UNIVERSIDAD CENTRO OCCIDENTAL " LISANDRO ALVARADO"
CENTRO CARDIOVASCULAR REGIONAL CENTRO OCCIDENTAL
POSTGRADO DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA.

Evidencia Científica

GRUPO N° 2:
Dra. Helen B. Ávila Viloria ***R3 (EXPOSITOR)***
Dra. Miryand Rojas ***R2 (RELATOR)***
Dr. Francisco Barreto ***R2.***
Dra. Zulifrancis Schepis ***R1.***

Barquisimeto, 13 de febrero de 2023

Interrogante del ciclo

“En pacientes obesos (IMC mayor 30 kg/m^2) con enfermedad cardiovascular, el uso de heparina de bajo molecular (Enoxaparina Sódica) a dosis anticoagulante estándar vs dosis reducida, ¿incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares?”

Check for updates

Research Report

Annals of Pharmacotherapy
1–7
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1060028018821149
journals.sagepub.com/home/aop
SAGE

Evaluation of Treatment-Dose Enoxaparin in Acutely Ill Morbidly Obese Patients at an Academic Medical Center: A Randomized Clinical Trial

Marjorie A. Curry, PharmD, BCOP[1,2], Jennifer A. LaFollette, PharmD, BCOP[1,2], Brianna R. Alexander, PharmD, BCPS[3], Kristina S. Evans, PharmD, BCPS[4], Richard H. Tran, PharmD[5], and Christine L. Kempton, MD, MSc[2]

Introducción

National Center for Health Statistics

La obesidad ha venido en aumento en los EEUU, hispanos (47,0 %), negros no hispanos (46,8 %) blancos no hispanos (37,9 %).), y 7,6% son obesos mórbidos.

01.

Un análisis global de 2015 informó que las ECV y la diabetes eran las principales causas de muerte relacionada con el IMC.

02.

El tratamiento inicial de los eventos tromboembólicos sigue siendo la heparinas

03.

La tasa de complicaciones trombóticas a aumentado con la obesidad mórbida.

04.

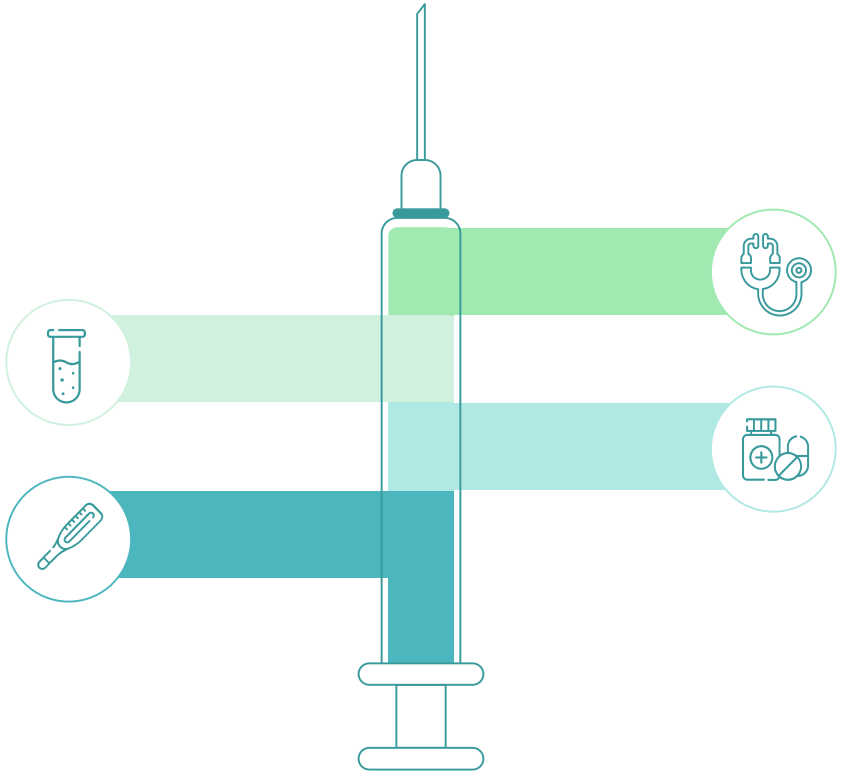
La HBPM esta indicada para el tratamiento de patologías isquémicas

Introducción

U.S Food and Drug Administration

La enoxaparina se concentra en el plasma con poca distribución en el tejido adiposo.

En obesos podría dar lugar a niveles elevados de anti-Xa, lo aumentaría riesgo de sangrado



Dosis segun PCT 1 mg/kg/dosis BID o 1,5 mg/kg/dosis OD, **sin dosis maxima**.

Las actividades máximas anti-Xa y anti-Factor IIa ocurren de 3 a 5 horas después de la administración subcutánea

Introducción

CHEST™
AMERICAN COLLEGE of CHEST PHYSICIANS

Objetivo del estudio

Determinar si una dosis inicial de Enoxaparina de 0,8 mg/kg es más eficaz que la dosis tradicional de 1 mg/kg para lograr niveles iniciales de anti-Xa en estado estacionario dentro del rango objetivo en pacientes con enfermedad aguda y obesidad mórbida con un IMC ≥ 40 kg/m2.

Sugieren monitorear y ajustar las dosis en pacientes obesos según los niveles de anti-Xa.

Pacientes con un IMC≥40 kg/m^2, están subrepresentados en la literatura.

Hay pocos estudios que investiguen los resultados clínicos y las estrategias de dosificación que pueden verse influenciados por el dilema de dosificación de la enoxaparina en la obesidad mórbida.

Metodología

Diseño del estudio

Estudio

prospectivo, aleatorizado y controlado.

Realizado

Hospital de red de seguridad en Atlanta, Georgia de 953 camas.

Fue aprobado

Por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Emory y el Comité de Supervisión de Investigación de Grady.

Consentimiento

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Grady

EMORY UNIVERSITY

Metodología

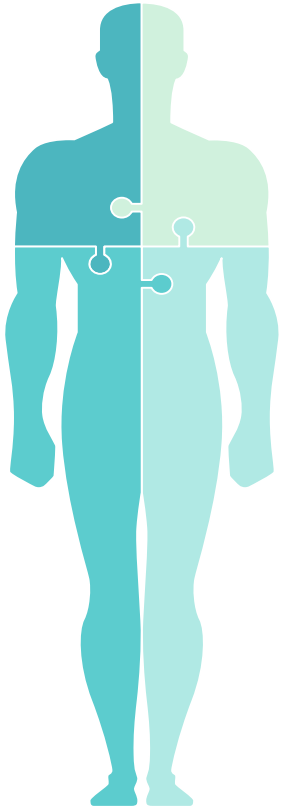
Pacientes

Se identificaron a través de alertas por correo electrónico del software de vigilancia clínica (TheraDoc) cuando se realizaba un pedido de Enoxaparina.

Fueron evaluados entre marzo de 2013 y julio de 2016; con un IMC $\geq$40 kg/m^2

Iniciaron con una dosis de tratamiento anticoagulante (enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg al día).

Embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, síndrome coronario agudo y fibrilación auricular



Criterios de exclusión

<18 años, tenían un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, embarazadas, encarcelados o sangrando activo; o recibió más de 3 dosis consecutivas de Enoxaparina antes de la inscripción en el estudio o > 5 días consecutivos de Enoxaparina dentro de los 3 meses previos al estudio.

Medología

Aleatorización

Se realizó utilizando un esquema de aleatorización generado por computadora: randomization.com

Investigadores

Estaban cegados hasta que se inscribió al participante.

Distribución

Proporción de 1:1 a 1 mg/kg de Enoxaparina (dosis estándar) o 0,8 mg/kg (dosis reducida) cada 12 horas

PCT

Se pesaron los pacientes en la bascula de la cama o se coloco el ultimo realizado, y se coloco dosis segun PCT mas cercano a 10 mg

Metodología

1 Los puntos temporales se basaron en la administración de la primera dosis del estudio.

2 Se hizo un registro médico electrónico (EMR) que describía el estudio y detallaba la administración y el cronograma de extracción de laboratorio.

3 Los pacientes se inscribieron en el estudio durante el período de tiempo necesario para obtener un nivel de anti-Xa en estado estacionario dentro del rango objetivo definido institucionalmente de 0,5 a 1,1 UI/mL.

Metodología

Los datos se recopilaron de forma prospectiva utilizando EPIC EMR

Table 1. Enoxaparin Dose Adjustment Protocol.[a]

Antifactor Xa Level (IU/mL)	Hold Next Dose	Dose Change	Repeat Antifactor Xa[b]
<0.35	No	Increase by 25%	4 Hours after next dose
0.35-0.49	No	Increase by 10%	4 Hours after next dose
0.5-1.1	No	No	—
1.2-1.5	No	Decrease by 20%	4 Hours after next dose
1.6-2	No	Decrease by 30%	4 Hours after next dose
>2	Until level is 0.5 IU/mL	Decrease by 40%	4 Hours after next dose

[a]Adapted from CHEST 1998 and adjusted per institutional procedures.
[b]Obtain level if creatinine clearance <30 mL/min or bleeding event.

hemorragias menores fueron eventos que no cumplieron con los criterios de hemorragia mayor.

anti-Xa se definio como 0,5 a 1,1 UI/mL

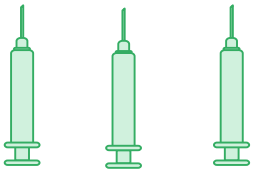
Metodología

Resultados

El **resultado primario** del estudio fue la proporción de pacientes.

- Dosis estándar
- Dosis reducida

objetivo inicial anti-Xa en el estado estacionario (0,5-1,1 UI/mL)



3-5 horas

Los resultados secundarios:

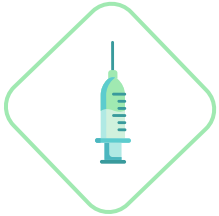
- Tiempo hasta el nivel objetivo de anti-Xa
- La mediana del nivel objetivo de anti-Xa
- Cantidad de ajustes de dosis necesarios para lograr el anti-Xa
- Proporción de pacientes con eventos.

Metodología

Análisis estadístico

Para detectar una diferencia del 15 % en el criterio principal de significancia 0,05, se necesitaron 50 pacientes por grupo de dosificación para proporcionar una potencia del 80 %

Se supuso una tasa de eventos del 40 % en el grupo de 0,8 mg/kg.



Todas las variables categóricas se probaron mediante la prueba exacta de Fischer. Para las variables continuas se utilizó el Wilcoxon Rank-Sum.

Poder Estadístico

Es la probabilidad de encontrar un resultado estadísticamente significativo, dado un tamaño de muestra y un valor α (alfa, o nivel de significación estadístico).

El tamaño del efecto a detectar, es decir, la magnitud mínima de la diferencia o asociación entre los grupos que se considera clínicamente relevante.

La variabilidad de la respuesta estudiada. Así, cuanto mayor sea la variabilidad en la respuesta, más difícil será detectar diferencias entre los grupos que se comparan y menor será el poder estadístico

El tamaño de la muestra a estudiar. Cuanto mayor sea el tamaño muestral, mayor será la potencia estadística de un estudio.

El nivel de significación estadística. Si se disminuye el valor de α también se disminuye el poder de la prueba.

Hipótesis nula
No hay significancia estadística.

Hipótesis alternativa
Hay significancia estadística.

Error de tipo I: rechaza la hipótesis nula siendo esta verdadera en la población. Falsos positivos.

Error de tipo II: acepta la hipótesis nula siendo esta falsa en la población. Falsos negativos.

Resultados

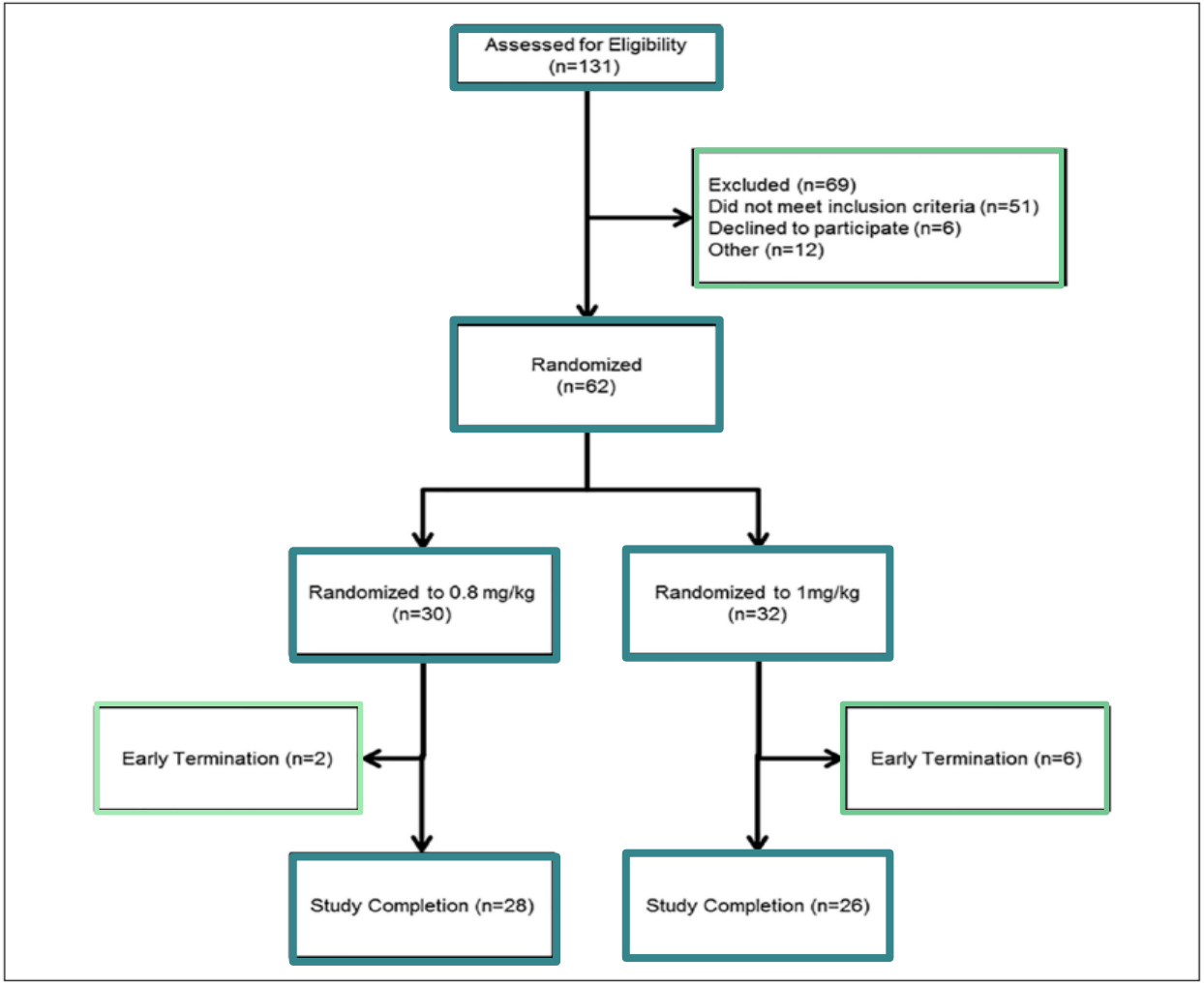


Figure 1. Participant enrollment.

Resultados

Table 2. Baseline Demographic and Clinical Characteristics.

Characteristics	All Patients (n = 62)	Enoxaparin 1 mg/kg (n = 32)	Enoxaparin 0.8 mg/kg (n = 30)	ITT,[a] *P* Value (n = 62)	PP,[b] *P* Value (n = 54)
Age (years), median (IQR)	56 (45-63)	56 (46-63)	55 (45-62)	0.85	0.66
Male, n (%)	32 (52%)	14 (44%)	18 (60%)	0.22	0.27
Black, n (%)	54 (87%)	27 (84%)	27 (90%)	0.71	0.70
BMI (kg/m^2), median (IQR)	46.7 (42.7-54.9)	46.2 (42.7-55.6)	48.3 (43.1-54.6)	0.88	0.76
Weight (kg), median (IQR)	147 (129-163)	146 (129-163)	147 (133-169)	0.80	0.74
SCr, mg/dL	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (0.85-1.4)	1.15 (0.90-1.4)	0.79	0.70
Level of care, n (%)					
ICU	8 (13%)	2 (6%)	6 (20%)	0.15	0.05
Med/Surg	54 (87%)	30 (94%)	24 (80%)		
Indication, n (%)					
PE	22 (35%)	8 (25%)	14 (47%)	0.03	0.04
UE/LE DVT	16 (26%)	7(22%)	9 (30%)		
Atrial fibrillation	17 (27%)	10 (31%)	7 (23%)		
Other	7 (11%)	7 (22%)	0 (0%)		
Two indications	6(10%)	2 (6%)	4 (14%)		

Abbreviations: BMI, body mass index; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; Med/Surg, medical/surgical unit; PE, pulmonary embolism; SCr, serum creatinine; UE/LE DVT, upper-extremity/lower-extremity deep venous thrombosis.

[a]Intent to treat (ITT): 1 mg/kg (n = 32) and 0.8 mg/kg (n = 30).

[b]Per protocol (PP): 0.8 mg/kg (n = 28) and 1 mg/kg (n = 26).

Resultados

Table 3. Primary and Secondary Outcomes.[a]

	Enoxaparin 1 mg/kg (n = 26)	Enoxaparin 0.8 mg/kg (n = 28)	*P* Value
Initial anti-Xa at goal, n (%)	20 (76.9%)	25 (89.3%)	0.29
Initial enoxaparin dose (mg), median (IQR)[b]	150 (130-160)	120 (110-140)	0.0001
Weight-based dose (mg/kg), median (IQR)	1.00 (0.99-1.00)	0.80 (0.79-0.80)	<0.0001
Time to goal anti-Xa (hours), median (IQR)	31.9 (27.7-39.2)	28.6 (26.7-41.0)	0.70
Goal anti-Xa (IU/mL), median (IQR)	0.86 (0.69-1.01)	0.80 (0.66-0.90)	0.24
Major bleeding	0	0	0
Minor bleeding	0	0	0
Thrombotic events	0	0	0

Abbreviation: IQR, interquartile range.
[a]Per protocol: 0.8 mg/kg (n = 28) and 1 mg/kg (n = 26).
[b]Rounded dose to nearest 10 mg.

Discusión

Primer estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que evaluó 2 estrategias de dosificación de Enoxaparina en pacientes obesos con un IMC≥40 kg/m^2

El estudio no alcanzó el poder debido a la baja acumulación de pacientes

Los pacientes que requirieron un ajuste de dosis eran pacientes que pesaban >150 kg

89 % de los pacientes lograron el rango objetivo con la estrategia de dosificación inicial de 0,8 mg/kg

Se obtuvo un nivel objetivo de anti-Xa con 1 a 3 ajustes de dosis. No se informaron eventos hemorrágicos o trombóticos

Conclusiones

En pacientes con obesidad mórbida, una dosis inicial de enoxaparina de 0,8 mg/kg puede considerarse una alternativa al inicio del tratamiento con 1 mg/kg y podría reducir la frecuencia de sobreanticoagulación

Se justifican estudios adicionales para evaluar la seguridad y la eficacia de esta estrategia de dosificación

A medida que la población estadounidense de pacientes con obesidad mórbida continúa aumentando, todos los investigadores deben considerar seriamente la inclusión de esta población de pacientes en estudios farmacocinéticos y ensayos clínicos

Lista de Cotejo

ascardio

CONSEJO DE INVESTIGACIÓN

Guía para analizar estudios sobre tratamiento o intervenciones (versión 2014)

VALIDEZ: ¿Son válidos los resultados de este estudio terapéutico individual? **Si / No / No Aplica**

AZAR 1. ¿La asignación de los pacientes fue en forma aleatoria?	✓
LOS GRUPOS COMPARABLES 2. ¿Eran comparables los grupos de pacientes originados por la asignación aleatoria al inicio del ensayo?	✓
INTENCIÓN A TRATAR 3. ¿En el análisis todos los pacientes se mantuvieron en su asignación original?	✓
DOBLE CIEGO 4. ¿El personal del estudio, el personal del equipo de salud y los pacientes eran ciegos respecto al tratamiento?	✗
OTRAS TERAPIAS 5. Aparte del tratamiento objeto del estudio, ¿Todos los pacientes recibieron igual tratamiento o intervención?	✓
SEGUIMIENTO 6. ¿El seguimiento de los pacientes fue completo (todos los pacientes enrolados llegaron al final del estudio)?	✗
7. ¿El seguimiento de los pacientes fue suficientemente largo (tiempo mínimo estimado para que aparezca el punto final primario estudiado)?	✓
8. ¿Se explica qué pasó con todos los pacientes que entraron en el estudio?	✓

Lista de Cotejo

ascardio

CONSEJO DE INVESTIGACIÓN

Guía para analizar estudios sobre tratamiento o intervenciones (versión 2014)

IMPORTANCIA: Si los resultados son válidos, ¿también fueron importantes?	**Si / No / No Aplica**
9. ¿Cuál fue la magnitud del efecto del tratamiento o la intervención? NNT= 1/RAR * 100	⊘
10. ¿Cuál fue la precisión del efecto del tratamiento o la intervención? IC95%	⊘
11. ¿Se cuantificaron los eventos adversos? NNH=1/IAR * 100	⊘
12. ¿Cuál fue la precisión de cada evento adverso cuantificado? IC95%	⊘
APLICABILIDAD: ¿Son estos resultados válidos e importantes, aplicables a nuestros pacientes?	
13. ¿Los pacientes del estudio se parecen a los existentes en mi medio de trabajo?	✓
14. ¿Es este tratamiento factible en mi entorno?	✗

Lista de Cotejo

ascardio

CONSEJO DE INVESTIGACIÓN

Guía para analizar estudios sobre tratamiento o intervenciones (versión 2014)

VALORES Y EXPECTATIVAS: ¿Se satisfacen con el tratamiento y sus consecuencias?

Nota: Si el artículo presenta información sobre las consideraciones de estos aspectos por parte de los autores

	Si / No / No Aplica
15. ¿Se expone con claridad respecto al valor (beneficio) y preferencia del tratamiento?	✓
16. ¿Se expone respecto a si el paciente está claro sobre el valor (beneficio) y preferencia del tratamiento?	✓
17. ¿Este tratamiento y sus consecuencias satisfacen esos valores (beneficios) y preferencias?	✓

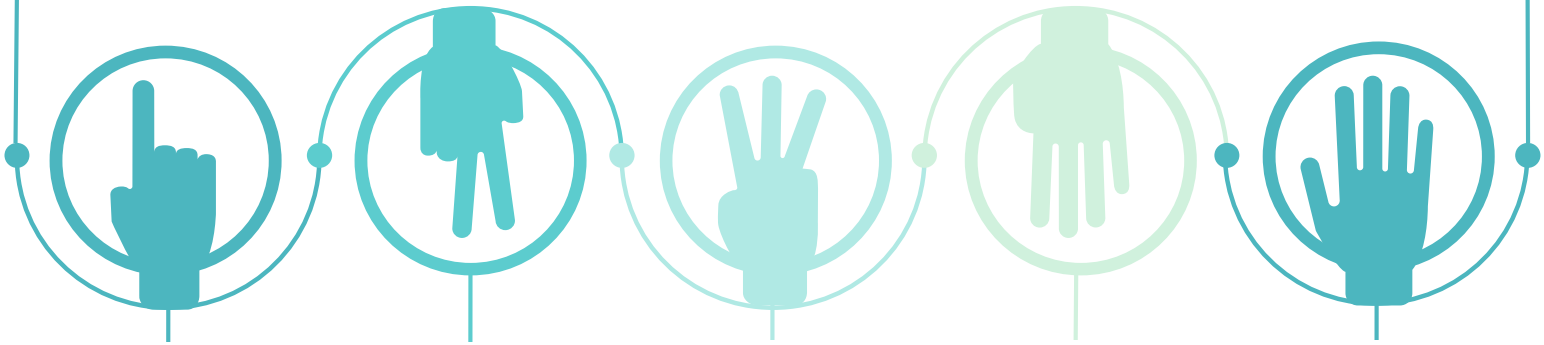
PRÀCTICA CLÌNICA:

18. En la vida real de práctica clínica, luego del análisis de validez, ¿usted hubiese leído este artículo?	✓

Interrogante del ciclo

“En pacientes obesos (IMC mayor 30 kg/m^2) con enfermedad cardiovascular, el uso de heparina de bajo molecular (Enoxaparina Sódica) a dosis anticoagulante estándar vs dosis reducida, ¿incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares?”

Aportes del grupo



Estadístico

No alcanzó el poder estadístico

Estadístico

Posibilidad de error tipo II

Metodológico

La observación fue a corto plazo hasta alcanzar niveles de anti-Xa

Clínico

No hubo diferencias significativas en ambos grupos.

Clínico

No hubo eventos cardiovasculares en ninguno de los dos grupos

¡GRACIAS!