



Original

Enoxaparina en el tratamiento de la tromboembolia venosa: estudio observacional de práctica clínica habitual



Antoni Riera-Mestre^{a,b,*}, Ernest Raguer^c y Antoni Sicras-Mainar^d

^a Unidad de Tromboembolia Venosa, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^b Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

^d Health Economics and Outcomes Research (HEOR), Real Life Data, Badalona (Barcelona), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de enero de 2020

Aceptado el 21 de octubre de 2020

Palabras clave:

Enoxaparina

Heparina de bajo peso molecular

Tromboembolia venosa

Posología

Anticoagulación

R E S U M E N

Introducción: Existen diferentes tipos de heparina de bajo peso molecular con distintas posologías para el tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV).

Material y métodos: Estudio multicéntrico observacional-retrospectivo con inclusión de pacientes con TEV tratados con enoxaparina y con seguimiento de un año. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: hospitalario y ambulatorio. El objetivo del estudio es describir el uso de las 2 pautas de enoxaparina (150 UI/kg al día y 100 UI/kg cada 12 h) en el tratamiento de la TEV en ambos grupos.

Resultados: Se incluyó a 896 pacientes; el 44,5% iniciaron enoxaparina en el hospital y el 55,6% de forma ambulatoria. Los pacientes hospitalarios respecto a los ambulatorios mostraron mayor edad (69,6 vs. 66,1), presentación como embolia pulmonar (63,1 vs. 5,8%), comorbilidad medida por el índice Charlson (3,0 vs. 2,5) y uso de antiagregantes (68,8 vs. 51,4%) y corticosteroides (25,1 vs. 13,7%). La posología utilizada fue de una vez al día en el 78,3% y de 2 veces al día en el 21,7% de los pacientes, sin diferencias entre ambos grupos. La duración media del tratamiento (84,7 vs. 59,1 días) fue superior en los pacientes hospitalarios. El porcentaje de pacientes que modificaron la pauta posológica (22,6 vs. 20,9%) fue similar en ambos grupos. Los pacientes con TEV y cáncer mayoritariamente fueron del ámbito ambulatorio y recibieron la pauta de una vez al día.

Conclusiones: La pauta de una vez al día resultó la más utilizada tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio. En una quinta parte de los pacientes se modifica la pauta de enoxaparina durante el seguimiento.

© 2021 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/>).

Enoxaparin in the treatment of venous thromboembolism: an observational study in usual clinical practice

A B S T R A C T

Keywords:

Enoxaparin

Low molecular weight heparin

Venous thromboembolism

Dosage

Anticoagulation

Introduction: There are various types of low molecular weight heparins with different dosages for the treatment of venous thromboembolism (VTE).

Material and methods: Multicentre observational-retrospective study including patients with VTE treated with enoxaparin and followed for one year. Patients were divided into 2 groups: hospital and outpatient. The objective of the study was to describe the use of 2 enoxaparin dosages (150 IU/kg per day and 100 IU/kg per 12 hours) in the treatment of VTE in the 2 groups.

Results: A total of 896 patients were included: 44.5% initiated enoxaparin in hospital and 55.6% as outpatients. The hospital patients compared with outpatients were older (69.6 vs. 66.1 years), had a higher Charlson index (3.0 vs. 2.5), and more pulmonary embolism (63.1 vs. 5.8%), and antiplatelet agent (68.8 vs. 51.4%) and corticosteroid use (25.1 vs. 13.7%). The dosage was once a day in

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ariera@bellvitgehospital.cat (A. Riera-Mestre).

78.3% and twice a day in 21.7% of patients, with no between-group differences. Mean treatment duration (84.7 vs. 59.1 days) was higher in the hospital patients. The percentage of patients in whom the dosage was modified (22.6 vs. 20.9%) was similar between groups. Patients with VTE and cancer were mostly outpatients and received enoxaparin once a day.

Conclusions: The once-a-day dosage was the most widely used in both hospital patients and outpatients. In one fifth of patients, the enoxaparin dosage was modified during follow up.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La tromboembolia venosa (TEV), que mayoritariamente se manifiesta como trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP), representa la tercera causa de enfermedad cardiovascular aguda, tras el síndrome coronario y el accidente cerebrovascular¹. Su incidencia anual se estima alrededor de 50 casos/100.000 habitantes para la EP y es casi el doble para la TVP². Además, la incidencia de la TEV aumenta con la edad: es hasta 8 veces más frecuente en pacientes mayores de 80 años que en menores de 50 años²⁻⁴. Se estima que dicha incidencia se encuentra en ascenso debido al envejecimiento poblacional, a una mayor prevalencia de los factores de riesgo asociados (obesidad, cáncer, cirugía, etc.) y a un mayor uso y mejor resolución de las técnicas de imagen^{5,6}. También hay que tener en cuenta que la TEV, respecto los pacientes que no la presentan como complicación, prácticamente duplica el coste en los pacientes con cáncer o en aquellos ingresados por enfermedad quirúrgica o médica^{7,8}. Todo ello enfatiza la importancia de la TEV como problema de salud y la necesidad de optimizar su manejo.

Excepto en la EP con inestabilidad hemodinámica, en la que debe valorarse el uso de terapias de reperfusión, la anticoagulación es el tratamiento recomendado^{3,9,10}. La última versión de las guías de la *American College of Chest Physician* y la recientemente publicada de la *European Society of Cardiology/European Respiratory Society* recomiendan el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como primera elección en pacientes con TEV sin cáncer^{3,9}. A pesar de ello, y debido a su larga evidencia científica, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) continúan siendo ampliamente utilizadas en el tratamiento de la fase aguda de la TEV en todo tipo de pacientes. Además, en el paciente con cáncer o cuando existe una recurrencia de TEV bajo tratamiento con anticoagulantes anti-vitamina K (AVK) o anticoagulantes orales de acción directa, se recomienda el uso de HBPM^{3,11}.

Actualmente en España hay 5 HBPM comercializadas (tabla 1). Todas ellas están indicadas para el tratamiento de la TEV y se consideran equivalentes, pero no intercambiables. Bemiparina y tinzaparina disponen de una pauta de administración única diaria. Dalteparina y nadroparina disponen de 2 pautas posológicas aprobadas para el tratamiento de la TEV: una pauta de administración única diaria y una pauta de administración de 2 veces al día; la dosis total diaria en los 2 casos es la misma. Enoxaparina y sus biosimilares disponen también de 2 pautas de administración de una y 2 veces al día, pero en este caso la dosis diaria administrada con la pauta una vez al día de enoxaparina es 150 UI/kg (1,5 mg/kg), mientras que la dosis administrada con la pauta 2 veces al día es 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 h¹²⁻¹⁴. El objetivo del presente estudio es describir las diferencias de uso de ambas pautas de enoxaparina en el tratamiento de la TEV en función del ámbito hospitalario o ambulatorio.

Material y método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico y longitudinal (de carácter retrospectivo), realizado a partir de la revisión

de los registros médicos de pacientes con TEV. Dichos datos se obtuvieron a partir de los registros sanitarios de diversos centros de atención primaria y hospitales de 7 comunidades autónomas españolas (1,9 millones de pacientes). Toda la información estaba unificada en la base de datos anonimizada BIG-PAC®, de Real Life Data (RLD; <http://www.encepp.eu/encepp/search.htm>). BIG-PAC® es una base de datos administrativa (registros médicos electrónicos) representativa de la población española que permite la trazabilidad del paciente (datos procedentes de atención primaria y hospitales; áreas integradas de salud; desde el año 2012)¹⁵. La información respecto al tratamiento se obtuvo de los registros procedentes de la dispensación farmacológica. La identificación de los principios activos se realizó según la Clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC, del inglés *Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*)^{12,16,17}. Se respetó la confidencialidad de los datos de los pacientes según la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley 15/1999 de 13 de diciembre). El estudio fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital de Terrassa (Barcelona).

Objetivos

El objetivo principal es describir el perfil de uso en el ámbito hospitalario y ambulatorio de las pautas de una o 2 veces al día de enoxaparina en el tratamiento de la TEV en situación de práctica clínica habitual. Los objetivos secundarios fueron: determinar el porcentaje de los pacientes que durante el tratamiento cambian de pauta posológica y describir el uso de las 2 pautas de tratamiento en poblaciones especiales.

Pacientes

Los pacientes a estudio fueron aquellos que iniciaron enoxaparina para el tratamiento de un episodio agudo de TEV y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: a) tener edad ≥ 18 años, b) estar activos en la base de datos > 12 meses antes de iniciar el estudio, c) constar en el programa de prescripciones crónicas para la obtención de las recetas médicas y d) presentar ≥ 2 registros sanitarios durante un seguimiento de un año. El periodo de inclusión fue del 01/01/2016 al 31/12/2017. Se excluyó a aquellos pacientes trasladados a otros centros o desplazados fuera de zona, institucionalizados o con una enfermedad terminal.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos en función del ámbito de prescripción inicial: a) hospitalario (que incluye el ingreso) y b) ambulatorio (que incluye la atención primaria, consultas de otros especialistas y servicios de urgencias).

Variables

Se describieron variables sociodemográficas y clínicas. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el filtrado glomerular (CKD-EPI). Como variable de la comorbilidad, se utilizó el índice de de Charlson y el número total de comorbilidades crónicas¹⁸. Se consideró como TEV la TVP, el TEP y la trombosis venosa superficial (TVS)/otras localizaciones. Se recogieron los antecedentes de

Tabla 1
Tipos de HBPM comercializados en España

Nombre comercial	Principio activo	Año de comercialización	Peso molecular (Da)	Vida media plasmática (h)	Pico de acción (h)	Cociente anti Xa/IIa	Dosificación tratamiento TEV (UI/kg)
Clexane	Enoxaparina	1989	4.500	7 ^a	3 a 5	3,6	150/24 h o 100/12 h
Fragmin	Dalteparina	1989	6.000	3-4	3-4	2,7 ^b	200/24 h o 100/12 h
Fraxiparina	Nadroparina	2000	4.300	8-10 ^a	3	2,5-4	171/24 h o 86/12 h
Hibor	Bemiparina	1998	3.600	5-6	3-4	8	115/24 h
Innohep	Tinzaparina	2013	6.500	3,7	4-6	1,5-2,5	175/24 h

^a Tras la administración de dosis repetidas

^b No disponible en FT.

El estudio fue patrocinado por Sanofi Aventis. A. Riera ha recibido honorarios por ponencias de Sanofi, Rovi, Leo Pharma y Techdow. E. Raguer y A. Sicras-Mainar no declaran conflictos de interés.

hemorragia reciente (<30 días antes de la TEV), inmovilidad (2 meses antes de la TEV) o pacientes con intervención quirúrgica previa (<3 meses antes de la TEV). Se definió como poblaciones especiales aquellos pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), cáncer o embarazo. Los diagnósticos se obtuvieron de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10-MC).

La enoxaparina se identificó, según la clasificación ATC, como B01AB05^{16,17}. Durante el periodo de estudio no estaban comercializados ninguno de los biosimilares de enoxaparina¹³. Se recogió la duración del tratamiento (definiendo como pauta de administración a largo plazo aquella con una duración ≥ 90 días) y la medicación concomitante (agentes antitrombóticos [B01A], corticosteroides sistémicos [H02A] y antiinflamatorios no esteroideos sistémicos [M01]).

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; para las variables cuantitativas se utilizaron la media, desviación estándar (DE), mediana y percentiles 25 y 75 de la distribución (amplitud intercuartil). Los intervalos de confianza (IC) del 95% para la estimación de parámetros se basaron en el número total de sujetos con valores no perdidos. La comparación entre grupos de la distribución de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de χ^2 . La comparación de la distribución de las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se efectuó mediante la prueba de la t de Student y, en caso contrario, se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Se consideró que las diferencias eran significativas cuando $p < 0,05$. El análisis estadístico se hizo mediante el programa informático SPSSWIN versión 23.

Resultados

Durante el periodo de inclusión, se incluyó a 896 pacientes (fig. 1). La media de edad fue de 67,7 (DE: 16,1) años y el 58,8% fueron hombres. Del total de los pacientes, 498 (55,6%) fueron tratados en el ámbito ambulatorio y 398 (44,5%) en el hospitalario ($p < 0,001$). Los pacientes que iniciaron tratamiento con enoxaparina en el ámbito hospitalario respecto al ambulatorio mostraron una mayor edad (69,6 vs. 66,1; $p = 0,001$) y forma de presentación, como EP (63,1 vs. 5,8%; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso, IMC y filtrado glomerular. Del conjunto de pacientes, el promedio del índice de Charlson fue de 1,0 puntos y el de enfermedades crónicas de 2,7 por paciente; el 33,1% presentaba hipertensión arterial y el 13,6%, diabetes. Los pacientes que iniciaron tratamiento en el ámbito hospitalario presentaron mayor comorbilidad (3,0 vs. 2,5; $p = 0,011$)

y un mayor uso de antiagregantes plaquetarios (68,8 vs. 51,4%; $p < 0,001$) y corticosteroides sistémicos (25,1 vs. 13,7%; $p < 0,001$) (tabla 2).

Según la posología de enoxaparina administrada, en el 78,3% de los pacientes se utilizó la pauta de una vez al día y en el 21,7% la de 2 veces al día, sin diferencias significativas entre los pacientes hospitalarios y los ambulatorios. La duración media del tratamiento fue de 70,5 días, similar en ambos grupos. Tanto en los pacientes a los que se prescribió la pauta de una vez como de 2 veces al día, aquellos que la iniciaron en el ámbito hospitalario presentaron una duración mayor del tratamiento que los de inicio ambulatorio. Del total de pacientes, en 203 (22,7%) se mantuvo el tratamiento con enoxaparina durante ≥ 90 días. El porcentaje de estos pacientes fue también superior en el grupo hospitalario que en el ambulatorio (28,1 vs. 18,3%; $p < 0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que modificaron la pauta posológica entre ambos grupos (22,6 vs. 20,9%). Sin embargo, este porcentaje fue superior entre los pacientes tratados con enoxaparina durante ≥ 90 días, en el que el 55,2% modificaron la pauta de tratamiento inicial. Este porcentaje fue estadísticamente inferior en el grupo de ámbito hospitalario que en el ambulatorio (49,1 vs. 60,4%; $p = 0,033$) (tabla 3).

En cuanto al uso de las pautas posológicas de enoxaparina en poblaciones especiales, la pauta de administración de una vez al día prevaleció en todos los grupos analizados (obesidad: 73,6%; cáncer: 82,2% y embarazadas: 100%). Los pacientes con cáncer fueron tratados mayoritariamente en el ámbito ambulatorio respecto al hospitalario (7,5 vs. 2,5%; $p < 0,001$); en este subgrupo de pacientes se utilizó con mayor frecuencia la pauta de una vez al día en los pacientes ambulatorios que en los hospitalarios (88,6 vs. 60%; $p < 0,001$) (tabla 4).

Discusión

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con TEV (55,6%) fueron tratados inicialmente en el ámbito ambulatorio. Este hecho es debido a que, obedeciendo a la historia natural de la TEV, la mayoría de los episodios en nuestra serie fueron TVP, en la que se recomienda un tratamiento ambulatorio^{2,9,19}. Los pacientes tratados en el ámbito ambulatorio eran más jóvenes, con menor comorbilidad y recibían en menor proporción tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios y corticosteroides sistémicos que los pacientes tratados en el ámbito hospitalario. La presencia de comorbilidades es un motivo de ingreso en el manejo de la TEV, especialmente en la EP^{3,9}. Aunque en la EP de bajo riesgo de mortalidad se recomienda un alta precoz, la mayoría de los pacientes con EP en España siguen ingresando en el hospital^{3,14}.

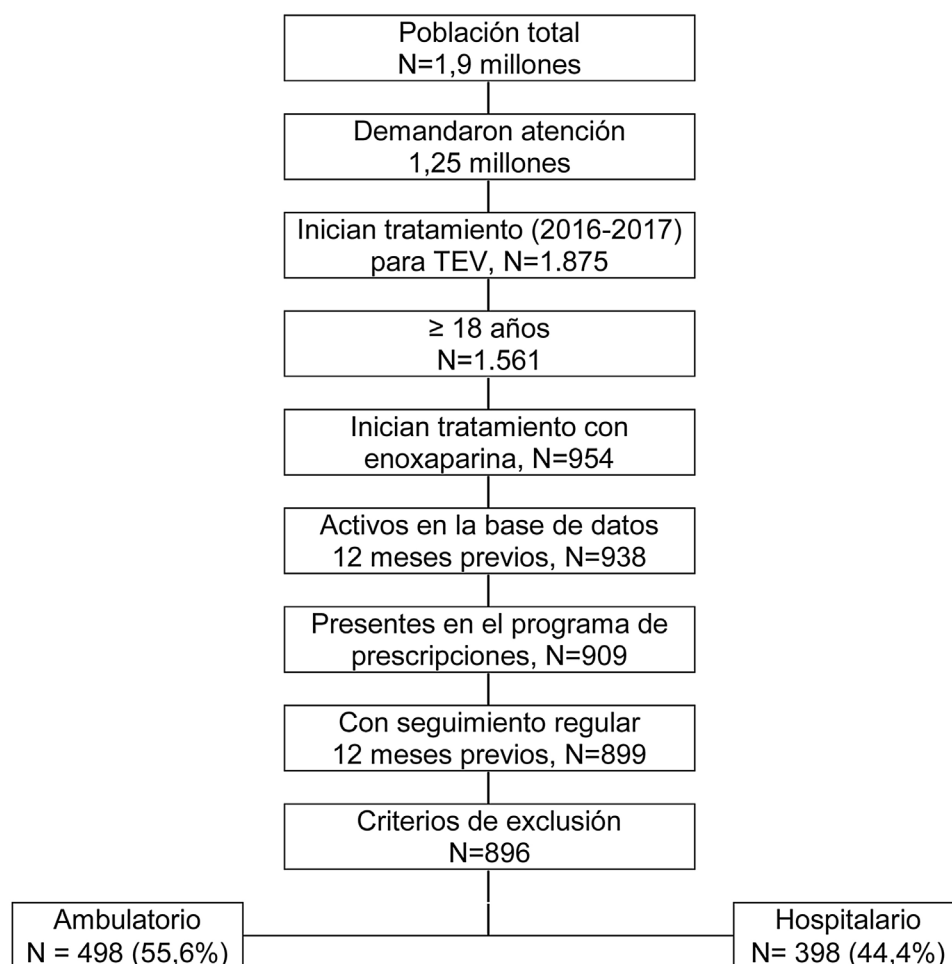


Figura 1. Esquema general del estudio.

A pesar de ello, la estancia media hospitalaria de los pacientes con EP ha disminuido en los últimos años en España⁶.

La duración media del tratamiento con enoxaparina en nuestro estudio es elevada (84,7 días en los pacientes hospitalarios vs. 59,1 días en los ambulatorios). Esto se debe a que más de una quinta parte de los pacientes recibió tratamiento durante al menos 90 días (28,1 vs. 18,3%). Estos resultados son similares a un estudio previo con datos del Registro RIETE, en el que un 28,3% de los pacientes tratados recibían HBPM a largo plazo, con una media de tratamiento de 114,4 días²⁰.

En nuestro estudio, la pauta de una vez al día fue la empleada en 3 de cada 4 pacientes en ambos ámbitos de prescripción. Este porcentaje contrasta con los resultados de un reciente estudio del Registro RIETE que comparaba la eficacia y seguridad de las 2 pautas de enoxaparina en el tratamiento de la TEV. En dicho estudio, el 72% de los pacientes fueron tratados inicialmente con la pauta de administración de 2 veces al día. Esta diferencia podría deberse en parte a que en dicha serie más del 60% de los pacientes presentaban TEV en forma de EP, mientras que era del 31% en nuestra serie¹⁴. Probablemente ese mayor porcentaje de EP y un mayor origen hospitalario de los pacientes comporte una mayor prevalencia de comorbilidades y EP con mayor riesgo de mortalidad, en los que se prefiera la pauta de 2 veces al día. Desafortunadamente, no disponemos de datos de la estratificación de los episodios de EP en nuestro estudio.

El riesgo de sangrado es mayor en los 3 primeros meses, por lo que se recomiendan reevaluaciones periódicas durante el

seguimiento^{3,9,21}. Para la valoración del riesgo de sangrado pueden utilizarse distintas escalas o el propio juicio clínico de acuerdo con factores de riesgo hemorrágico^{9,22}. Estas valoraciones periódicas deberían permitir detectar la aparición de factores de riesgo hemorrágico y modificarlos, si es posible o, de lo contrario, podrían influir en la duración o régimen del tratamiento anticoagulante⁹. Esta podría ser la causa de las modificaciones de la pauta de enoxaparina en nuestro estudio, que ocurrió en un 21,7% de los pacientes y en el 55,2% de los tratados ≥ 90 días. Estos datos reflejan que ambas pautas de administración de enoxaparina no son percibidas como alternativas asociadas a perfiles de pacientes concretos, sino como formas de utilizar el fármaco que permiten adaptarse a la evolución de los pacientes y que aportan una mayor flexibilidad al tratamiento de la TEV. A pesar de la mayor comodidad de los anticoagulantes orales de acción directa, el tratamiento a largo plazo con HBPM representa una alternativa con evidencia científica en el tratamiento de la TEV, como ocurrió en el 22,7% de nuestros pacientes^{14,23,24}. Es fundamental un diagnóstico, tratamiento y seguimiento correctos de los pacientes con TEV para reducir el riesgo de recurrencias y sus complicaciones crónicas^{3,9,25-27}.

Cuando analizamos las poblaciones especiales, la pauta de administración una vez al día fue también predominante en los pacientes obesos. Sin embargo, en pacientes con pesos > 100 kg sería esperable un mayor uso de la pauta de 2 veces al día para evitar la infradosificación que podría suponer la pauta de una vez al día. Además, debe considerarse que, en un reciente estudio, 28 pacientes

Tabla 2

Características basales

Grupos (ámbito)	Inicio hospitalario	Inicio ambulatorio	p
Pacientes n (%)	398 (44,4)	498 (55,6)	<0,001
<i>Género</i>			
Mujeres	188 (47,2)	181 (36,3)	
Hombres	210 (52,8)	317 (63,7)	0,001
<i>Edad (años)</i>			
Media (DE)	69,6 (15,1)	66,1 (16,7)	0,001
Mediana (P25–P75)	71 (61–80)	67 (55–81)	
<i>Peso en kg</i>			
Media (DE)	69,8 (22,7)	68,9 (18,1)	0,594
Mediana (P25–P75)	68 (54–82)	69 (56–81)	
<i>IMC en kg/m²</i>			
Media (DE)	28,4 (6,7)	28,0 (5,9)	0,571
Mediana (P25–P75)	27 (24–32)	28 (24–31)	
<i>Filtrado glomerular n (%)</i>			
>60 mL/min	378 (95,2)	483 (96,8)	0,865
30–60 mL/min	16 (3,9)	13 (2,7)	0,455
<30 mL/min	4 (0,9)	2 (0,5)	0,387
<i>Comorbilidad</i>			
Índice de Charlson	1,1 (0,7)	0,9 (0,6)	0,025
Promedio de diagnósticos n (%)	3,0 (1,2)	2,5 (1,0)	0,011
0	158 (39,7)	235 (47,2)	0,017
1	129 (32,4)	153 (30,7)	0,522
2	72 (18,1)	69 (13,9)	0,038
3 +	39 (9,8)	41 (8,2)	0,016
<i>Comorbilidades asociadas n (%)</i>			
Hipertensión arterial	144 (36,2)	153 (30,7)	0,085
Diabetes mellitus	66 (16,6)	56 (11,2)	0,021
Cardiopatía isquémica	46 (11,6)	30 (6,0)	0,003
Ictus previo	11 (2,8)	3 (0,6)	0,010
Enfermedad arterial periférica	12 (3,0)	15 (3,0)	0,998
Insuficiencia cardíaca	31 (7,8)	33 (6,6)	0,502
Asma	22 (5,5)	35 (7,0)	0,102
EPOC	25 (6,3)	26 (5,2)	0,496
Síndrome depresivo	25 (6,3)	14 (2,8)	0,011
<i>Medicación concomitante n (%)</i>			
Antiagregantes plaquetarios	274 (68,8)	256 (51,4)	<0,001
Antiinflamatorios no esteroideos	122 (30,7)	166 (33,3)	0,393
Corticosteroides sistémicos	100 (25,1)	68 (13,7)	<0,001
<i>Factores de riesgo n (%)</i>			
Inmovilidad	12 (3,0)	16 (3,2)	0,777
Cirugía previa	22 (5,5)	33 (6,6)	0,893
Hemorragia previa	17 (4,3)	24 (4,8)	0,697
<i>Forma de presentación de la TEV n (%)</i>			
TVP	141 (35,2)	450 (90,4)	<0,001
EP	251 (63,1)	29 (5,8)	<0,001
TVS/otras localizaciones	7 (1,8)	19 (3,8)	0,021

Valores expresados en números absolutos y porcentaje; o media y desviación estándar, o mediana y percentiles 25–75, si se especifica.

DE: desviación estándar; EP: embolia pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; P: percentil; p: significación estadística; TEV: tromboembolia venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial.

con peso > 100 kg que recibieron pautas de enoxaparina inadecuadamente inferiores a 1 mg/kg cada 12 h mostraron niveles de actividad anti-Xa inferiores que 102 pacientes con peso > 100 kg que recibieron dicha pauta ajustada al peso²⁸. En los pacientes con cáncer y en embarazadas, se recomienda el uso de HBPM en el tratamiento a largo plazo de la TEV^{3,9,11,29,30}. En nuestro estudio, los pacientes con cáncer fueron tratados mayoritariamente en el ámbito ambulatorio, con un predominio del uso de la pauta una vez al día, de acuerdo con la evidencia de la pauta de 1,5 mg/kg al día de enoxaparina en los estudios CANTHANOX y ONCENOX^{31,32}.

El actual estudio presenta unas fortalezas y limitaciones que deben mencionarse. Entre las fortalezas, el hecho de que las decisiones de indicación de tratamiento con HBPM ya hayan sido tomadas con anterioridad asegura que no se ha interferido en la decisión terapéutica. Al contrario, los resultados reflejan una realidad de

práctica clínica habitual en el manejo de la TEV en España. Entre las limitaciones, debe destacarse que los resultados serían extrapolables solo a aquellos países en los que se disponga de ambas pautas de administración de enoxaparina. Además, otra limitación sería la posible falta de alguna variable que pudiera influir en los resultados (nivel socioeconómico, complicaciones clínicas, etc.). También la falta de estratificación del tipo de TEV no asociada a cáncer (provocado o no provocado) o del factor de riesgo de recurrencia, del riesgo de sangrado y de los motivos de la modificación de la pauta de enoxaparina representan limitaciones del estudio. Sin embargo, los resultados reflejan la variabilidad clínica del manejo de la TEV de acuerdo con las principales recomendaciones y al uso recomendado en la ficha técnica de los fármacos anticoagulantes, aunque solo se analiza el uso de enoxaparina y no de otras HBPM.

En conclusión, más de la mitad de los pacientes diagnosticados de TEV que reciben enoxaparina son tratados inicialmente en

Tabla 3

Detalle de las pautas posológicas de enoxaparina por grupos de estudio

Grupos (ámbito)	Inicio hospitalario	Inicio ambulatorio	p
Pacientes n (%)	398 (44,4)	498 (55,6)	<0,001
Pauta posológica n (%)			
1 vez al día	302 (75,9)	400 (80,3)	0,149
2 veces al día	96 (24,1)	98 (19,7)	0,068
Duración (días)			
Media (DE)	84,7 (109,1)	59,1 (106,7)	0,002
Mediana (P25-P75)	18 (10-59)	19 (12-60)	
• 1 vez al día			
Media (DE)	87,8 (117,0)	58,0 (100,9)	<0,001
Mediana (P25-P75)	29 (10-117)	11 (9-29)	
• 2 veces al día			
Media (DE)	74,8 (104,0)	63,6 (109,5)	0,022
Mediana (P25-P75)	16 (14-85)	15 (6-43)	
Modifican la pauta posológica, n (%)	90 (22,6)	104 (20,9)	0,532
Tratamiento a largo plazo ≥ 90 días			
Pacientes, n (%)	112 (28,1)	91 (18,3)	<0,001
Pauta posológica n (%)			
1 vez al día	88 (78,6)	70 (76,9)	0,482
2 veces al día	24 (21,4)	21 (23,1)	0,478
Modifican la pauta posológica	195 (49,1)	301 (60,4)	0,033
Forma de presentación de la TEV			
TVP			
Media (DE)	76,4 (108,2)	58,1 (102,0)	<0,001
Mediana (P25-P75)	18 (10-58)	14 (9-29)	
EP			
Media (DE)	88,5 (115,6)	45,7 (77,2)	<0,001
Mediana (P25-P75)	22 (10-60)	12 (9-28)	
TVS/otras localizaciones			
Media (DE)	117,3 (169,4)	104,7 (138,6)	0,846
Mediana (P25-P75)	25 (10-112)	20 (14-42)	

Valores expresados en números absolutos y porcentaje; o media y desviación estándar, o mediana y percentiles 25-75, si se especifica.

DE: desviación estándar; P: percentil; p: significación estadística.

Tabla 4

Uso de las pautas posológicas de enoxaparina en poblaciones especiales

Grupos (ámbito)	Inicio hospitalario (n = 398) n (%)	Inicio ambulatorio (n = 498) n (%)	p
Pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg/m²)	86 (21,6)	92 (18,5)	0,243
1 vez al día	63 (73,3)	68 (73,9)	0,587
2 veces al día	23 (26,7)	24 (26,1)	0,338
Modifican la pauta posológica	9 (9,8)	15 (17,4)	0,135
Tratamiento a largo plazo ≥ 90 días	9 (9,8)	16 (18,5)	0,090
Pacientes con cáncer	10 (2,5)	35 (7,5)	<0,001
1 vez al día	6 (60,0)	31 (88,6)	<0,001
2 veces al día	4 (40,0)	4 (11,4)	<0,001
Modifican la pauta posológica	0 (0,0)	11 (31,4)	0,041
Tratamiento a largo plazo ≥ 90 días	0 (0,0)	23 (65,7)	<0,001
Mujeres embarazadas	8 (2,0)	5 (1,0)	0,211
1 vez al día	8 (100)	5 (100)	0,999
2 veces al día	0 (0,0)	0 (0,0)	0,897
Modifican la pauta posológica	2 (40,0)	0 (0,0)	0,052
Tratamiento a largo plazo ≥ 90 días	3 (60,0)	3 (37,5)	0,429

Valores expresados en números absolutos y porcentaje.

IMC: índice de masa corporal; p: significación estadística.

el ámbito ambulatorio. Tanto en pacientes que inician su tratamiento en el ámbito ambulatorio como hospitalario, la pauta de administración una vez al día de enoxaparina fue la más utilizada. El disponer de 2 pautas de administración puede aportar una mayor flexibilidad e individualización del tratamiento de los pacientes con TEV.

Autoría/colaboraciones

A. Riera-Mestre y A. Sicras-Mainar participaron en la concepción del estudio. Todos los autores participaron en el diseño del manuscrito, la interpretación de los datos, redacción, revisión y la aprobación de la versión del manuscrito remitido. La recogida de los datos y el análisis estadístico fueron realizados por A. Sicras-Mainar.

Conflicto de intereses

El estudio fue patrocinado por Sanofi Aventis. A. Riera ha recibido honorarios por ponencias de Sanofi, Rovi, Leo Pharma y Techdow. E. Raguer y A. Sicras-Mainar no declaran conflictos de interés.

Bibliografía

- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al., ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;**34**:2363–71.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;**118**:1340–7.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 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.
- Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: The Worcester VTE study (1985–2009). *Am J Med* 2014;**127**:829–39.
- De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;**44**:942–50.
- Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Petterson TM, Long KH, et al. Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness. *Am J Manag Care* 2015;**21**:e255–63.
- Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Park MS, Petterson TM, et al. Direct medical costs attributable to venous thromboembolism among persons hospitalized for major operation: A population-based longitudinal study. *Surgery* 2015;**157**:423–31.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;**149**:315–52.
- Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res* 2014;**134**:1265–71.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019. JCO1901461.
- Ficha técnica Clexane® (enoxaparina sódica) [en línea]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 22 jul 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>.
- Rossert J. EMEA guidelines on biosimilars and their clinical implications. *Kidney Blood Press Res* 2007;**30**(Suppl 1):13–7.
- Trujillo-Santos J, Bergmann JF, Botoluzzi C, López-Reyes R, Giogi-Pierfranceschi M, López-Sáez JB, et al. Once versus twice daily enoxaparin for the initial treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2017;**15**:429–38.
- Sicras-Mainar A, Enríquez JL, Hernández I, Sicras-Navarro A, Aymerich T, León M. Validation and representativeness of the Spanish BIG-PAC database: Integrated computerized medical records for research into epidemiology, medicines and health resource use (Real Word Evidence). *Value Health* 2019 (Supplement 3):S734.
- The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD): World Health Organization [consultado 22 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>.
- Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. BOE-A-2003-20257 [consultado 22 Jul 2019]. Disponible en <https://www.boe.es/eli/es/rd/2003/10/31/1348>.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40**:373–83.
- Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, Gallego P, Babalis D, Santos M, et al. Home vs in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 2014;**59**:1362–7.
- Maurizot A, Bura-Riviere A, Gritti A, Bertolotti L, Hernandez Blasco L, Ciamai-chella M, et al. [Venous thromboembolic disease: Comparison of management practices in France, Italy and Spain] [artículo en francés]. *J Med Vasc* 2017;**42**:6–13.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;**92**:199–205.
- Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2014;**112**:511–21.
- Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Martí X, Colomé E, Bonell A, et al. A randomised open-label trial comparing log-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**37**:349–56.
- Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R, Martí-Mestre X, Colomé E, Iguez I. Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg* 2010;**24**:628–39.
- Becattini C, Giustozzi M, Cerdà P, Cimini LA, Riera-Mestre A, Agnelli G. Risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism: Role of residual pulmonary obstruction and persistent right ventricular dysfunction. A meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;**17**:1217–28.
- Hooper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:573–82.
- Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidencebased prevention, diagnosis, and treatment strategies. *Circulation* 2014;**130**:1636–61.
- MacLachlan KH, Stevens HP, Tran HA, Chunilal SD. Weight-based enoxaparin for venous thromboembolism in obesity gives similar anti-Xa levels to patients <100kg, with no increase in major bleeding. *Semin Thromb Hemost* 2019;**45**:94–9.
- Zheng J, Chen Q, Fu J, Lu Y, Han T, He P. Critical appraisal of international guidelines for the prevention and treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;**19**:199.
- Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;**20**:e566–81.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1729–35.
- Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;**12**:389–96.