



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS

## Factores relacionados con el fracaso de la trombopprofilaxis farmacológica en el paciente crítico

**Artículo original:** Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015;43(2):401-10. ([PubMed](#))

Rodilla Fiz AM, Monsalve Naharro JA, Gómez Garrido M, GarvÍ López M.

*Hospital General Universitario de Albacete.*

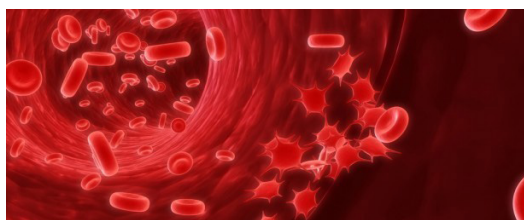
### Resumen

El paciente crítico tiene un riesgo elevado de sufrir tromboembolismos secundarios a situaciones como la inmovilización y al estado proinflamatorio y protrombótico que les caracteriza. A pesar del uso de la profilaxis trombótica farmacológica, los fenómenos tromboembólicos ocurren en más de un 7% de los enfermos críticos. En este estudio, los autores intentan determinar aquellos factores que puedan predecir el fracaso de la trombopprofilaxis estándar en críticos.

Los autores concluyen que el fracaso de la trombopprofilaxis estándar en los pacientes críticos es más probable en pacientes con elevado IMC, historia familiar personal de TEV y en aquellos que precisan tratamiento vasopresor.

### Introducción

El paciente crítico tiene un riesgo elevado de sufrir tromboembolismos secundarios a situaciones como la inmovilización y al estado proinflamatorio y protrombótico que les caracteriza. A pesar del uso de la profilaxis trombótica farmacológica, los fenómenos tromboembólicos ocurren en más de un 7% de los enfermos críticos. En este estudio, los autores intentan determinar aquellos factores que puedan predecir el fracaso de la trombopprofilaxis estándar en críticos.



### Resumen

El estudio utiliza para su análisis los datos del trabajo PROTECT (1). Se trata de un amplio estudio randomizado, doble ciego, que compara la heparina de bajo peso molecular (HBPM) - dalteparina subcutánea (sc) 5000 UI cada 24 horas-, con la heparina no fraccionada (HNF) - a dosis de 5000 UI sc cada 12 horas- en una muestra de 3743 pacientes procedentes de 67 centros. Los criterios de exclusión fueron la contraindicación a la administración de heparinas, la necesidad de administrarse heparina a dosis terapéuticas, los traumatismos y la cirugía cardíaca, ortopédica y neurocirugía. Los autores encuentran un 7,7% de pacientes que desarrollan tromboembolismo venoso (TEV) en general durante la estancia en cuidados críticos (CC) a pesar de la profilaxis antitrombótica; y observan que la historia personal o familiar de TEV es un factor de riesgo independiente, así como un elevado índice de masa corporal (IMC), aumentando este riesgo

a razón a 1.18 por cada 10 puntos de incremento en el valor de IMC. Por otro lado, la trombosis venosa profunda (TVP) aparece en un 4,9% de los casos asociada directamente con el IMC. El tratamiento previo con estatinas se encontró como factor protector para TVP. El tromboembolismo pulmonar (TEP) apareció en un 1,3% de los pacientes, relacionado con un alto IMC y con el uso de vasopresores, y dentro de éstos los más utilizados fueron noradrenalina, fenilefrina y vasopresina. En comparación con la HNF, la HBPM se asoció con un menor riesgo de TEP. Finalmente, los autores concluyen que el fracaso de la trombopprofilaxis estándar en los pacientes críticos es más probable en pacientes con elevado IMC, historia familiar personal de TEV y en aquellos que precisan tratamiento vasopresor.

### **Comentario**

Se trata de un extenso estudio de cohortes sobre los factores relacionados con el fracaso de la profilaxis trombotica farmacológica en el paciente crítico y su importancia radica en que existen pocos estudios en este tipo de pacientes, puesto que la mayoría de las recomendaciones al respecto son extrapolaciones de estudios en pacientes quirúrgicos. Es destacable que la gran mayoría de los pacientes del estudio (97%) sí recibían trombopprofilaxis, lo cual contrasta con estudios anteriores con un menor número de casos tratados. Los resultados destacan la importancia de valorar la asociación de otra profilaxis alternativa o aumentar las dosis de heparina en los casos de pacientes con alto IMC, historia familiar personal de TEV y en aquellos que reciban tratamiento vasopresor. En los enfermos con elevado IMC se sugiere la administración de dosis ajustadas al peso (2). En los pacientes con historia de TEV se sugiere que se podrían beneficiar de una combinación de

trombopprofilaxis mecánica y farmacológica (3). Una de las posibles explicaciones de la alta tasa de fracaso de la trombopprofilaxis farmacológica en este contexto, y que no evalúa este trabajo, se relaciona con una posible dosificación insuficiente en el paciente crítico (4). Diversos mecanismos pueden justificar que la dosis sea inadecuada. Por ejemplo, puede alterarse la biodisponibilidad de un fármaco administrado subcutáneamente durante circunstancias que disminuyan el flujo sanguíneo subcutáneo, como pacientes con gran inestabilidad hemodinámica o que reciben dosis altas de vasopresores. Algunos estudios anteriores ya habían llamado la atención sobre la medicación vasopresora como factor de riesgo para el fracaso de la trombopprofilaxis en críticos; el mecanismo implicado parece ser el enlentecimiento de la circulación periférica que se traduce en una subóptima absorción de las heparinas y, por lo tanto, una inadecuada actividad del fármaco, lo cual ha sido comprobado midiendo los niveles de antiXa en pacientes a los que se les administraban vasopresores comparados con los que no recibían. También se ha sugerido que algunas condiciones asociadas al paciente crítico como la respuesta inflamatoria sistémica o la disfunción multiorgánica pueden repercutir en la unión de la heparina a las proteínas plasmáticas y en su metabolismo. La perturbación de la función renal también podría reducir la efectividad de la heparina. Algunos pacientes críticos pueden presentar un estado hiperdinámico con un proceso de hiperfiltración glomerular (5), lo que podría facilitar aún más el aclaramiento de sustancias por vía renal con el riesgo de infradosificación. Esto precisaría aumentar la dosis de los fármacos para conseguir el efecto deseado. Este fenómeno ya ha sido descrito recientemente en el caso de los antibióticos, si bien apenas se ha

estudiado con las heparinas de bajo peso molecular a pesar de su frecuente uso en la tromboprolifaxis de pacientes críticos. El factor protector de las estatinas coincide con algunos datos anteriores, aunque se necesitan más estudios para su comprobación. En este estudio llama la atención que no se confirme la relación entre los índices de gravedad -como el APACHE II- y el tromboembolismo, ni tampoco la asociación entre ser o no portador de catéteres venosos centrales, o de haber recibido transfusiones de plaquetas o tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina, al contrario que en resultados de trabajos previos. Dentro de las limitaciones del estudio, cabe señalar que los datos de la historia personal o familiar de TEV pudieran estar infravalorados por falta de datos de los pacientes, o que el diagnóstico de TVP se realizaba con ecografía realizada dos veces por semana -sin ser esta la técnica más apropiada-. Otra limitación sería que el seguimiento de los pacientes terminaba al alta de la unidad de críticos, pudiendo así infraestimarse la incidencia de TEV; y por último, el tipo de HBPM utilizado era dalteparina y, aunque se asume que pueda ser equivalente a otras heparinas como la enoxaparina -más utilizada en Europa-, esto no se ha comprobado con estudios suficientemente robustos. Sin embargo y a pesar de las limitaciones, consideramos que debido al gran tamaño de la muestra, los resultados del estudio pueden ser generalizables al paciente crítico y que sería necesario elevar las dosis de HBPM en pacientes con un elevado IMC, historia familiar personal de TEV y en aquellos que reciben vasopresores, pudiendo ser necesario también complementar con medidas mecánicas en pacientes de alto riesgo -aunque éstas no están estudiadas suficientemente en esta población-. Idealmente podría ser necesaria la medición del factor antiXa, aunque desgraciadamente no se puede

determinar en todos los hospitales. No existe ninguna escala validada para la valoración del riesgo de ETEV (Enfermedad Tromboembólica Venosa) en el paciente crítico, lo cual implica una gran imprecisión e inconsistencia en la estratificación real del mismo, que puede conllevar a una insuficiente profilaxis. El conocimiento de los factores de riesgo puede acelerar el diagnóstico y tratamiento, y podría ayudar a reducir la morbimortalidad asociada al TEV en críticos. Por último siempre es necesario una particular valoración del riesgo trombótico y hemorrágico en nuestros pacientes, individualizando en cada situación.

### Bibliografía

1. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305-14. [PubMed](#).
2. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;133(4):682-7. [PubMed](#).
3. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 (2 Suppl) :e195S-226S. [PubMed](#).
4. Robinson S, Zincuk A, Strøm T, Larsen TB, Rasmussen B, Toft P. Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: double-blinded, randomised clinical trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R41. [PubMed](#)
5. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically

ill patients. *Anaesth Intensive Care.*  
2008;36(5):674-80. [PubMed](#).

---

---

**Correspondencia al autor**

*Ana María Rodilla Fiz*  
[ana.rodilla.fiz@gmail.com](mailto:ana.rodilla.fiz@gmail.com)  
*FEA. Servicio Anestesiología y Reanimación.*  
*Hospital General Universitario de Albacete.*

---

[Publicado en AnestesiaR el 19 de  
octubre de 2015](#)

