $\geq$  26 kg/m<sup>2</sup> en mujeres. Aclaramiento Endogeno de Creatinina, según formula de Coscroft-Gault, según sexo.

La cardiopatía isquémica, manifestada como síndrome coronario agudo, fue la principal indicación de la terapia con anticoagulación por HBPM, y es un 72,71% el porcentaje de pacientes totales los que presentaron esta patología (Figura 1). La combinación de cardiopatía isquémica e hipertensión arterial fueron las comorbilidades más prevalentes 48,5%. En la Tabla 1, se indican las principales características de los pacientes y sus comorbilidades. Por consiguiente, se destacan dentro de estos: hipertensión arterial (67%) y niveles disminuidos de aclaramiento endógeno de creatinina (60%), los cuales fueron más prevalentes en el grupo de pacientes.

Entonces, se logró determinar que el 55,9% de los pacientes estuvo dentro de niveles terapéuticos y un 35,3% en niveles profilácticos de Antifactor Xa para anticoagulación de HPBPM. Un 8,8% de los pacientes no lograron llegar a tener valores para considerarse anticoagulados un 88,2% de las mujeres y un 94,2 % de los hombres se encontraron dentro de los rangos profiláctico- terapéuticos (Tabla

**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 (Primer Reporte)**

Dra. Lizbeth Salazar-Sanchez, Dr. Allan Ramos, Dr. Jorge Arauz, Dr. Juan José Madrigal, Dra. Mayra Cartín B. & Dr. Daniel Guzmán

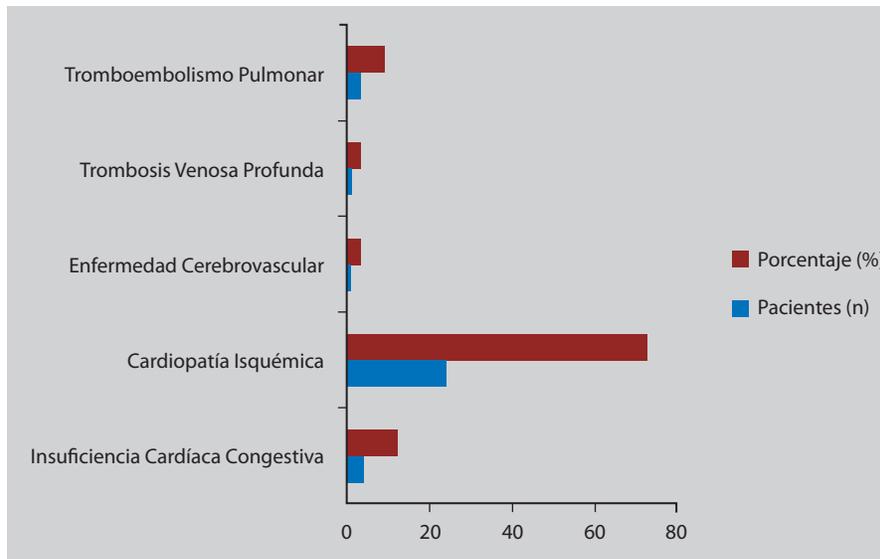


Figura 1. Distribución de los principales diagnósticos de los pacientes anticoagulados con HBPM.

Tabla 2

Valores de Anti-Factor Xa y tipo de anticoagulación de los pacientes, según género

Valores Anti-Factor Xa UI/mL	Tipo Anticoagulación*	Hombres N=17 (%)	Mujeres N=17 (%)	Total N=34 (%)
<0,4 UI/mL	No anticoagulado	2 11,7%	1 5,8%	3 8,8%
0,4 a <0,8 UI/mL	Profiláctico	4 23,5%	8 47,1%	12 35,3%
0,8-1,2 UI/mL	Terapéutico	11 64,7%	8 47,1%	19 55,9%

\* Las concentraciones terapéuticas de enoxaparina: actividad anti-Xa se encuentran entre 0,6 y 1,0 UI/mL en el caso del tratamiento del tromboembolismo venoso (22). Entre 0,5 y 1,2 UI/mL para el síndrome coronario agudo.

2). La dosis promedio de HBPM utilizada por los pacientes fue de 40 a 80 U cada doce horas. De los pacientes que no se logra anti coagular, podemos destacar a una paciente de 87 años con disminución del aclaramiento de creatinina con una dosis de 40 U.

## DISCUSIÓN

En el análisis de ESSENCE, la mortalidad cardiovascular, el infarto agudo del miocardio o la angina recurrente fueron menores con enoxaparina, al compararse con heparina no fraccionada. Esto permitió la aprobación por la FDA de la enoxaparina para su uso en angina inestable, según indican Poveda-Fernández y Sáenz-Madrigal (26). Asimismo, el uso de HBPM para pacientes dentro del sistema de salud costarricense que cumplen 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. Sin embargo, ciertas guías recomiendan una monitorización estricta en pacientes con ciertas características clínicas como la obesidad, función renal disminuida y embarazo (15, 16,19).

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 costarricense. En estos primeros resultados se evidencia la existencia de una proporción importante de pacientes que no tenían rangos terapéuticos de anticoagulación del anti factor Xa. Por consiguiente, quedan por responder algunas dudas en relación de esta actividad anticoagulante con variables como el peso y la obesidad, debido a que se ha descrito cierta variación entre los parámetros farmacocinéticos de las HBPM y el peso corporal (22, 27,28).

Investigaciones han mostrado resultados contradictorios sobre la correlación de la actividad anti-Xa y los eventos clínicos de los pacientes tratados con HBPM tanto para profilaxis como anti coagulación completa. No obstante, se ha encontrado una asociación significativa entre la actividad anti-Xa en el paciente con síndrome coronario agudo y la mortalidad a 30 días (27).

Esta investigación es un primer reporte donde se pretende establecer e identificar en nuestro medio, grupos vulnerables de sujetos que se beneficien del monitoreo sistemático de la actividad anticoagulante de la enoxaparina con el fin de prevenir eventos clínicos potencialmente letales y sustentar así la base para que se utilice rutinariamente un método de comprobación del efecto de dicho fármaco en nuestro país.

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 (Primer Reporte)

Dra. Lizbeth Salazar-Sanchez, Dr. Allan Ramos, Dr. Jorge Arauz, Dr. Juan José Madrigal, Dra. Mayra Cartín B. & Dr. Daniel Guzmán

## AGRADECIMIENTOS

Al apoyo la Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Costa Rica (Proyecto No 807-A7-317) y de Sanofi Aventis, Costa Rica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chan D, Ong B, Almafragy H, Karr M, Hung A, Liu J. Safety and low molecular weight heparin in older people in a hospital with ambulatory care. *Arch GerontGeriatr* 2006; 43: 233-241.
2. Hirsh J, Bauer K, Donati M, Gould M, Samama M, Weitz J. Antithrombotic and trombolytic therapy 8th Edition. American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guideline. *Chest* 2008; 133: 1135 – 1225.a
3. Abbate R, Gori A, Farsi A, et al: Monitoring of low-molecular-weight heparins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 33L-36L.
4. Kessler C: Low molecular weight heparins: practical considerations. *Semin Hematol* 1997; 34: 35-42.
5. Samama M: Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995; 15: 119-123.
6. Hirsh J, Bauer K, Donati M, Gould M, Samama M, Weitz J. Antithrombotic and trombolytic therapy 8th Edition. American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guideline. *Chest* 2008; 133: 1135 – 1225.
7. Laposata M, Green K, Elizabeth M, et al: College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 799- 807
8. Chan D, ONG B, Almafragy H, Karr M, Hung A, Liu J. Safety and low molecular weight heparin in older people in a hospital with ambulatory care. *Arch Geront Geriatr* 2006; 43: 233-241.
9. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPIGETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
10. Franco A. Héparines de bas poids moléculaire et risque hémorragique chez le malade âgé. *Ver Méd Interne* 2001; 22: 118-119.
11. Clark N. Low-molecular-weight heparin use in the obese, elderly and in renal insufficiency. *Thromb Res* 2008; doi: 10.106/j.thromres.2008.08.005
12. Gentric A, Estivin S. L' utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé. *Rev Méd Int* 2006; 27:458-464.
13. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706 .
14. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, BrancoW, Casele H, Cox-Gill M, Hamersley SL, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1-457.e21.
15. Lebaudy C, Hulot SJ, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ancri A, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84:370-377.
16. Gibson P, Powrie R. Anticoagulation and pregnancy: When are they safe? *Cleve Clin J Med* 2009; 76:113-127.
17. 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; 144:673-684.
18. Nieuwenhuis 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.
19. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 771–775
20. 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. Post-surgery Logiparin Study Group. *Thromb Res.* 1992; 65:641-650.
21. Levine M, Planes A, Hirsh J, et al: The relationship between antifactor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62: 940-944.
22. Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special doping consideration required? *Clev Clinic J Med.* 2005; 72: S37-S42.
23. The Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for instable angina patients: results of TIMI 11 A. *J Am Coll 13.Cardiol.* 1997; 29:1474-1482.
24. Dinwoodey D, Ansell J. Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides. *Clin Geriatr Med* 2006; 22: 1-15.
25. Dinwoodet D, Ansell J. Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides: use in elderly patients. *Cardiol Clin* 2008; 26: 145-155.
26. Dinwoodet D, Ansell J. Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides: use in elderly patients. *Cardiol Clin* 2008; 26: 145-155.
27. Poveda-Fernandez J y Saenz-Madrigal. Síndromes Coronarios Agudos: evaluación y manejo. *Acta méd. costarric* 2000; 42 (3) : 101-108.
28. Jiménez D, Díaz G, Iglesias A, et al. La actividad anti-Xa depende del peso en pacientes médicos que reciben tromboprofilaxis con enoxaparina. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(12):660-3.