

## Trabajo Fin de Máster

### MÁSTER UNIVERSITARIO DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Monitorización de la actividad anti-Xa de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con trombosis y enfermedad oncológica

Anti-Xa monitoring of low-molecular-weight heparin in patients with thrombosis and cancer

Autora: Laura Villarroya Martínez

Director/es:

- **Dr. Jose Manuel Calvo Villas:** Jefe de Sección de Laboratorio del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet. Unidad de Hemostasia y Trombosis.
- **Dra. Nuria Fernández Mosteirín:** Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet. Unidad de Hemostasia y Trombosis.

FACULTAD DE MEDICINA  
CURSO 2022-2023

## Tabla de contenido

<b>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
1.2 <i>ANTICOAGULACIÓN EN LA TAC.....</i>	7
1.3 <i>MONITORIZACIÓN DEL NIVEL DE ANTICOAGULACIÓN DE LAS HBPM .....</i>	11
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>14</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
4.2 <i>DETERMINACIONES DE LABORATORIO DE ACTIVIDAD ANTI-Xa.....</i>	18
4.3 <i>MODIFICACIONES EN EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.....</i>	19
4.4 <i>EFICACIA .....</i>	20
4.5 <i>SEGURIDAD.....</i>	21
4.6 <i>FIN DE LA MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-Xa .....</i>	23
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>9. LIMITACIONES .....</b>	<b>26</b>
<b>10. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES.....</b>	<b>27</b>
<b>11. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>28</b>

## **ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

**Tabla 1.** Características de los tratamientos anticoagulantes

**Tabla 2.** Características de las HBPM

**Tabla 3.** Experiencia de los principales estudios con HBPM en el tratamiento de la TAC

**Tabla 4.** Variables demográficas, del tumor y de laboratorio de los pacientes

**Tabla 5.** Determinaciones fuera de rango terapéutico y modificaciones en el tratamiento

**Tabla 6.** Episodios de ETEv por HBPM

**Tabla 7.** Pacientes con retrombosis

**Tabla 8.** Episodios de efectos adversos por HBPM

**Tabla 9.** Pacientes con episodios hemorrágicos

**Tabla 10.** Causas del fin de monitorización según tipo de HBPM

**Tabla 11.** Comparación de eventos de trombosis y hemorragia entre las HBPM

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1.** Mecanismo de acción de las HBPM en el proceso de la hemostasia

**Figura 2.** Diagrama de flujo para incluir a pacientes en el estudio

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

ACO: anticoagulante oral  
ACODs: anticoagulantes orales de acción directa  
ASH: Sociedad Americana de Hematología  
AVK: antivitamina K  
CEICA: Comité de Ética de Investigación de Aragón  
CI: consentimiento informado  
CH: concentrado de hematíes  
DS: desviación estándar  
ETEv: enfermedad tromboembólica venosa  
FA: fosfatasa alcalina  
FR: función renal  
GFR: filtrado renal glomerular  
GGT: gamma-glutamil transferasa  
GOT/AST: aspartato aminotransferasa  
GPT/ALT: alanina aminotransferasa  
Hb: hemoglobina  
HBPM: heparina de bajo peso molecular  
HCE: historia clínica electrónica  
HDA: hemorragia digestiva alta  
HDB: hemorragia digestiva baja  
HNF: heparina no fraccionada  
IMC: índice de masa corporal  
INR: ratio internacional normalizada  
ISTH: sociedad internacional de trombosis y hemostasia  
KG: kilogramos  
RIC: rango intercuartílico  
SEOM: sociedad española de oncología médica  
SIL: sistema informático de laboratorio  
TAC: trombosis asociada a cáncer  
TRC: trombosis relacionada con catéter  
TEP: tromboembolismo pulmonar  
TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado  
TVP: trombosis venosa profunda

## RESUMEN

**Antecedentes:** La heparina de bajo peso molecular es el tratamiento de elección para la trombosis asociada al cáncer (TAC). La utilidad de monitorizar el nivel de anticoagulación de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) mediante la determinación de la actividad anti-FXa en pacientes con una enfermedad oncológica es controvertido.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la anticoagulación con HBPM mediante la monitorización de la actividad de anti-Xa en pacientes con una enfermedad oncológica.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se evalúan los resultados de las determinaciones de la actividad de anti-Xa en nuestro centro desde enero de 2018 a junio de 2023. Se analizan variables demográficas, relacionadas con el paciente, el tumor y de laboratorio. Se recogieron los resultados de las determinaciones de la actividad anti-Xa, los episodios de hemorragia y de nueva trombosis a lo largo del seguimiento. La comparación entre los distintos tipos de HBPM respecto a los eventos de trombosis y hemorragia se llevó a cabo con el Test exacto de Fisher.

**Resultados:** Se analizaron 447 determinaciones de actividad anti-Xa procedentes de 50 pacientes. La mediana de determinaciones de anti-Xa por paciente de 8,5 (RIQ, 6–11). 108 resultados de actividad anti-Xa (24,1%) estaban en rango supratrapéutico y 34 (7,6%) infratrapéutico. Un resultado fuera de rango terapéutico en 21 determinaciones anti-Xa (34,2%) supuso la modificación de la pauta de HBPM. Se detectaron seis episodios de ETEv en 6 pacientes, 4 tromboembolismos pulmonares (TEP), una trombosis venos profunda (TVP) y una trombosis relacionada con catéter (TRC). Se registraron seis episodios de hemorragia en seis pacientes siendo la actividad anti-Xa supratrapéutica en dos pacientes en el momento del sangrado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los eventos de trombosis y hemorragia entre bemiparina y enoxaparina y tinzaparina.

**Conclusiones:** La monitorización de la anticoagulación mediante los niveles de anti-Xa puede ser útil en algunos pacientes con enfermedades oncológicas que reciban dosis terapéuticas de HBPM. Nuestros resultados en relación a eficacia y seguridad fueron similares a lo publicado por diferentes autores que utilizaron diferentes protocolos de monitorización. La comprobación de la actividad anti-Xa cuando la determinación está fuera del rango permite no modificar la dosis de HBPM en casos de errores en la preanalítica.

**Palabras clave:** Monitorización, anti-Xa, HBPM, cáncer.

## **ABSTRACT**

**Background:** Low-molecular-weight heparin is the standard treatment for cancer-associated thrombosis (CAT). The benefits of monitoring the level of anticoagulation of low molecular weight heparins (LMWH) by determining anti-FXa activity in patients with oncological disease is controversial.

**Objectives:** To assess the efficacy of LMWH anticoagulation by monitoring anti-Xa activity in patients with oncological disease.

**Methods:** Observational, descriptive, longitudinal and retrospective study. The results of anti-Xa activity determinations in our center are evaluated from 2018 to June 2023. Demographic, patient-related, tumor-related, and laboratory variables were analyzed. The results of the determinations of anti-Xa activity, episodes of bleeding and new thrombosis throughout the follow-up were included. The comparison between thrombosis and bleeding events with the different types of LMWH was drawn using Fisher's exact test.

**Results:** 447 determinations of anti-Xa activity from 50 patients were analyzed. The median number of anti-Xa determinations per patient was 8.5 (IQR, 6–11). 108 anti-Xa activity results (24,1%) were in the supratherapeutic range and 34 (7,6%) were infratherapeutic. A result out the therapeutic range in 21 anti-Xa determinations (34.2%) led to modification of the LMWH regimen. Six episodes of VTE were detected in 6 patients, 4 pulmonary thromboembolisms (PE), one deep vein thrombosis (DVT) and one catheter-related thrombosis (CRT). Six bleeding episodes were recorded in six patients, with anti-Xa activity being supratherapeutic in two patients at the time of bleeding. No statistically significant differences were observed between bemiparin and enoxaparin and tinzaparin for thrombosis and bleeding events.

**Conclusions:** Monitoring anticoagulation using anti-Xa levels may be useful in some patients with oncological diseases receiving therapeutic doses of LMWH. Our results in relation to efficacy and safety were similar to those published by different authors who used different monitoring protocols. Checking the anti-Xa activity when the determination is outside the range allows the LMWH dose not to be modified in cases of errors in the pre-analysis.

**Key words:** monitoring, anti-Xa, LMWH, cancer

## 1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con una enfermedad oncológica tienen un riesgo entre cuatro y siete veces mayor de padecer una enfermedad tromboembólica venosa (ETE<sub>v</sub>) respecto a la población general<sup>1-3</sup>. En estos pacientes, la trombosis venosa asociada a cáncer (TAC) representa la segunda causa de muerte evitable. Aunque la anticoagulación es el estándar de tratamiento para la TAC, su aplicación en el paciente con una enfermedad oncológica aumenta el riesgo de hemorragia en relación con los pacientes con cáncer que no reciben anticoagulación. Además, los pacientes con una TAC tienen una disminución de la supervivencia respecto a los pacientes con trombosis sin enfermedad neoplásica<sup>4,5</sup>.

La fisiopatología de la TAC depende de las características de las células neoplásicas. El tumor libera diferentes sustancias que condicionan un estado protrombótico. En este sentido, el factor tisular que activa directamente el factor X de la coagulación y la generación de trombina se expresa en las células blásticas de la leucemia y en las células tumorales de las neoplasias de órgano sólido<sup>6</sup>. El estado procoagulante asociado al cáncer también se produce por la liberación de citoquinas proinflamatorias, factores proangiogénicos y factor de crecimiento fibroblástico derivados de la proliferación rápida de las células tumorales<sup>7</sup>. La hiperreactividad de las plaquetas también juega un papel principal en la hipercoagulabilidad asociada a las enfermedades neoplásicas<sup>8-10</sup>. La hospitalización y la quimioterapia influyen en el riesgo protrombótico aumentado en el paciente con cáncer<sup>11-15</sup>.

### 1.2 ANTICOAGULACIÓN EN LA TAC

En la tabla 1 se resumen las características principales de los fármacos anticoagulantes disponibles para el tratamiento de la TAC en los pacientes con cáncer. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPMs) han demostrado tener una vida media más larga y ser más coste efectivas que la heparina no fraccionada (HNF). Además la HNF necesita una estrecha monitorización y no puede administrarse de forma ambulatoria<sup>20,26</sup>. Las últimas guías de la American Society of Hematology (ASH) para el tratamiento de la TAC no incluyen indicaciones del uso de HNF respecto a las HBPM u otros anticoagulantes<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Características de los tratamientos anticoagulantes

	AVK	HBPM	HNF	ACODS
<b>Fármacos</b>	Acenocumarol, warfarina	Enoxaparina, bemiparina, tinzaparina, dalteparina, nadroparina	Heparina sódica	Dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhiben la síntesis de factores de coagulación dependiente de la vitamina K	Potencia el efecto inhibitorio de la antitrombina sobre los factores IIa-Xa	Potencia el efecto inhibitorio de la antitrombina sobre los factores IIa-Xa	Inactivación del factor IIa: dabigatrán Inactivación de factor Xa: resto de ACODs
<b>Inicio de efecto</b>	Lento (más de 48-72 horas)	Rápido (vida media anti-Xa 3-6 horas)	Rápido (vida media anti-Xa: 1-1.5)	Pico de acción rápido (1-4h) con tiempo de acción entre 5 y 17 horas
<b>Metabolismo</b>	Metabolismo hepático citocromo P450	Primer paso hepático y eliminación renal en su práctica totalidad	Eliminación variable, dosis dependiente y por vía renal	Eliminación renal y metabolismo hepático citocromo P450
<b>Test alterado</b>	TP/INR	TTPa (variable, con tiempo de reptilase normal) /Anti-Xa	TTPa (mantener rango entre 1,5 y 2,5 veces el valor control)	TTPa: variable. Anti-Xa
<b>Normas de administración</b>	Con o sin comidas, horario regular	Administración subcutánea, con elevada biodisponibilidad	Administración intravenosa/ intraarterial, acción inmediata	No interacciones significativas con los alimentos

AVK: antivitaminas K, HBPM: heparina de bajo peso molecular, HNF: heparina no fraccionada, ACODs: anticoagulantes orales de acción directa, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado, TP: tiempo de protrombina, INR: ratio internacional normalizado

La HBPM es un glicosaminoglicano sulfatado que acelera el efecto inhibitorio de la antitrombina sobre las proteasas de la coagulación. Al unirse indirectamente a la antitrombina, la HBPM inactiva eficazmente el factor Xa de la coagulación. La HBPM se ha usado desde hace más de dos décadas como el anticoagulante de elección en la prevención y el tratamiento de la TAC<sup>20</sup>. Las principales características de las HBPM quedan reflejadas en la tabla 2.



**Tabla 2.** Características de las HBPM<sup>21</sup>

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Tinzaparina
<b>PM (kD)</b>	3,6	6	4,5	6,5
<b>Ratio anti-Xa/IIa</b>	9,7	2,5	3,9	2,6
<b>Ensayos Clínicos</b>	15	302	204	32
<b>Método de preparación</b>	Heparina despolimerizada obtenida de degradación alcalina	Despolimerización ácido nitroso	Bencilación seguida, despolimerización alcalina	Despolimerización enzimática con heparinasa
<b>Dosificación en Oncología</b>	115 UI/kg/24 horas	200 UI/kg/24 horas	150 UI/kg/24 horas	175 UI/kg/24 horas

PM: peso molecular, Kd: kilodalton, UI: unidades internacionales

El ensayo clínico CLOT<sup>18</sup> demostró que los pacientes con cáncer que recibían dalteparina durante seis meses a dosis 200 UI/kg/día tenían menor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) respecto a los que se trataron con dalteparina a dosis diaria de 200 UI/kg/día durante 7 días seguido de seis meses de tratamiento con warfarina. El riesgo de sangrado y la mortalidad global fue similar en ambos grupos<sup>22</sup>.

Los resultados de otros cuatro ensayos aleatorizados tampoco demostraron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor y la mortalidad entre los pacientes con cáncer que recibían HBPM y los que se trataban con warfarina<sup>16,19,23,24</sup>. La dificultad para mantener niveles de anticoagulación terapéuticos del International Normalized Ratio (INR) con warfarina en pacientes con una enfermedad tumoral, la menor recurrencia de trombosis con HBPM y una incidencia de efectos adversos similar entre los dos grupos ha priorizado el uso de la HBPM para la profilaxis y el tratamiento de la TAC frente al tratamiento con fármacos antivitaminas K (AVK)<sup>22,25</sup>. En la tabla 3 se recoge la experiencia de los principales estudios clínicos en el tratamiento de los pacientes con una TAC.

**Tabla 3.** Eficacia de las HBPM en el tratamiento de la TAC

	<b>CLOT<sup>18</sup></b>	<b>Oncenox<sup>24</sup></b>	<b>LITE<sup>19</sup></b>	<b>CATCH<sup>23</sup></b>
	Dalteparina	Enoxaparina	Tinzaparina	Tinzaparina
<b>Comparador</b>	Warfarina	Warfarina	Warfarina	Warfarina
<b>n</b>	672	102	200	900
<b>Media de seguimiento (meses)</b>	6	6	3, 12	6
<b>Historia TEP +/- TVP n (%)</b>	211/31,4	30/29,7	42/21	389/43,2
<b>Resultado de eficacia, %</b>				
<b>ETE<sub>v</sub></b>	Dalteparina, 8 Warfarina, 15,8	Enoxaparina, 3,2 Warfarina, 6,7	Tinzaparina, 7 Warfarina, 16	Tinzaparina, 6,9 Warfarina, 10
<b>TVP</b>	Dalteparina, 4,2 Warfarina 11,0	Enoxaparina, 3,2 Warfarina, 6,7	NP	Tinzaparina, 2,7 Warfarina, 5,3
<b>TEP</b>	Dalteparina, 3,9 Warfarina, 4,8	Enoxaparina, 0 Warfarina, 0	NP	Tinzaparina, 4,7 Warfarina, 4,7
<b>Resultados de seguridad, %</b>				
<b>Hemorragia</b>	Dalteparina, 6 Warfarina, 4	Enoxaparina, 9 Warfarina, 2,9	Tinzaparina, 7 Warfarina, 7	Tinzaparina, 2,7 Warfarina, 2,4
<b>Éxitus</b>	Dalteparina, 39 Warfarina, 41	Enoxaparina 22,6 Warfarina, 32,4	Tinzaparina, 47 Warfarina, 47	Tinzaparina, 34,7 Warfarina, 32,2
<b>p ETE<sub>v</sub> recurrente</b>	0,02	No significativo	0,05	0,09
<b>p hemorragia</b>	0,09	No significativo	NP	0,07

HBPM: heparinas de bajo peso molecular, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar. ETE<sub>v</sub>: Enfermedad tromboembólica venosa, NP: no presentado

La aparición de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) ha ampliado las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento y la profilaxis de la TAC<sup>1,22</sup>. Las guías clínicas actuales recomiendan el uso de los ACODs en pacientes con una enfermedad oncológica en régimen ambulatorio sin alteraciones digestivas y en pacientes hospitalizados en los que no esté prevista una cirugía a corto plazo. Antes de su prescripción para pacientes con TAC hay que descartar las posibles interacciones farmacológicas de los ACODs que puedan afectar a la eficacia o la seguridad<sup>22</sup>.

El tratamiento con ACODs de la TAC se ha asociado con una menor incidencia de episodios trombóticos pero también con una mayor tasa de sangrado respecto a la dalteparina<sup>26</sup>. La anticoagulación con ACODs en pacientes con tumores gástricos y urológicos se asocia a mayor incidencia de sangrado. Las hemorragias relacionadas con la anticoagulación con ACODs se pueden tratar satisfactoriamente con hemoterapia<sup>27</sup>. Las guías de la ASH recomiendan el uso de ACODs para el tratamiento a corto plazo de la TAC<sup>2</sup>.

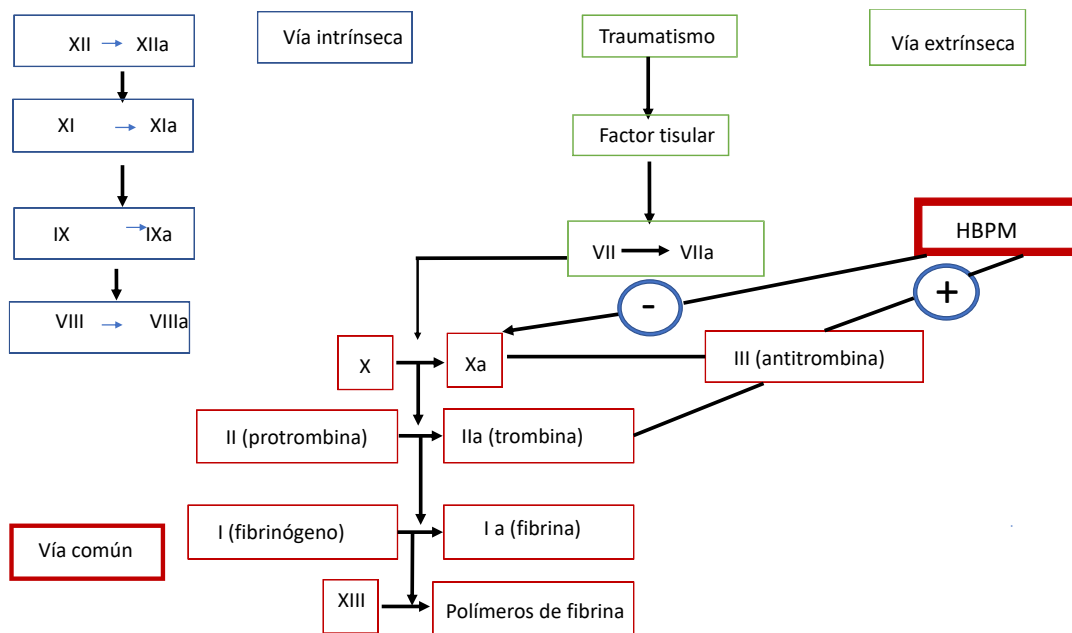
La tinzaparina ha demostrado en investigaciones preclínicas que ejerce su efecto anticoagulante inhibiendo la trombina lo que disminuye la carga protrombótica originada por el tumor<sup>7</sup>. Son necesarios estudios adicionales con tinzaparina que confirmen la disminución

de las tasas de trombosis venosa sin aumentar el riesgo de sangrado<sup>7</sup>. Entre los diferentes tipos de HBPM comercializadas como tinzaparina, dalteparina y enoxaparina administradas a dosis plenas no hay diferencias en la eficacia en el tratamiento de la TAC<sup>28,29</sup> ni en los niveles de actividad anti-Xa<sup>30</sup>.

### 1.3 MONITORIZACIÓN DEL NIVEL DE ANTICOAGULACIÓN DE LAS HBPM

Las HBPM no alargan los tiempos de coagulación en el laboratorio por lo que su efecto anticoagulante no se puede evaluar con un estudio de hemostasia de rutina. El mecanismo de acción de las HBPM en el mecanismo de la hemostasia se ilustra en la figura 1. Por ello, para monitorizar el efecto anticoagulante de las HBPM se utiliza la determinación de la actividad anti-FXa.

**Figura 1.** Mecanismo de acción de las HBPM en el proceso de la hemostasia



La prueba de laboratorio para determinar la actividad anti-FXa se basa en el uso de un sustrato cromogénico sintético y la inactivación del factor Xa. Una vez formado el complejo heparina-antitrombina, se llevan a cabo dos reacciones. El factor Xa es neutralizado por el complejo heparina-antitrombina y posteriormente el factor Xa residual es cuantificado con un sustrato cromogénico<sup>31</sup>. El intervalo de los niveles plasmáticos de anti-Xa en pacientes tratados con HBPM a dosis terapéutica es de 0,5-1 UI/ml y en trombopprofilaxis de 0,2-0,4 UI/ml.

La monitorización de la actividad anticoagulante mediante la actividad anti-Xa de las HBPM es un tema controvertido ya que los niveles supra o infraterapéuticos de la actividad

anti-Xa no parecen tener una clara relación con los episodios clínicos de hemorragia o de trombosis<sup>32-35</sup>. Las indicaciones clínicas de monitorización estrecha de la actividad anti-FXa son obesidad, edad mayor de 80 años, embarazo, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min), trombosis venosa recurrente o episodios de sangrado.

La dosificación de la HBPM durante el tratamiento de la ETEv se hace en función del peso. La HBPM tiene una distribución intravascular y no por el tejido adiposo, por lo que se pensó que los pacientes obesos que recibían la dosis de HBPM en función de su peso total estarían en niveles supratrapéuticos<sup>36</sup>. La dosificación de las HBPM basada en el peso es una práctica probada por la experiencia ya que si la dosificación en pacientes obesos era fija no se conseguían una actividad anti-Xa adecuada mientras que si se dosificaba la HBPM en función de peso se alcanzaba una correcta actividad anti-Xa<sup>37,38</sup>.

La HBPM se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal por lo que los pacientes con nefropatías pueden tener un aclaramiento de HBPM disminuido. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min es necesario un ajuste de dosis<sup>36,39</sup> y puede ser útil la monitorización de laboratorio de la actividad anti-Xa. La detección del nivel pico plasmático de la actividad anti-Xa puede minimizar el riesgo hemorrágico relacionado con la acumulación de la HBPM. Algunos metaanálisis han descrito la relación entre niveles elevados de actividad anti-Xa y riesgo aumentado de sangrado en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min<sup>40,41</sup>.

La monitorización frecuente de la actividad anti-Xa en pacientes anticoagulados con HBPM puede detectar de forma precoz un tromboembolismo venoso recurrente o un sangrado mayor, lo que implicaría una mayor eficacia antitrombótica y aumentaría la seguridad del tratamiento con HBPM<sup>42</sup>.

La actividad anti-Xa en una mayoría de pacientes anticoagulados con HBPM suelen mantenerse en un rango adecuado y la pauta de HBPM no se suele cambiar durante el tratamiento por lo que la monitorización de laboratorio de la actividad anti-Xa no suele ser necesaria incluso en pacientes de riesgo<sup>39</sup>. Aunque no exista un protocolo consensuado de ajuste de dosis de las HBPM en función la actividad anti-Xa, la práctica habitual es modificar la dosis de la HBPM si la actividad de anti-Xa está fuera del rango adecuado<sup>43</sup>. Sin embargo, en otros estudios no se modificó la dosis de la HBPM cuando se detectaron resultados alterados de la actividad anti-Xa. Estas evidencias contradictorias pondrían en duda la utilidad de la determinación de los niveles de anti-Xa como criterio para modificar la dosis de las HBPM<sup>39</sup>.

En práctica clínica diaria la monitorización de la actividad anti-Xa se realiza cuatro horas después de la administración subcutánea de la HBPM ya que el nivel pico en plasma de anti-Xa suele ser aproximadamente entre 3 y 5 horas después de la administración de la

heparina. La extracción correcta de la muestra para la determinación de la actividad anti-Xa es muy importante para realizar la monitorización y se han descrito casos de niveles infraterapéuticos de anti-Xa al no respetar el tiempo necesario entre la extracción de la muestra y su procesamiento. Este error explicaría la actitud de mantener la pauta de HBPM a pesar de haber detectado una baja actividad anti-Xa<sup>32,39</sup>.

El motivo principal por el que no se recomienda la monitorización habitual de la actividad anti-Xa es porque se considera la HBPM un fármaco seguro y eficaz si se utiliza a las dosis y con la posología recomendada<sup>44</sup>. Las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recomiendan en los casos de retrombosis en tratamiento anticoagulante correcto aumentar un 25% la dosis de la HBPM. En estos pacientes en los que se produce una retrombosis con aumento de la dosis de HBPM se recomienda la monitorización de la actividad anti-Xa durante todo el tratamiento con HBPM<sup>1</sup>. Otra opción anticoagulante para estos pacientes con retrombosis es plantear un cambio de tratamiento a un ACOD.

La International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) recomienda la monitorización de laboratorio de la actividad anti-Xa para los pacientes con tromboembolismo venoso asociado a cáncer<sup>45</sup>. Algunos estudios sugieren que los pacientes con una TAC tratada con HBPM tienen un mayor riesgo de mantener niveles de actividad anti-Xa fuera del rango terapéutico<sup>46</sup>. Sin embargo, otro estudio no encontró diferencias en los niveles de anti-Xa entre pacientes con TAC y pacientes con trombosis sin cáncer en tratamiento con bemiparina. La monitorización de los niveles de actividad de factor anti-Xa no sería tampoco necesaria en la terapia anticoagulante extendida ya que las HBPM no tienen efecto acumulativo<sup>47</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia de la anticoagulación con HBPM mediante la monitorización de los niveles de anti-Xa en pacientes con una enfermedad oncológica.

Objetivos específicos:

- Analizar el efecto de los resultados de la monitorización de los niveles de anti-Xa en el cambio de dosificación de las HBPM.
- Valorar los efectos de la monitorización de la actividad anti-Xa en la seguridad de los pacientes oncológicos anticoagulados con HBPM: número de episodios trombóticos (retrombosis) y hemorrágicos.
- Analizar las pérdidas de seguimiento de los pacientes en monitorización y sus causas.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de conseguir los objetivos planteados se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyen pacientes con enfermedades oncológicas y trombosis en tratamiento con HBPM atendidos en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde enero de 2018 a junio de 2023. La monitorización de la anticoagulación de las HBPM se realizó mediante la determinación de laboratorio del nivel de actividad del factor anti-Xa plasmático.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con enfermedad oncológica en tratamiento anticoagulante con HBPM en los que se ha monitorizado el grado de anticoagulación mediante la actividad del factor anti-Xa en el Laboratorio de Hematología del HUMS en el periodo de estudio.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad oncológica y trombosis anticoagulados con otros fármacos distintos a las HBPM
- Pacientes con enfermedad oncológica y trombosis en tratamiento con HBPM con un tiempo de monitorización de laboratorio inferior a un mes.
- Pacientes con enfermedad oncológica y trombosis en tratamiento con HBPM en los que no se ha monitorizado el grado de anticoagulación en el laboratorio de Hematología del HUMS.
- Pacientes con enfermedad oncológica y trombosis en tratamiento con HBPM de los que no se dispongan datos suficientes o hayan abandonado el seguimiento.

Este estudio sobre la monitorización de la anticoagulación de los pacientes con una TAC anticoagulados con HBPM mediante la determinación de la actividad anti-Xa ha seguido un protocolo estructurado de búsqueda de información con el objetivo de asegurar la validez de los resultados y las conclusiones.

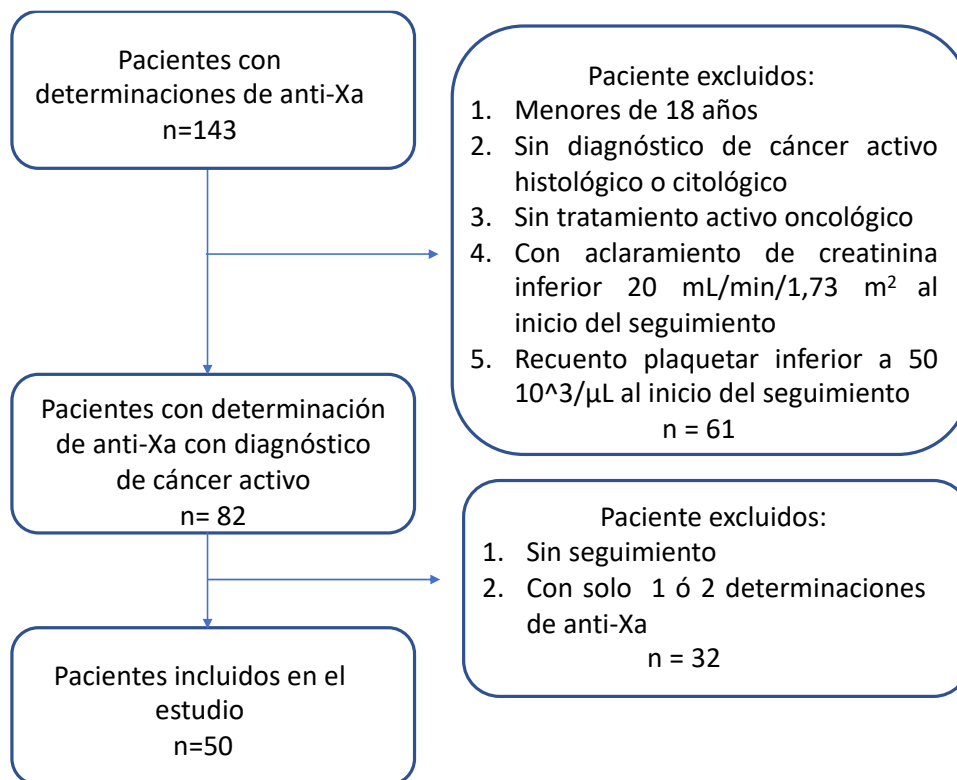
Los datos imprescindibles y los términos de búsqueda más correctos a recoger se establecieron previamente a la búsqueda de la información. La búsqueda bibliográfica se limitó a los últimos diez años, aunque se incluyeron referencias anteriores si consideramos que la información era relevante para este trabajo de fin de máster (TFM). La búsqueda de información incluyó la consulta de guías de práctica clínica de la SEOM, ISTH y de la ASH.

La búsqueda e la información se realizó mediante los motores de búsqueda Pubmed® y Google® Académico. En la búsqueda bibliográfica las palabras clave utilizadas en español y en inglés han sido: “HBPM” (“LMWH”), “anti-Xa” (“anti-Xa”), “cáncer” (“cancer”), “monitorización” (“monitoring”), “eficacia” (“efficacy”), “seguridad” (“safety”). El tamaño

muestral no se realizó mediante muestreo probabilístico, ya que se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se excluyeron los que tenían algún criterio de exclusión.

Se realizaron 2482 determinaciones de laboratorio de actividad anti-Xa que correspondían a 143 pacientes. De estos 143 pacientes se excluyeron 61 por no ser pacientes con una enfermedad oncológica, no tener un diagnóstico de cáncer mediante histología o citología, no estar en tratamiento oncológico activo, o por tener insuficiencia renal o trombocitopenia grave. De los 82 restantes se excluyeron 32 por tener menos de tres determinaciones de actividad anti-Xa. Finalmente, se incluyó en el estudio una muestra de 50 pacientes a los que se les solicitó una mediana de 8,5 (RIQ, 6-11) determinaciones para la actividad anti-Xa. La metodología que se siguió para incluir al paciente en el estudio se muestra en la figura 2.

**Figura 2.** Diagrama de flujo para incluir a pacientes en el estudio



Las principales variables recogidas fueron demográficas: edad, género; relacionadas con el paciente: índice de masa corporal; relacionadas con el tumor: localización, extensión y variables de laboratorio: recuento leucocitario, hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetar, INR, TTPa, fibrinógeno, función renal y enzimas hepáticas. Se recogieron los resultados de todas las determinaciones de la actividad anti-Xa, analizando las que estaban fuera de rango, tanto supratrapéutico como infratrapéutico.

Para recoger los episodios de hemorragia se definió sangrado mayor como caída de hemoglobina (Hb) de 2 g/dl, necesidad de transfundir más de 2 concentrados de hematíes (CH) o sangrado sintomático en un órgano crítico (a nivel intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental)<sup>48</sup>. Se definió como anemia grado 1 cuando Hb estaba entre 10 y 13 g/dL, anemia grado 2 Hb entre 8 y 9,9 g/dL, anemia grado 3 Hb entre 6 y 7,9 g/dL y anemia grado 4 Hb menor de 6 g/dL.

Los resultados de las variables se han obtenido a través del sistema informático de laboratorio (SIL) Modulab®. Los datos recogidos de la Historia Clínica Electrónica del hospital fueron el tipo y la dosificación de las HBPM, los cambios en el esquema de dosificación, el cambio a otro tipo de HBPM u otro anticoagulante distinto a la HBPM y los motivos del cambio. La eficacia y seguridad se analizaron a través de variables recogidas en la historia clínica electrónica (HCE), valorando para la eficacia los episodios de retrombosis y para la seguridad los episodios de sangrado durante el periodo de anticoagulación. En relación con las hemorragias se investigó la causa del sangrado (espontánea o traumática) y la localización.

Las variables se incluyeron en una base de datos Excel Microsoft Office® 365 para su análisis estadístico posterior. El análisis estadístico y la confección de las tablas y figuras se llevaron a cabo con la herramienta informática del programa Excel (Microsoft Office® 365).

Se utilizó estadística descriptiva, recogiendo resultados de las variables cuantitativas y cualitativas. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para expresar las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central como la media y la mediana, y medidas de dispersión como desviaciones estándar (DS) y rangos intercuartílicos (RICs). Estas medidas solo se calcularon cuando había un número suficiente de resultados evaluables. Para los datos que no se ajustaban a la curva de la normalidad se empleó la mediana como medida de tendencia central y el RIC como medida de dispersión.

Para el análisis comparativo de posibles diferencias entre grupos de pacientes, se ha utilizado el test exacto de Fisher dado que algunos de los valores esperados eran menores a 5. Se ha considerado un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo y se ha utilizado el software estadístico GraphPad Prism 8.

El estudio se llevó a cabo cumpliendo las recomendaciones sobre las investigaciones biomédicas en seres humanos que figuran en la declaración de Helsinki, adoptadas en la Asamblea General de la Asociación Mundial Médica (1996)<sup>49</sup>. Los resultados se han analizado de forma pseudonimizada para mantener el anonimato de los pacientes. Los datos se



incluyeron tras haber firmado los pacientes el consentimiento informado (CI) y una vez que se obtuvo el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación de Aragón (CEICA).

#### **4. RESULTADOS**

Se han incluido 50 pacientes con diagnóstico de cáncer y trombosis anticoagulados con HBPM en los que se han realizado dos o más determinaciones de niveles de actividad de anti-Xa. Las características de los pacientes, del tumor y las variables de laboratorio se detallan en la Tabla 4. Treinta y dos pacientes (64%) eran hombres con una edad mediana de 63 años (RIQ, 57,5-72,5). Las tres localizaciones más frecuentes del tumor fueron pulmonares en 15 pacientes (30%), colorrectal en 9 pacientes (18%) y las neoplasias hematológicas en 7 casos (14%). Dentro de las neoplasias hematológicas 4 pacientes (8%) tenían un diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

En relación con las variables de laboratorio, doce pacientes (24%) tenían anemia grado 2 de los cuales tres (6%) tenían anemia grado 3. La media de INR se mantuvo en límites de normalidad (0,8-1,2) con una mediana de 1,1 (RIQ, 0,9-1,3). La mediana de TTPa fue 30,4 segundos (RIQ, 26,1-33,6) y se detectó un TTPa alargado en 93 determinaciones (21%). El fibrinógeno se mantuvo ligeramente por encima de la normalidad con una mediana de 4,5 g/L (RIQ, 3,6-5,1).

Cuarenta y dos pacientes (84%) tenían una función renal conservada al inicio del seguimiento. La gamma-glutamyl transferasa (GGT), la fosfatasa alcalina (FA), la aspartato amino transferasa (AST/GOT) y la alanina aminotransferasa (ALT/GPT) se mantuvieron en límites de la normalidad con una mediana de 31 U/L (RIQ, 26-44), 112 U/L (RIQ, 85-126), 26,5 (RIQ, 19-33) y 28 (RIQ, 22-34) respectivamente.

**Tabla 4.** Variables demográficas de los pacientes, del tumor y de laboratorio

Variables demográficas		
<b>Género, n, (%)</b>		
• Mujeres	18 (36%)	
• Hombres	32 (64%)	
<b>Edad, años</b>		
• Mediana (RIC)	63 (57,5 - 72,5)	
• Rango	(51, 81)	
Variables del paciente		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
• Mediana (RIC)	64,3 (55,2 – 78,6)	
• Rango	(43, 97)	
Variables del tumor		
<b>Localización, n (%)</b>		
• Pulmón	15 (30%)	
• Colorrectal	9 (18%)	
• Hematológico	7 (14%)	
• Mama	3 (6%)	
• Gástrico	3 (6%)	
• Otros	13 (26%)	
<b>Metástasico, n (%)</b>		
• Sí	21 (42%)	
• No	29 (58%)	
Datos de laboratorio		Valores normales
<b>Hemograma</b>		
• Leucocitos (mediana, RIC)	6,75 (4,7-10,7)	3,9-10,2x10 <sup>3</sup> /μL
• Hemoglobina (mediana, RIC)	12,13 (10,9-12,8)	13,5-17,5 g/dL
• Hematocrito (mediana, RIC)	35,4 (33,3-38,7)	41%-53%
• Plaquetas (mediana, RIC)	186 (148-260)	140-370x10 <sup>3</sup> /μL
<b>Bioquímica</b>		
• FR, FGR (mediana, RIC)	83,7 (72,1-95,6)	>= 90,00 mL/min
• Creatinina (mediana, RIC)	0,9 (0,7-1,1)	0,67 - 1,17 mg/dL
• FA (mediana, RIC)	112 (85-126)	30 - 120 U/L
• GGT (mediana, RIC)	31 (26-44)	<= 55 U/L
• GOT (mediana, RIC)	26,5 (19-33)	<= 50 U/L
• GPT (mediana, RIC)	28 (22-34)	<= 50 U/L
<b>Coagulación</b>		
• INR (mediana, RIC)	1,1 (0,9-1,3)	0,8 - 1,2
• TTPa (sg) (mediana, RIC)	30,4 (26,1-33,6)	25-35 seg
• Fibrinógeno (g/L) (mediana, RIC)	4,5 (3,6-5,1)	2-4 g/L

Kg: kilogramos, DS: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, RIC: rango intercuartílico, FR: función renal, FGR: filtrado renal glomerular, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamma-glutamyl transferasa, GOT/AST: aspartato amino transferasa, GPT/ALT: alanina aminotransferasa, INR: ratio internacional normalizado, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

#### 4.2 DETERMINACIONES DE LABORATORIO DE ACTIVIDAD ANTI-Xa

Se realizaron 447 determinaciones de la actividad de anti-Xa procedentes de 50 pacientes. La mediana de determinaciones de actividad anti-Xa por paciente fue de 8,5 (RIQ, 6–11). La mediana de tiempo para la recogida de las determinaciones fue 6 meses (RIQ, 4–12). 305 determinaciones de actividad de anti-Xa (68,2%) estaban en rango terapéutico. De los 142 resultados (31,7%) que estaban fuera del rango terapéutico, 108 (24,1%) estaban en rango supraterapéutico y 34 (7,6%) infraterapéutico.

### 4.3 MODIFICACIONES EN EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

En once resultados de las determinaciones del nivel de anti-Xa (11,2%) que estaban en rango supraterapéutico se disminuyó la dosis de HBPM. En un paciente que había estado en tratamiento con bemiparina a dosis terapéuticas durante nueve meses se cambió a un ACOD, en concreto edoxabán a dosis de 60 mg/24 horas con controles estrechos de actividad de anti-Xa por tener un filtrado glomerular (FG) de 50-55 mL/min. En otro de los pacientes en rango supraterapéutico se cambió el tratamiento a acenocumarol, tras 6 meses de tratamiento con tinzaparina. En un paciente con un resultado supraterapéutico de actividad anti-Xa no se modificó la pauta de HBPM ya que el paciente no había reducido la dosis de HBPM en un 16% como se había recomendado en la anterior visita. En un paciente con riesgo de trombosis alto por antecedente de trombosis de repetición se intentó mantener los niveles de anti-Xa en torno a 1-1,2 UI/ml.

De las determinaciones de actividad anti-Xa en rango infraterapéutico, 15 determinaciones (44%) eran de tres pacientes en tratamiento con enoxaparina. En siete determinaciones de la actividad de anti-Xa que estaban por debajo del rango terapéutico (1,1%) que correspondían a 6 pacientes, se aumentó la dosificación de HBPM. Un resultado de actividad anti-Xa en rango infraterapéutico implicó el cambio de tratamiento en un paciente a acenocumarol. Las modificaciones en el tratamiento con HBPM se detallan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Determinaciones fuera de rango terapéutico y modificaciones en el tratamiento

	Bemiparina	Enoxaparina	Tinzaparina	Total
<b>Nº total de determinaciones (%)</b>	242 (54,1%)	131 (29%)	74 (16%)	447 (100%)
<b>Rango supraterapéutico (%)</b>	35 (32,4%)	35 (32,4%)	40 (37%)	108 (24,1%)
• Nº de cambios en la dosificación (%)	6 (1,3%)	3 (0,7%)	2 (0,4)	11 (2,4%)
• Nº de cambios de tratamiento (%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	-	2 (0,4%)
- ACOD	1 (0,2%)	-	-	1 (0,2%)
- AVK	-	1 (0,2%)	-	1 (0,2%)
<b>Rango infraterapéutico (%)</b>	14 (41,2%)	15 (44,1%)	5 (14,7%)	34 (7,6%)
• Nº de cambios en la dosificación (%)	2 (0,4%)	3 (0,7%)	2 (0,4%)	7 (1,5%)
• Nº de cambios de tratamiento (%)	-	-	-	1 (0,2%)
- ACOD	-	-	-	-
- AVK	-	-	1 (0,2%)	-

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa, AVK: antivitamina K

#### 4.4 EFICACIA

Los episodios de retrombosis según el tipo de HBPM se describen en la Tabla 6. Se detectaron seis episodios de ETEv en 6 pacientes durante el seguimiento, 4 (8%) fueron TEP, uno fue una TVP y otro fue una trombosis relacionada con catéter (TRC). Un paciente en tratamiento con tinzaparina fue éxitus secundario a una retrombosis en el territorio venoso. Dos pacientes tenían una actividad de anti-Xa infraterapéutico cuando ocurrió el episodio de trombosis.

**Tabla 6.** Episodios de ETEv por HBPM

	Bemiparina	Enoxaparina	Tinzaparina	Total
<b>Nº total de episodios de ETEv (%)</b>	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	6 (12%)
• TVP (%)	-	-	1 (2%)	1 (2%)
• TEP (%)	3 (6%)	1 (2%)	-	4 (8%)
• TRC	1 (2%)	-	-	1 (2%)
• Exitus por ETEv (%)	-	-	1 (2%)	1 (2%)
• Actividad infraterapéutica de anti-Xa	-	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)

ETE: enfermedad tromboembólica venosa, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar, TRC: trombosis relacionada con catéter

Cinco pacientes (10%) tenían más de 50 años y cinco eran varones (10%). La localización más frecuente del tumor primario fue pulmonar en cuatro casos (8%). Cuatro (8%) estaban en tratamiento con bemiparina, tres a dosis de 7.500 UI/día y uno a dosis de 10.000 UI/día. Los niveles de anti-Xa estaban en rango infraterapéutico en dos pacientes (6%) en el momento de la retrombosis. En dos pacientes (6%) la nueva trombosis se asoció con la progresión de enfermedad oncológica. En tres casos (6%) se aumentó la dosis de bemiparina a 10.000 UI/día cuando se detectó la trombosis, en otro caso se cambió el tratamiento con tinzaparina a 18.000 UI/día a enoxaparina a dosis de 8.000 UI/12 horas y se implantó un filtro de cava en otro paciente. Un paciente fue éxitus por neumonía por broncoaspiración al diagnóstico de la nueva trombosis. En la tabla 7 se detallan las características de los pacientes y los datos de la trombosis y su manejo clínico en los seis pacientes en los que se detectó una retrombosis.

**Tabla 7.** Características de los pacientes con retrombosis

	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6
<b>Edad</b>	63	45	52	62	61	59
<b>Género</b>	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino
<b>Localización tumor</b>	Riñón	Pulmón	Esfínter anal	Pulmón	Pulmón	Pulmón
<b>Tipo de HBPM</b>	Bemiparina	Bemiparina	Bemiparina	Bemiparina	Tinzaparina	Enoxaparina
<b>Dosis</b>	7.500 UI/día	7.500 UI/día	10.000 UI/día	7.500 UI/día	18.000 UI/día	12.000 UI/12 h
<b>Niveles anti-Xa</b>	0,4	0,8	1	0,8	0,2	0,2
<b>Tipo trombosis</b>	TEP	TRC	TEP	TEP	TVP	TEP
<b>Progresión enfermedad</b>	Sí	No	No	No	No	Sí
<b>Actuación</b>	Incremento dosis bemiparina 10.000 U/día	Incremento dosis bemiparina 10.000 U/día	Filtro de vena cava	Incremento dosis bemiparina 10.000 U/día	Cambio enoxaparina 8.000 U/12 horas	Fallecimiento por TEP +/- neumonía

HBPM: heparina de bajo peso molecular, TEP: tromboembolismo pulmonar, TRC, trombosis relacionada con catéter, TVP: trombosis venosa profunda

#### 4.5 SEGURIDAD

Se registraron seis episodios de hemorragia que correspondían a seis pacientes (12%). La mitad fueron episodios de sangrado mayor y la mitad sangrados menores. En dos episodios los niveles de anti-Xa estaba en rango supratrapéutico. Los episodios de hemorragia recogidos durante el periodo de estudio según el tipo de HBPM se detallan en la tabla 8.

**Tabla 8.** Efectos adversos durante el tratamiento con HBPM. Hemorragias y efectos secundarios locales

	Bemiparina	Enoxaparina	Tinzaparina	Total
<b>Nº total de episodios de hemorragia (%)</b>	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	6 (12%)
• Sangrado mayor	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)
• Sangrado menor	3 (6%)	-	-	3 (6%)
• Éxitus por hemorragia	-	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
• Niveles de anti-Xa supratrapéuticos	-	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
<b>Efectos secundarios</b>				
• Locales	-	-	2 (4%)	2 (4%)

La mediana de edad de los seis pacientes que tuvieron una complicación hemorrágica fue 61,5 años (RIQ, 54,7-66,7), de los que cuatro eran varones. Tres pacientes (50%) estaban en tratamiento con bemiparina, dos con tinzaparina (33%) y uno con enoxaparina (16%) cuando se detectó la hemorragia. Las características de los pacientes con sangrado y de los eventos hemorrágicos durante el tratamiento con HBPM se describen en la tabla 9.

La actividad de anti-Xa estaba en rango supraterapéutico en dos pacientes (33%). Las localizaciones de los sangrados fueron hematuria en 3 pacientes (6%), dos hemorragias digestivas (4%) y una hemorragia cerebral (2%). En tres pacientes con una hemorragia menor se mantuvo el tratamiento y la dosis de la HBPM. Dos estaban en tratamiento con bemiparina a 7.500 UI/día y uno con tinzaparina a dosis de 16.000 UI/día. Dos pacientes (4%) recibieron transfusión de CH, uno por hematuria franca y otro por rectorragia. El único episodio hemorrágico que implicó el éxitus del paciente fue el hematoma subdural.

**Tabla 9.** Características de los pacientes con complicaciones hemorrágicas

	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6
<b>Edad</b>	63	68	74	60	53	53
<b>Género</b>	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino
<b>Tipo de tumor</b>	Renal	Glioblastoma	Urotelial	Gástrico	Colon	Liposarcoma mesentérico
<b>Tipo de HBPM</b>	Bemiparina	Tinzaparina	Bemiparina	Bemiparina	Tinzaparina	Enoxaparina
<b>Dosis</b>	10.000 UI/día	16.000 UI/día	7.500 UI/día	7.500 UI/día	12.000 UI/día	8.000 UI/12 h
<b>Niveles de anti-Xa</b>	0,5	1	1,3	0,6	1,1	1,1
<b>Tipo de hemorragia</b>	Hematuria	Hematuria	Hematuria	Hematemesis	Rectorragia	Hematoma subdural
<b>Anemia</b>	Grado 3	No	No	No	Grado 2	No
<b>Actuación</b>	Suspensión de HBPM, transfusión 2 CH y Fe i.v	Mantienen HBPM	Mantienen HBPM y SV	Mantienen HBPM y tratamiento de HDA	Transfusión 2 CH y tratamiento de HDB	Éxitus

CH: concentrados de hematíes, HBPM: heparina de bajo peso molecular, Fe: hierro, i.v: intravenoso, SV: sondaje vesical, HDA: hemorragia digestiva alta, HDB: hemorragia digestiva baja

Dos pacientes (4%) en tratamiento con tinzaparina tuvieron efectos adversos cutáneos locales relacionados con el sitio de punción de la HBPM. Un paciente en tratamiento con tinzaparina 16.000 UI/día con lesiones quísticas en el sitio de punción se cambió a

acenocumarol. Otro en tratamiento con tinzaparina a 18.000 UI/día tuvo hematomas encapsulados en el sitio de punción se cambió a enoxaparina 1mg/kg/12 horas con buena evolución.

#### 4.6 FIN DE LA MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-Xa

44 pacientes (88%) finalizaron la monitorización de la actividad de anti Xa durante el estudio. Las principales causas del fin de la monitorización de la anticoagulación de las HBPM se detallan en la tabla 10. El motivo principal de la suspensión fue éxitus en 22 pacientes (44%). En catorce (28%) se cambió a anticoagulación oral, en 8 pacientes (16%) se cambió a acenocumarol y en 5 (10%) a ACODS. Todos los pacientes en los se cambió a ACO requerían anticoagulación indefinida. Un paciente inició acenocumarol por efectos adversos locales relacionados con la HBPM. En los pacientes que se cambió el tratamiento a ACOD, en cuatro (8%) se cambió a edoxabán, y uno a rivaroxabán. En un paciente con FG de 25 ml/min que se cambió a edoxabán se mantuvieron los controles de anti-Xa con niveles pico de edoxabán. En tres pacientes se cambió la dosis terapéutica de la HBPM a dosis profiláctica manteniendo la determinación de la actividad de anti-Xa. Los tres pacientes (6%) que cambiaron a dosis profiláctica de HBPM estaban en tratamiento con bemiparina. En tres pacientes (6%) se desconoce la causa de finalización de la monitorización. En el momento actual, seis pacientes (12%) continúan con el control periódico de los niveles de actividad del anti-Xa.

**Tabla 10.** Causas del fin de monitorización según tipo de HBPM

	Bemiparina	Enoxaparina	Tinzaparina	Total
Cambio a ACO (%)	7 (14%)	4 (8%)	3 (6%)	14 (28%)
Cambio dosis profiláctica de la HBPM (%)	2 (4%)	-	-	2 (4%)
Éxitus (%)	8 (16%)	9 (18%)	5 (10%)	22 (44%)
Fin del tratamiento con HBPM (%)	1 (2%)	-	2 (4%)	3 (12%)
Desconocido (%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)
Total	19 (38%)	14 (28%)	11 (22%)	44 (88%)

ACO: anticoagulación oral, HBPM: heparina de bajo peso molecular

4 del total de episodios de trombosis y hemorragia fueron durante el tratamiento con bemiparina, por lo que se realizó un Test exacto de Fisher para comparar la incidencia de eventos de trombosis y hemorragia asociados a bemiparina y asociados a enoxaparina y tinzaparina. El resultado respecto a trombosis y hemorragia fue en ambas  $p > 0,06$ , es decir, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de bemiparina y el uso de enoxaparina y tinzaparina para episodios de trombosis y hemorragia.

**Tabla 11.** Comparación de eventos de trombosis y hemorragia entre las HBPM

	Bemiparína	Enoxaparína y tinzaparina	<i>p</i>
Nº de episodios de trombosis (%)	4 (8%)	2 (4%)	<i>p</i> >0,06
Nº de episodios de hemorragia (%)	4 (8%)	2 (4%)	<i>p</i> >0,06

## 8. DISCUSIÓN

La indicación de la monitorización de la actividad anticoagulante con la actividad anti-Xa en pacientes con cáncer en tratamiento con HBPM es un tema controvertido<sup>32-35</sup>. Este trabajo tiene como objetivo analizar la utilidad de monitorizar la actividad anti-Xa en pacientes con un enfermedad oncológica y trombosis anticoagulados con una HBPM. Se ha evaluado el impacto de la monitorización de la actividad anti-Xa sobre la eficacia de la anticoagulación mediante la incidencia de recurrencias de trombosis y sobre la seguridad analizando los episodios de hemorragia durante el periodo de tratamiento con HBPM.

Los pacientes con cáncer y trombosis incluidos en el estudio eran una representación de la monitorización del efecto de la HBPM “en vida real”. Sin embargo, al ser una población limitada los casos con tumores considerados más trombogénicos, como las neoplasias gástricas<sup>27</sup> y los tumores pancreáticos estuvieron menos representados que en otras series lo que podría explicar las diferencias encontradas con los resultados de otros estudios.

Respecto al trabajo de Yentz et al (2015)<sup>50</sup>, en el que se compara la eficacia de la anticoagulación con HBPM mediante la monitorización de los niveles de anti-Xa por peso, la incidencia de ETEv recurrente fue menor (7,8%) respecto a nuestro estudio (12%). Esto pudo deberse a que los hombres tienen mayor riesgo de ETEv respecto a las mujeres por encima de los 50 años y en nuestro estudio había mayor porcentaje de hombres con una mediana de edad de 63 años (RIC, 57,5-72,5)<sup>51</sup> respecto al estudio de Yentz et al. La mediana de determinaciones de niveles de anti-Xa fue mayor en nuestro estudio con 8,5 (6-11) siendo en el artículo de Yentz et al de 3 (1-7) determinaciones. Esta diferencia en el número de determinaciones pudo tener relación con la mayor incidencia de eventos de trombosis en nuestro estudio que se relacionan con un control más estrecho de los pacientes.

Una de las principales limitaciones para la determinación de laboratorio de los niveles de actividad de factor anti-Xa para monitorizar la HBPM es la necesidad de realizarlos a las 4 horas de la administración de la HBPM<sup>32,39</sup>. En nuestra experiencia, en la mayoría de los



resultados de laboratorio de la actividad anti-Xa que estaban fuera de rango no se realizó un cambio precoz de la dosis de tratamiento de la HBPM. En la mayoría de los casos se intentó confirmar la fiabilidad de la preanalítica investigando que la extracción de la muestra de sangre se hubiera hecho 4 horas antes de su procesamiento. El protocolo de laboratorio siempre indica confirmar los resultados fuera de rango con una nueva determinación de la actividad de anti-Xa precoz asegurando el margen de cuatro horas entre la extracción y el procesamiento de la muestra.

Se registraron 4 episodios de retrombosis en 4 pacientes (16%) en los que se inició tratamiento con bemiparina durante el seguimiento, un porcentaje mayor de los que se reportaron en el estudio CANBESURE<sup>52</sup> que fueron 25 episodios (10,1%). La diferencia de resultados se podría explicar por una parte porque la mediana de seguimiento de los pacientes fue más prolongado alcanzando los seis meses en vez de los 20 días de seguimiento en el estudio CANBESURE<sup>52</sup> y también por el menor número de pacientes incluido en nuestro estudio. Por otro lado, aunque los pacientes anticoagulados con bemiparina fueron los que registraron mayor número de episodios de retrombosis, la mayoría tenían antecedentes de haber tenido ya una trombosis previa durante el tratamiento con tinzaparina, por lo que eran pacientes con mayor riesgo trombótico y de una mayor complejidad en la monitorización del efecto anticoagulante de la bemiparina con la actividad anti-Xa al tener que mantener niveles más altos de actividad anti-Xa.

Respecto al estudio ONCENOX<sup>24</sup> en el que se comparó el tratamiento con enoxaparina a 1,5 mg/kg/día respecto a enoxaparina seguida de warfarina en prevención secundaria en pacientes con enfermedad neoplásica activa, seguidos durante 6 meses se registraron dos casos (6,3%) de ETEv y 24 casos (66,7%) de hemorragia. Los resultados respecto a los episodios de retrombosis no difieren respecto a nuestra muestra en tratamiento con enoxaparina en los que hubo un episodio de ETEv en el seguimiento (7,1%). Sí difieren los resultados respecto a seguridad, ya que en los pacientes tratados con enoxaparina en nuestros pacientes tan solo se registró un episodio de hemorragia (7,1%), aunque fue un episodio de sangrado mayor que implicó el fallecimiento del paciente, en comparación con los 24 eventos hemorrágicos registrados en el estudio ONCENOX<sup>24</sup> (66,7%) que fueron la mayoría sangrados menores.

En el estudio CATCH<sup>23</sup>, se comparó la eficacia y seguridad de la tinzaparina respecto a warfarina en pacientes en tratamiento con HBPM con diagnóstico de cáncer activo. Respecto a este estudio también difieren los resultados en seguridad, se registraron 114 (25,4%) eventos de sangrado durante el seguimiento, respecto a nuestro estudio en el que se registró un solo episodio de sangrado. Uno de los motivos para la mayor incidencia de sangrado en el estudio CATCH puede ser la localización del tumor ya que en el estudio CATCH las localizaciones del

tumor primario más frecuentes eran ginecológico, colorrectal y del tracto digestivo alto que son tumores con mayor riesgo hemorrágico. Otro motivo para la menor incidencia de eventos hemorrágicos en nuestra serie respecto a los estudios ONCENOX y CATCH es que al tratarse de un estudio retrospectivo, hay sangrados menores como epistaxis o hematomas que pueden no haber sido registrados. También hay que tener en cuenta a la hora del análisis de los resultados y la comparación con otros estudios el número reducido de pacientes incluidos en nuestro estudio.

En nuestra experiencia, los episodios de trombosis y hemorragia parecen estar asociadas a niveles infra y supraterapéuticos de la actividad anti-Xa. El 33% de las trombosis se produjeron con los niveles de anti-Xa infraterapéuticos y el 33% de los sangrados se detectaron asociados a niveles de antiXa supraterapéuticos.

De las 142 determinaciones (31,7%) que se encontraban fuera del rango terapéutico en solo en 21 determinaciones (14,4%) de los casos implicó un cambio en el tipo de tratamiento anticoagulante o en la dosificación de la anticoagulación. Esto pondría en duda la necesidad de la monitorización con actividad anti-Xa universal de todos los pacientes con un cáncer en tratamiento con HBPM. Respecto a las modificaciones que se hicieron en la pauta de HBPM en función del resto de parámetros analíticos, únicamente se hizo un reajuste de dosis de HBPM en 4 pacientes (8%), debido a filtrado renal glomerular (GFR)  $\leq 50$  mL/min. En ningún caso se realizó una modificación en la pauta de HBPM en función del recuento plaquetar ni del TTPa.

## **9. LIMITACIONES**

Los datos se han recogido de manera retrospectiva a través de la historia clínica electrónica, hay algún dato que sería de utilidad que no se ha encontrado. Al tener un diseño retrospectivo puede tener un sesgo inherente a este tipo de estudios, como que haya información recogida que sea incompleta o errónea. La recogida de datos fue durante un tiempo limitado a 5 años por lo que se puede subestimar los eventos trombóticos y hemorrágicos. Los niveles de anti-Xa al ser una práctica asistencial poco frecuente, se ha realizado un estudio unicéntrico aunque los pacientes incluidos sí que se consideran representativos de la población general por la distribución en edad y género. El número reducido de pacientes es un factor limitante a la hora de conseguir resultados con impacto estadístico. Sería necesario aumentar la muestra, incorporando pacientes de otros hospitales, aumentando el tiempo de seguimiento para alcanzar significación estadística.

## **10. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES**

No ha existido financiación externa del estudio. Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

## **11. CONCLUSIONES**

1. La monitorización de la anticoagulación con HBPM mediante los niveles de anti-Xa puede ser útil en algunos pacientes con enfermedades oncológicas con trombosis.
2. Nuestros resultados no difieren mucho de los publicados por otros grupos teniendo en cuenta la diferencia de diseño de los estudios que se comparan.
3. Los resultados de nuestro estudio no permiten afirmar que la monitorización universal de la actividad anti-Xa de estos pacientes afecte a la eficacia anticoagulante con un menor número de trombosis y a la seguridad con menores eventos hemorrágicos.
4. La interpretación correcta de los resultados de laboratorio de la actividad anti-Xa precisa que haya cuatro horas entre la extracción y el procesamiento de la muestra el tiempo de espera estipulado entre la extracción y el procesamiento.
5. La implantación de protocolos consensuados de laboratorio y el diseño de ensayos clínicos aleatorizados podrán aportar más evidencia en el papel de la monitorización de la actividad anti-XA en el paciente oncológico anticoagulado con HBPM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, Macías Montero R, Martínez-Marín V, Pachón Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020;22(2):171–86.
2. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Nisio M Di, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–74.
3. Sosa-Quintero LS, Carrasco-Martínez IL, Mariscal-Ramírez I, García-Luna EE, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. The prothrombotic state in patients with cancer. *Gac Mex Oncol*. 2021;20(1):26–34.
4. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Szefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A Meta-Analysis of Case Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Cancer. *Thromb Haemost*. 2020;120(4):702–13.
5. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–738.
6. Canonico ME, Santoro C, Avvedimento M, Giugliano G, Mandoli GE, Prastaro M, et al. Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. *Biomolecules*. 2022;12(2):1–14.
7. Dimakakos EP, Vathiotis I, Syrigos K. The Role of Tinzaparin in Oncology. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(5):697–707.
8. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol* [Internet]. 2014;41(3):302–10.
9. Lee EC, Cameron SJ. Cancer and Thrombotic Risk: The Platelet Paradigm. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4(November):1–6.
10. Chen M, Geng JG. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2006;54(2):75–84.
11. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Sackett DL. A Cost-effectiveness Analysis of Alternative Approaches for Long-term Treatment of Proximal Venous Thrombosis. *JAMA J Am Med Assoc*. 1984;252(2):235–9.
12. Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. 1999;353:479–85.
13. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JGP, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous

- thromboembolism in relation to both malignancy and achieved International Normalized Ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3078–83.
14. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484–8.
  15. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):57–65.
  16. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. 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(15):1729–35.
  17. Lee AYY, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. CATCH: A randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *BMC Cancer*. 2013;13:1–13.
  18. Tonnessen BH, Money SR. Low-Molecular-Weight Heparin Versus Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2004;16(2):144–6.
  19. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. *Am J Med*. 2006;119(12):1062–72.
  20. Dranitsaris G, Shane LG, Woodruff S. Low-molecular-weight heparins for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic literature review of efficacy and cost-effectiveness. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):68–75.
  21. Atiq F, Van Den Bemt PMLA, Leebeek FWG, Van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):921–9.
  22. O’Connell C, Escalante CP, Goldhaber SZ, McBane R, Connors JM, Raskob GE. Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. *Oncologist*. 2021;26(1):e8–16.
  23. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(7):677–86.

24. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. 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*. 2006;12(4):389–96.
25. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of Low- molecular- weight- heparin versus Vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res [Internet]*. 2009;123(6):837–44.
26. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–607.
27. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res [Internet]*. 2019;173(February):158–63.
28. Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, Pedrajas JM, Gómez-Cuervo C, Ballaz A, Braester A, et al. Enoxaparin versus dalteparin or tinzaparin in patients with cancer and venous thromboembolism: The RIETECAT study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(4):1–10.
29. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(SUPPL. 6):85–92.
30. Barras M. Abnormal laboratory results: Anti-Xa assays. *Aust Prescr*. 2013;36(3):98–101.
31. S.K. Gupta D.K. Aswal Ajay Singh Shahswati Sen MKCSVGLG. Article in Press Article in Press. *Eff grain boundaries paraconductivity YBCO*. 2002;1(1):1–11.
32. Galeano-Valle F, Pérez-Rus G, Demelo-Rodríguez P, Ordieres-Ortega L, Ortega-Morán L, Muñoz-Martín AJ, et al. Monitoring anti-Xa levels in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with bemiparin. *Clin Transl Oncol [Internet]*. 2020;22(8):1312–20.
33. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res [Internet]*. 2014;134(1):93–5.
34. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):760–5.

35. Anticoagulation T, Leung M, Ho SH, Hamilton DP. JPPT Clinical Investigation Utility of Anti-Xa Monitoring in Children Receiving Enoxaparin for. *Pediatr Pharmacol.* 2005;10(1).
36. McMahon B, Yentz S, Onwuemene OA, Stein BL, Cull EH. Clinical Use Of Anti-Xa Monitoring In Malignancy-Associated Thrombosis. *Blood.* 2013;122(21):3648–3648.
37. Wilson SJA, Wilbur K, Burton E, Anderson DR. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis.* 2001;31(1):42–8.
38. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol.* 2012;87(7):740–3.
39. Lin A, Vazquez SR, Jones AE, Witt DM. Description of anti-Xa monitoring practices during low molecular weight heparin use. *J Thromb Thrombolysis [Internet].* 2019;48(4):623–8.
40. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29(2):233–40.
41. Boneu B, De Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(5):519–22.
42. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9):1–2.
43. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in anticoagulation therapy monitoring. *Biomedicines.* 2021;9(3).
44. Bounameaux H, De Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost.* 2004;2(4):551–4.
45. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Lee AYY. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013;11(9):1760–5.
46. Nasser NJ, Na'amad M, Weinberg I, Gabizon AA. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin in patients with malignant tumors. *Anticancer Drugs.* 2015;26(1):106–11.
47. Kovacs MJ, Levine MN, Keeney M, MacKinnon KM, Lee AY. Anti-Xa effect of a low molecular weight heparin (dalteparin) does not accumulate in extended duration therapy for venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemost.*

- 2005;93(6):1185–8.
48. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202–4.
  49. Kong H, Declaraci L. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. *Gac Med Mex.* 2001;137(4):387–90.
  50. Yentz S, Onwuemene OA, Stein BL, Cull EH, McMahon B. Clinical Use of Anti-Xa Monitoring in Malignancy-Associated Thrombosis. *Thrombosis.* 2015;2015(6):1–5.
  51. Heit JA, Ashrani AA, Crusan DJ, McBane RD, Petterson TM, Bailey KR. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):390–400.
  52. Kakkar V V., Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: The CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1223–9.