

Tromboprofilaxis para pacientes obesos quirúrgicos

Thromboprophylaxis for obese surgical inpatients. A single-center retrospective study

Trabajo Integrador Final destacado del curso superior de hematología – año 2019

Delorenzi A, Vicente MA y Clavijo MM
Servicio de Hematología del Hospital Alemán

agostina_delorenzi@hotmail.com

Fecha recepción: 13/08/2019
Fecha aprobación: 20/08/2019



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 2: 49-55
Mayo - Agosto 2019

Palabras claves: cirugía,
trombosis,
obesidad

Keywords: surgery,
thrombosis,
obesity

Resumen

Introducción: La obesidad es un factor de riesgo independiente para la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y para la recurrencia de la misma. Considerando que el número de pacientes obesos ha aumentado significativamente en los últimos años, y que el tromboembolismo de pulmón es la principal causa de muerte hospitalaria prevenible, no existen dudas del beneficio de realizar tromboprofilaxis postoperatoria en estos pacientes. Sin embargo, la mejor estrategia en pacientes internados quirúrgicos obesos no está definida. Algunos estudios mostraron que valores adecuados de antiXa se alcanzan con dosis mayores a 40 mg/día. Los objetivos de nuestro estudio fueron: describir las estrategias de tromboprofilaxis en pacientes internados obesos quirúrgicos con evidencia del mundo real, y comparar la incidencia de ETV y sangrado mayor entre los pacientes que recibieron profilaxis con enoxaparina 40 mg/día versus 60 mg/día.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes obesos que se realizaron una cirugía mayor entre junio de 2010 y junio de 2017. Se analizaron el tipo de cirugía y la estrategia de tromboprofilaxis empleada en todos los pacientes. Se comparó la incidencia de ETV y sangrado mayor durante los 180 días posteriores a la cirugía en pacientes que recibieron enoxaparina 40 mg/día o 60 mg/día.

Resultados: Se revisaron 3615 historias clínicas informatizadas y se incluyeron finalmente 452 pacientes. La edad promedio fue de 66.7 (± 11.9) años, 203 (44.9%) eran hombres, y el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 33.9 (± 3.5) kg/m². La estrategia de profilaxis elegida con mayor frecuencia fue enoxaparina 40 mg/día (84.5%), seguida de enoxaparina 60 mg/día (5.1%). La incidencia de ETV dentro de los 180 días de la cirugía fue de 5,5% en el grupo de 40 mg/día y 4,35% en el grupo de 60 mg/día (RR de 0,79 (IC 95%, 0,11 - 5,62, p = 0,81)).

Cincuenta y siete pacientes (14,92%) tuvieron un episodio de sangrado mayor en el grupo de dosis estándar, mientras que no hubo eventos similares en el grupo de dosis altas. Sólo se observaron cuatro (1.05%) muertes en la cohorte, todas ellas en pacientes de la rama de 40 mg/día.

Conclusión: (conclusión sobre estrategias de profilaxis) Observamos una tendencia no significativa a favor del uso de dosis altas de enoxaparina para prevención de ETV, tanto en eficacia como en seguridad, aunque la muestra no posee el poder necesario para concluir que la misma es superior. Se necesitan estudios prospectivos y randomizados que evalúen desenlaces clínicos relevantes, para definir qué estrategia es mejor.

Abstract

Obesity is a known independent risk factor for deep vein thrombosis and venous thromboembolism (VTE). It is a prevalent condition and its incidence has raised in the last few years, therefore increasing the population at risk of having a venous thrombotic event. After a surgery, VTE is a major cause of preventable death and the effectiveness of thromboprophylaxis is clear. However, the best approach in obese surgical inpatients is not defined. It has been suggested that enoxaparin 40 mg/day is less efficient than 60 mg/day to achieve appropriate anti X activity in obese patients. It is not clear whether higher doses of enoxaparin would also be more effective in preventing VTE, and if this would increase bleeding rates in a clinically meaningful quantity. We conducted a retrospective study to evaluate the real world thromboprophylaxis strategies in obese major surgical inpatients, and to compare enoxaparin doses of 40 mg/day and 60 mg/day in terms of VTE and major bleeding rates.

Introducción

La obesidad es una condición prevalente y su incidencia se ha triplicado desde 1975. La Organización Mundial de la Salud estimó que en 2016 casi 650 millones de adultos eran obesos y, en la Argentina, según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, se estima que dicha condición afecta al 25.4% de la población^(1,2). La obesidad es un factor de riesgo independiente para padecer eventos tromboembólicos venosos⁽³⁾. Comparados con pacientes con IMC < 30 kg/m², los obesos presentan aproximadamente

el doble de riesgo de sufrir un ETV, tanto por primera vez como en sucesivas recurrencias^(3,4).

El tromboembolismo de pulmón es la principal causa prevenible de muerte hospitalaria⁽⁵⁾. La guía de práctica del American College of Chest Physicians recomienda profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en bajas dosis (HNF) a todo paciente con alto riesgo para ETV⁽⁵⁾. Sin embargo, la mejor estrategia de trombopprofilaxis en pacientes internados quirúrgicos obesos no está definida. Muchos estudios reportaron que dosis de enoxaparina mayores a 40 mg/día son mejores para alcanzar valores adecuados de antiXa, que las dosis menores a ese valor, en pacientes obesos⁽⁶⁻⁹⁾. No obstante, sólo dos estudios demostraron superioridad en desenlaces importantes para los pacientes o clínicamente relevantes, tales como trombosis o sangrado. Esos estudios, sin embargo, se basaron en pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40)^(10,11).

Los objetivos de nuestro estudio fueron: describir las estrategias de trombopprofilaxis en pacientes internados obesos quirúrgicos con evidencia del mundo real, y comparar la incidencia de ETV y sangrado mayor entre los pacientes que recibieron profilaxis con enoxaparina 40 mg/día versus 60 mg/día.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes obesos quirúrgicos internados entre junio de 2010 hasta junio de 2017 en el Hospital Alemán de Buenos Aires. Los pacientes se identificaron por medio de registros en la historia clínica informatizada (HCOP).

Se incluyeron pacientes mayores a 18 años, sometidos a una cirugía mayor (anestesia mayor a 45 minutos) y que hubieran permanecido internados por al menos 48 horas. Se clasificaron las cirugías en las siguientes categorías: ortopédica electiva, ortopédica no electiva, general abdomino-pelviana, oncológica abdomino-pelviana, cardíaca y espinal. No se incluyeron cirugías bariátricas debido a que los médicos tratantes tienen un protocolo específico de trombopprofilaxis.

Se calculó el IMC con el peso y la altura del paciente registrados en la historia. Se incluyeron aquellos individuos con un valor ≥ 30 kg/m² dos meses antes o después de la cirugía, o con dos valores (uno previo a la intervención y uno posterior) sin restricción temporal. Se registraron todos los factores de

riesgo para ETV requeridos para calcular el índice de Caprini, la duración de la estadía hospitalaria, la estrategia de tromboprofilaxis y cualquier evento de ETV, sangrado mayor o muerte que ocurriera durante los 180 días posteriores a la cirugía. Cuando se empleó más de una estrategia tromboprofiláctica dentro de las primeras 48 horas, se consideró sólo la última utilizada. Los pacientes con indicaciones de tromboprofilaxis conflictivas fueron excluidos. Las estrategias de tromboprofilaxis consideradas fueron: compresión neumática intermitente, enoxaparina 40 mg/día, enoxaparina 60 mg/día, HNF 5.000 UI/12 horas, HNF 5.000 UI/8 horas. Se definió tromboprofilaxis extendida a aquella iniciada el día del egreso hospitalario y mantenida por 10 días en las artroplastias de rodilla, o 30 días o más en el resto de las cirugías. Se consideró ETV a la ocurrencia de cualquier trombosis venosa profunda (TVP), o tromboembolismo de pulmón (TEP) o trombosis superficial (TVS). El sangrado mayor fue definido como aquél que requirió transfusión o una intervención (quirúrgica o por hemodinamia), o que ocurrió en un sitio crítico (ej. intracraneal, síndrome compartimental, retroperitoneal).

Se reportaron las variables continuas como media y desvío estándar en caso de distribución normal, o mediana y rango intercuartilo en caso contrario. Las variables cualitativas se informaron como frecuencia absoluta y porcentajes de cada categoría.

Se realizó un análisis bivariado mediante el test de χ^2 o exacto de Fisher en las variables cualitativas, y con el test de Student o Wilcoxon Rank sum test en las variables continuas, según las consideraciones hechas sobre su distribución. Todos los test se realizaron a dos colas, considerando significativo $p < 0,05$ o un intervalo de confianza que no atravesara la unidad. Para el análisis estadístico se utilizó STATA versión 12 (College Station, TX: StataCorp LP).

Resultados

Se revisaron 3615 historias clínicas informatizadas de pacientes adultos expuestos a una cirugía mayor y que permanecieron internados por al menos 48 horas entre junio de 2010 y junio de 2017. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron finalmente 452 pacientes obesos (Figura 1). La edad media de los pacientes fue de 66.7 años, siendo el 44.9% del sexo masculino. El IMC promedio fue de 33.9 kg/m² y el índice de Caprini tuvo

una media de 8.9 puntos. La cirugía ortopédica fue la más frecuente, correspondiendo casi a la mitad de los procedimientos (48.2%), seguida de las cirugías abdominopelvianas motivadas por cáncer o por patologías no neoplásicas en similares proporciones (19.3% y 19.9%, respectivamente).

La estrategia de tromboprofilaxis más empleada fue enoxaparina 40 mg/día, que se utilizó en el 84.5% de los individuos, mientras que la dosis de 60 mg/días fue la segunda muy por detrás (5.9%). Ningún paciente recibió enoxaparina 40 mg cada 12 horas ni compresión neumática intermitente. Poco más de la mitad recibió alguna estrategia de profilaxis extendida, con una duración determinada por la cirugía a la que fueron sometidos (Tabla 1).

Al comparar las características de los pacientes que recibieron 40 mg/día y 60 mg/día de enoxaparina, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad ($p = 0.08$), porcentaje de hombres ($p = 0.07$) ni índice de Caprini ($p = 0.56$). Aquéllos que recibieron la dosis de 60 mg/kg tenían un IMC mayor que quienes recibieron la menor dosis (36.7 vs 32.9, $p < 0.01$). Tampoco se observaron diferencias en el tipo de cirugía al que fueron sometidos ($p = 0.46$) o la duración de su internación ($p = 0.28$). Aunque los que recibieron 40 mg/día realizaron tromboprofilaxis extendida en mayor proporción, la diferencia no fue estadísticamente significativa (42.7% vs 34.8%, $p = 0.46$) (Tabla 2).

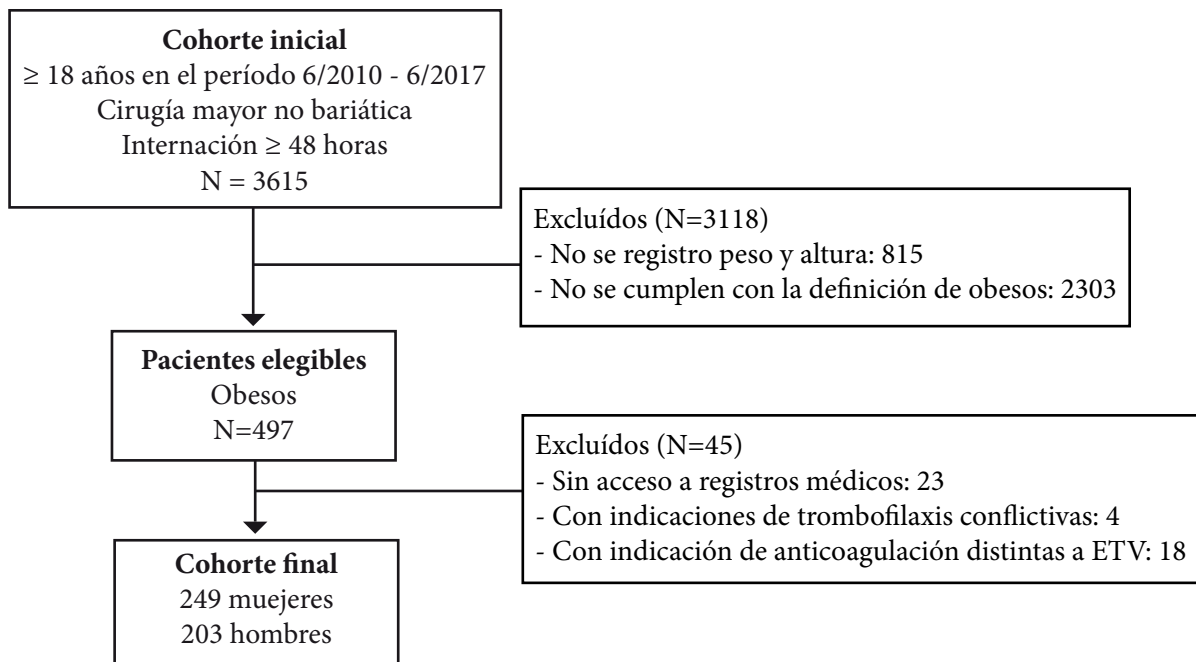
Presentaron ETV 21 (5.5%) pacientes en la rama de 40 mg/día y sólo uno en la rama de 60 mg/día (RR de 0,79 (IC 95%, 0,11 - 5,62, $p = 0,81$)).

Doce eventos (54.6%) ocurrieron en cirugías abdomino-pelvianas por cáncer, 7 (31.8%) en cirugías ortopédicas y 3 (13.6%) en cirugías abdomino-pelvianas por motivos no neoplásicos. La mediana de tiempo al evento, independientemente de la dosis recibida, fue de 12.5 días (RIC 4 - 22). De los pacientes que tuvieron ETV, el 28.57% no recibió profilaxis extendida.

La incidencia de eventos entre pacientes de PMHA y el resto de la cohorte fue similar (6.3% vs 4.6%, $p = 0.46$).

Cincuenta y siete pacientes (14.9%) tuvieron un episodio de sangrado mayor en el grupo de dosis estándar, mientras que no se registró este tipo de eventos en el grupo de dosis altas (Tabla 3).

Cuatro pacientes fallecieron durante el seguimiento, todos ellos en la rama de 40 mg.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos**Tabla 1.** Características clínico-demográficas de la totalidad de la población

Características	Pacientes N = 452
Edad, años - media (DS)	66.7 (11.9)
Sexo masculino - n (%)	203 (44.9)
IMC, kg/m ² - media (DS)	33.9 (3.5)
Caprini - mediana (RIC)	8.9 (2.8)
Tipo de cirugía - n (%)	
• Cirugía abdomino-pélvica	90 (19.9)
• Cirugía abdomino-pélvica por cáncer	87 (19.3)
• Cirugía cardíaca	16 (3.5)
• Cirugía de columna	41 (9.1)
• Cirugía ortopédica	218 (48.2)
Estrategia de tromboprofilaxis - n (%)	
• Enoxaparina 40 mg/día	382 (84.5)
• Enoxaparina 60 mg/día	23 (5.1)
• HNF 5000 UI/12 horas	14 (3.1)
• HNF 5000 UI/8 horas	3 (0.7)
• Ninguna	30 (6.6)
Tromboprofilaxis extendida - n (%)	238 (52.7)
Días de internación - mediana (RIC)	6 (4 - 8)

DS: desvío estándar, RIC: rango intercuartilo

Tabla 2. Características clínico-demográficas según la dosis de enoxaparina recibida

Características	Enoxaparina 40 mg/día N = 382	Enoxaparina 60 mg/día N = 23	p
Edad, años - mediana (RIC)	68.28 (60.9 - 76.5)	64.3 (58.6 - 70.7)	0.08
Sexo masculino - n (%)	174 (45.6)	6 (26.1)	0.07
IMC, kg/m ² - mediana (RIC)	32.9 (31.2 - 35.6)	36.7 (32.9 - 40.5)	< 0,01
Caprini - mediana (RIC)	10 (7 - 11)	9 (7 - 11)	0.59
Tipo de cirugía - n (%)			
• Cirugía abdomino-pélvica	57 (14.9)	6 (26.1)	0.46
• Cirugía abdomino-pélvica por cáncer	73 (19.1)	6 (26.1)	
• Cirugía cardíaca	16 (4.2)	0 (0)	
• Cirugía de columna	33 (8.6)	1 (4.4)	
• Cirugía ortopédica	203 (53.1)	10 (43.5)	
Tromboprofilaxis extendida - n (%)	163 (42.7)	8 (34.8)	0.46
Días de internación - mediana (RIC)	6 (4 - 8)	5 (3 - 7)	0.28

RIC: rango intercuartilo

Tabla 2. Incidencia de eventos tromboembólicos y sangrado mayor en ambas ramas

Características	Enoxaparina 40 mg/día (n: 382)	Enoxaparina 60 mg/día (n: 23)	RR (IC 95%)
ETV (n, %)	21 (5,5)	1 (4,4%)	0,79 (0,11 - 5,62)
• TVP infrapatelar	6	0	
• TVP proximal	4	0	
• TEP	8	1	
• TVP de MMSS	1	0	
• TVS de MMSS	2	0	
Sangrado mayor - n (%)	57 (14,9)	0 (0)	NC
Muerte - n (%)	4 (1.1%)	0 (0)	NC

NC: no calculable

Discusión

En nuestra cohorte encontramos una incidencia de ETV del 5%, que coincide con la reportada en otros trabajos⁽¹²⁾. El IMC fue significativamente mayor en el grupo de mayor dosis. La mayoría de los pacientes obesos recibió la dosis estándar. Un tercio de los pacientes que presentó ETV no recibió tromboprofilaxis extendida. Hubo una reducción del riesgo relativo de presentar ETV del 21% en el grupo de dosis mayores, lo que sugiere un NNT de 5 para prevenir un evento. La mayoría de los eventos ocurrieron en cirugías oncológicas y cirugías ortopédicas.

No hubo sangrados o muertes en el grupo de mayor dosis.

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado con el paso del tiempo a nivel mundial, triplicándose desde 1975 según la OMS⁽³⁾. Por otro lado, los eventos tromboembólicos son un problema mayor en el Sistema de Salud. Alrededor de 200.000 muertes por año son atribuidas a TEP en los hospitales de los Estados Unidos siendo la principal causa de muerte prevenible hospitalaria. La incidencia anual de ETV se eleva a 500.000 eventos por año, más del 50% ocurriendo en pacientes internados. Alrededor del 25% de los even-

tos son postquirúrgicos, lo cual demuestra la importancia de las estrategias de prevención⁽¹³⁾.

No existen dudas del beneficio de las estrategias de tromboprofilaxis en la prevención de ETV. El RR de ETV en pacientes internados de causa médica se redujo entre un 45 a 63% gracias a las estrategias de tromboprofilaxis farmacológica⁽¹³⁾. Existen numerosos trabajos que demuestran su beneficio en pacientes quirúrgicos, la mayoría realizados en cirugías ortopédicas y bariátricas en los cuales se basan las guías del *American College of Chest Physicians*⁽⁵⁾. Las Guías proveen regímenes de tromboprofilaxis para pacientes internados de causa médica y quirúrgica (ortopédica y no ortopédica) con riesgo de ETV, pero no hacen recomendaciones especiales para la población obesa. Sin embargo, existe la posibilidad de que los pacientes obesos requieran una estrategia diferente.

En un metanálisis sobre la influencia de la obesidad en un primer evento trombótico, Ageno *et al* estimaron un OR para ETV de 2.3 (IC 95%, 1.7-3.2), que es similar al de otros factores de riesgo conocidos tales como el factor V de Leiden heterocigota y el tratamiento con estrógenos, aunque menor que el de otros factores de riesgo como las cirugías, la hospitalización, el cáncer o el trauma mayor⁽³⁾. La obesidad es también un factor de riesgo para ETV recurrente, por lo que luego de un primer evento, el riesgo de recurrencia es de 17.5% en obesos, mientras que es de 9.3% en pacientes con peso normal⁽⁴⁾. Muchos estudios describen una relación lineal entre el peso corporal y la incidencia de ETV⁽¹⁴⁾. En los obesos, hay muchos factores que contribuyen al estado proinflamatorio y protrombótico. El tejido adiposo es reconocido como un sitio de producción de citoquinas proinflamatorias, proangiogénicas y de hormonas. La inflamación crónica, el aumento de generación de trombina, la disminución en la fibrinólisis, la inmovilización, las apneas crónicas del sueño, la insuficiencia cardíaca y la estasis venosa podrían contribuir al estado protrombótico⁽¹⁵⁾. En nuestro trabajo encontramos un IMC mayor en los pacientes que presentaron ETV.

Por otra parte, existe una correlación inversa entre en IMC y los niveles de antiXa en pacientes que pesan hasta 150 kg, sugiriendo que los obesos o los pacientes obesos mórbidos pueden requerir dosis fijas pero más altas de enoxaparina que aquellos pacientes no obesos^(16,17). Sin embargo, no existen rangos

de antiXa definidos que estén validados como adecuados para tromboprofilaxis, y no se recomienda el monitoreo del mismo como rutina en tromboprofilaxis, inclusive en pacientes obesos⁽⁵⁾. Los niveles de antiXa no se correlacionarían con la incidencia de ETV. Múltiples trabajos miden niveles de antiXa, pero existen sólo dos trabajos que evalúan desenlaces clínicamente relevantes en pacientes obesos, y sólo uno de ellos es concluyente con respecto al beneficio del uso de dosis mayores pero sólo en pacientes obesos mórbidos, con lo que no sería aplicable a nuestra población de obesos⁽⁶⁻¹¹⁾.

Por todo esto, nos pareció importante evaluar el posible beneficio en los pacientes obesos de dosis fijas mayores de enoxaparina en lugar de la dosis estándar. Encontramos una tendencia no significativa de menor ETV en el grupo de pacientes obesos internados de causa quirúrgica tratados con enoxaparina en mayor dosis, sin encontrar un aumento en la tasa de sangrado. La mayoría de los eventos correspondieron al grupo de 40 mg/día de enoxaparina, y más de la mitad, a cirugías abdominales por cáncer y cirugía ortopédica.

Las debilidades que presenta nuestro trabajo son: en primer lugar, que es un estudio retrospectivo. Al no ser intervencional, contamos con pocos pacientes tratados en la rama de 60 mg por día. Podría además existir un sesgo en el registro de los eventos, ya que se incluyeron pacientes con seguro de salud del Hospital Alemán, así como otras coberturas que podrían tener atención en otra institución. A pesar de eso, la totalidad de los pacientes sometidos a cirugías en el Hospital, tienen controles postoperatorios regulares posteriores al egreso hospitalario, por lo que consideramos que esto disminuiría el sesgo de reporte. Por otro lado la principal fortaleza es que evalúa desenlaces clínicamente relevantes y que muestra que la estrategia de 60 mg/d no aumenta la incidencia de hemorragia y podría utilizarse en un estudio prospectivo.

Conclusión

La mayoría de los médicos en nuestra institución indicó la dosis de 40 mg/día a los pacientes obesos. Si bien la muestra no es lo suficientemente poderosa para concluir que la dosis de enoxaparina 60 mg/día fue mejor y más segura que 40 mg/día para prevenir ETV en estos pacientes, existe una tendencia no significativa a favor del uso de mayores dosis para pre-

vención de ETV. Se necesitan estudios prospectivos y randomizados que evalúen desenlaces clínicos relevantes, tales como ETV, muerte y sangrado, para tratar de determinar qué estrategia es mejor. A partir

de estos resultados, se generaron guías de manejo de profilaxis postoperatoria que incluyen el uso de enoxaparina 60 mg/día en pacientes con IMC > 30 kg/m² en cirugía general y ortopédica.

Conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. WHO. WHO Fact Sheet 2018.
2. Ministerio de Salud de la Nación INdEyC. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Buenos Aires; 2018.
3. Ageno W, Di Minno MND, Ay C, Jang MJ, Hansen J-B, Steffen LM et al. Association Between the Metabolic Syndrome, Its Individual Components, and Unprovoked Venous Thromboembolism: Results of a Patient-Level Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2014;34(11):2478-85.
4. Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Blood*. 2016;128(20):2388-94.
5. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S-e77S.
6. Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, Tichansky DS, Madan AK. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparina. *Obesity Surgery*. 2008;18(2):162-6.
7. Miranda S, Le Cam-Duchez V, Benichou J, Donna-dieu N, Barbay V, Le Besnerais M et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparina: The ITOHENOX study. *Thrombosis Research*. 2017;155:1-5.
8. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, Draper L, Pendleton RC. Weight-based dosing of enoxaparina for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thrombosis Research*. 2010;125(3):220-3.
9. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, Rantis PC, Guske PJ, Kane JM et al. Enoxaparina thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2008;4(5):625-31.
10. Wang T-F, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoenke MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;111(1):88-93.
11. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A Comparison of Two Different Prophylactic Dose Regimens of Low Molecular Weight Heparin in Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2002;12(1):19-24.
12. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010;251(2):344-50.
13. Heit, Cohen. Estimated Annual Number of Incident and Recurrent, Non-Fatal and Fatal Venous Thromboembolism (VTE) Events in the US. 2005;106(11):910.
14. Samama M, Verhille C, Darchy L, editors. Relation between weight, obesity and frequency of deep venous thrombosis after enoxaparina in orthopedic-surgery. *Thrombosis and haemostasis*. 1995.
15. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral Fat Adipokine Secretion Is Associated With Systemic Inflammation in Obese Humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
16. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparina effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg*. 2003;90(5):547-8.
17. Egan G, Ensom MHH. Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2015;68(1):33-47.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.