

CASUÍSTICA

DOSIFICACIÓN DINÁMICA DE ENOXAPARINA EN PACIENTE CRÍTICO CON AUMENTO DEL ACLARAMIENTO RENAL

DYNAMIC ENOXAPARIN DOSAGE IN CRITICAL CARE PATIENT WITH INCREASED RENAL CLEARENCE

José Ángel Monsalve Naharro¹, Manuel Gerónimo Pardo¹, Beatriz Moreno Flores², Esther Domingo Chiva³, Pablo Cuesta Montero¹, Marca Díaz Rangel³, Agustín Ortega Cerrato⁴

1) Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España

2) Servicio de Cirugía General, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España

3) Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España

4) Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (3): 167-71

PALABRAS CLAVE: factor Xa; monitoreo de drogas; heparina de bajo-peso-molecular; enoxaparina; tromboembolia venosa; cuidados críticos

KEYWORDS: Xa factor; drug monitoring; low-molecular weight heparin; enoxaparin; venous thromboembolism; critical care

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del aclaramiento renal aumentado en pacientes críticos es elevada, aunque suele pasar desapercibida si no se realizan mediciones del aclaramiento de creatinina. Su importancia radica en que puede incrementar la eliminación renal de fármacos y exponer a los pacientes a riesgo de infradosificación. Esto es especialmente relevante en el caso de las heparinas de bajo peso molecular, dado que se usan con frecuencia para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en estos pacientes.

Presentamos el caso de una mujer de 21 años a la que se le indujo un coma barbitúrico por estatus epiléptico refractario y que desarrolló una trombosis venosa profunda a pesar de recibir profilaxis trombótica con enoxaparina

(1mg/kg/24h). La medición del aclaramiento de creatinina mostró datos de un aumento del aclaramiento renal y como consecuencia el tratamiento con enoxaparina a dosis anticoagulantes (1mg/kg/12h) tampoco alcanzó el nivel de anticoagulación deseado, medido por niveles del factor anti-Xa. Desde entonces para mantener los valores de los niveles del factor anti-Xa en el rango deseado la enoxaparina fue pautaada de forma dinámica, aumentando o disminuyendo las dosis en paralelo al grado de función glomerular. El aumento del aclaramiento renal debe alertarnos acerca del riesgo de infradosificación de heparinas de bajo peso molecular. Merece la pena considerar un ajuste de dosificación basado en la medición del factor anti-Xa en este contexto.

Algunos pacientes críticos pueden presentar un estado hiperdinámico con un aumento del aclaramiento renal,⁽¹⁻²⁾ lo que puede incrementar la eliminación renal de fármacos 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,⁽³⁻⁴⁾ si bien apenas se ha estudiado con las heparinas de bajo peso

molecular (HBPM) a pesar de su frecuente uso en la tromboprofilaxis de pacientes críticos.

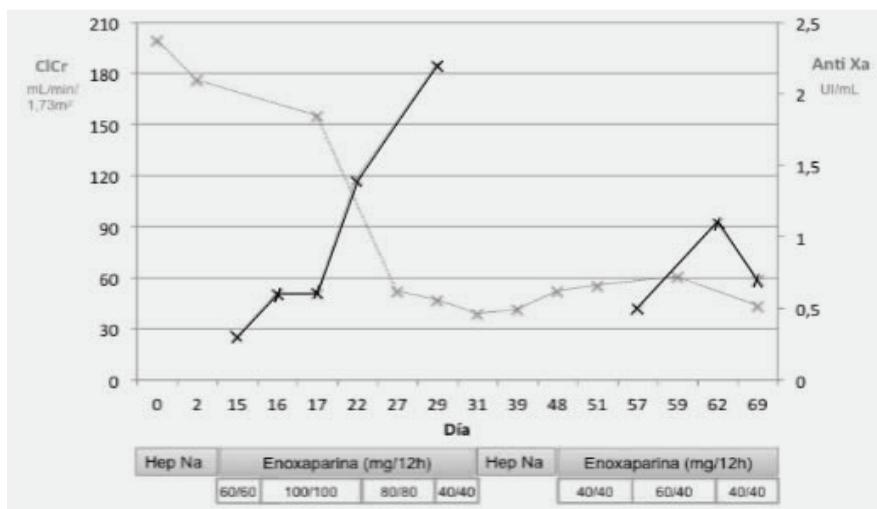
CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 21 años, talla 1,60 m, peso 60 kg (superficie corporal de 1,63m²) con los antecedentes de retraso psicomotor y epilepsia parcial atípica de difícil control. Ingresó en la Unidad de Cuidados Críticos por un episodio de estatus epiléptico que precisó politerapia con diversos anticomociales, sedoanalgesia prolongada e inducción de coma barbitúrico para el control de la actividad crítica epileptiforme, y como consecuencia, estuvo inmovilizada durante varias semanas.

Durante su estancia presentó varias complicaciones entre las que destacan una sepsis de origen respiratorio secundario a una neumonía asociada a ventilación mecánica y una bacteriemia relacionada con un catéter venoso central. Como complicación añadida desarrolló una trombosis venosa profunda (TVP) bilateral en miembros inferiores a pesar de que desde el ingreso recibió tromboprofilaxis combinada, mecánica con medias de compresión neumática intermitente en miembros inferiores, y farmacológica con enoxaparina mediante inyección diaria subcutánea de 40 mg en la pared abdominal. Tras el diagnóstico de TVP se inició anticoagulación con heparina sódica intravenosa en perfusión continua para un ratio de tiempo de tromboplastina parcial activada (tiempo del paciente/tiempo del

control) de 2-2,5. A los 15 días la heparina sódica fue sustituida por enoxaparina 60 mg/12h, correspondiente a 1 mg/kg/12h. Una medición del aclaramiento de creatinina (ClCr) en orina de 5 horas había mostrado datos de un aumento del aclaramiento renal (192 mL/min/1,73m²), lo cual hizo sospechar que la pauta de enoxaparina fuese insuficiente para lograr el efecto anticoagulante deseado. Por este motivo se realizó una determinación del factor anti-Xa que mostró niveles infraterapéuticos (0,3 UI/mL) (rango de normalidad: 0,5-1 UI/mL⁵); tras un nuevo incremento de dosis (100 mg/12h) los niveles anti-Xa fueron de 0,6 UI/mL coincidiendo con un ClCr medido de 176 mL/min/1,73m². Desde entonces la dosificación de enoxaparina fue dinámica, con aumentos y decrementos de dosis en función de la actividad medida anti factor Xa (**Figura 1**). Posteriormente se decidió volver a introducir la heparina sódica intravenosa para la realización de varios procedimientos invasivos que precisaban interrupción transitoria de la anticoagulación. La reintroducción posterior de la enoxaparina coincidió temporalmente con una disminución del ClCr, por lo que para ajustar la pauta se volvieron a determinar niveles del factor anti-Xa. En este segundo ciclo terapéutico la paciente precisó dosis marcadamente inferiores a las administradas durante el periodo previo, cuando el aclaramiento renal estaba aumentado. (**Figura 1**)

Figura 1. Dosificación dinámica de enoxaparina en relación con niveles anti-Xa y aclaramiento de creatinina



DISCUSIÓN

Los pacientes críticos tienen un elevado riesgo de desarrollar tromboembolismos venosos, incluso a pesar de la profilaxis farmacológica.⁽⁶⁾ Una de las posibles explicaciones podría ser que la dosificación de enoxaparina sea insuficiente en estos pacientes, una HBPM ampliamente usada en este contexto.⁽⁷⁻⁸⁾ Habitualmente se dosifica en función del peso del paciente, pero se han identificado diversas condiciones clínicas en pacientes críticos en las que esta dosificación resultaría inadecuada, tales como la obesidad, el tratamiento vasopresor, la disfunción multiorgánica, el edema periférico o la alteración de la función renal.⁽⁶⁻⁸⁾ Todas las HBPM son excretadas por filtrado glomerular, y se recomienda reducir la dosis ante valores de ClCr muy reducidos (menores de 30 mL/min/1,73m²) para evitar su acumulación y la aparición de efectos adversos.⁽⁵⁾ Es de esperar que en situaciones de ClCr muy elevado la dosis debería aumentarse para evitar el riesgo de infradosificación y la aparición de complicaciones trombóticas, como la sufrida por nuestra paciente, pero hasta el momento no existen recomendaciones sólidas en tal sentido.

La literatura sobre aclaramiento renal aumentado ha sido escasa hasta fechas recientes, pero en los últimos años se ha incrementado notablemente y gracias a ello se ha documentado que su prevalencia es elevada en pacientes críticos, si bien varía ampliamente dependiendo de la población estudiada y los valores de corte usados para su definición (habitualmente ClCr > mayor de 120-130 mL/min/1,73m²).^(1-2,4,9-10) No obstante en la práctica clínica diaria no suele ser diagnosticado porque es más habitual realizar una estimación matemática del filtrado glomerular a partir de la creatinina plasmática que una medición rutinaria del ClCr. Las fórmulas que estiman el filtrado glomerular son imprecisas⁽¹¹⁾ y poco útiles para detectar un aclaramiento renal aumentado,⁽¹²⁾ por lo que cuando se requiere una medición fiable debería realizarse un cálculo del ClCr.⁽¹²⁾ En nuestra Unidad es habitual la medición del ClCr en un volumen de orina recogido durante 4 o 5 horas. Otros intervalos de tiempo menores han demostrado ser fiables en pacientes críticos como sustituto de una recogida de orina de 24 horas,⁽¹¹⁾ si bien para detectar un aumento del aclaramiento renal se han empleado tiempos

de recogida urinaria variables, de 4,⁽²⁾ 8⁽¹⁾ y 24 horas.^(4,9-10)

En este sentido, la repercusión clínica del aclaramiento renal aumentado en pacientes críticos puede tener un impacto relevante. Desde el punto de vista farmacocinético es previsible que los pacientes estén expuestos a dosificaciones infraterapéuticas de fármacos hidrofílicos, como la mayoría de antibióticos empleados en críticos³⁻⁴ y todas las heparinas, debido al aumento de la excreción renal. Este fenómeno cobra relevancia especialmente para aquellos fármacos cuya concentración plasmática no puede determinarse de forma rutinaria en la práctica clínica. De hecho algunos autores han propuesto recomendaciones de dosificación de antibióticos basados en una función renal aumentada, aparte del clásico ajuste por insuficiencia renal.⁽¹³⁾ Además, en el caso de pacientes críticos que reciben antibioterapia, se ha documentado un peor pronóstico en aquéllos que presentaban un aumento del aclaramiento renal.⁽⁴⁾

En el caso de las HBPM, la dosificación profiláctica estándar con enoxaparina ha demostrado ser insuficiente en determinadas poblaciones de pacientes críticos, debido a niveles inadecuados de factor anti-Xa⁽⁷⁻⁸⁾ que traducen un aumento de la enfermedad tromboembólica.⁽⁸⁾ Esto hecho puede cobrar mayor relevancia en pacientes con aclaramiento renal aumentado, como en el caso clínico expuesto, en el que la dosis de enoxaparina empleada como tromboprofilaxis pudo ser insuficiente, si bien una limitación de nuestro caso es que carecemos de mediciones de factor anti-Xa antes del evento trombótico. Una estrategia de dosificación basada en esta medición puede proporcionar mejores resultados tanto en niveles óptimos de factor anti-Xa como en la incidencia de enfermedad tromboembólica.⁽¹⁴⁾ Sin embargo en nuestro caso la alerta por riesgo de infradosificación surgió a la hora de administrar dosis anticoagulantes, ya tras el diagnóstico establecido de TVP.

Habitualmente tras la administración subcutánea de enoxaparina la concentración plasmática máxima ocurre a las 4 horas, y es en este momento temporal cuando se miden los niveles del factor anti-Xa.⁽⁵⁾ Aunque no hay un consenso establecido sobre su rango terapéutico en las distintas indicaciones, se ha recomendado que el

valor pico debe estar entre 0,5 y 1,0 UI/mL en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con enoxaparina cada 12 horas, y se han sugerido valores de 0,2 a 0,4 UI/mL para la profilaxis.⁽⁵⁾ Sin embargo, la monitorización de HBPM con niveles de anti-Xa en pacientes críticos es un método relativamente desconocido, no siempre disponible, y probablemente infrautilizado. Aunque no se aconseja su utilización rutinaria, en casos seleccionados es útil para guiar la terapia de las HBPM, evaluar su eficacia y garantizar la seguridad de los pacientes en situaciones como la edad avanzada, el embarazo o la insuficiencia renal, especialmente en tratamientos prolongados.

⁽⁵⁾ En este contexto pensamos que su monitorización también puede ser útil para guiar la dosificación de HBPM en pacientes con un aclaramiento renal aumentado, tanto para la profilaxis como para pacientes que precisan anticoagulación por una enfermedad tromboembólica establecida. En nuestro caso su medición permitió un ajuste dinámico de la dosis de enoxaparina en función de la actividad anti factor Xa presentada, resultando llamativo la amplia variabilidad en las dosis administradas para conseguir unos valores anticoagulantes apropiados. De hecho, para obtener unos niveles de factor anti-Xa muy similares (en concreto de 0,6 y 0,7 UI/mL) en dos momentos temporales diferentes (días 17 y 69) en los que los valores de ClCr eran también muy diferentes (176 y 43 mL/min/1,73m²), las pautas respectivas de enoxaparina fueron muy diferentes (100mg/12h frente a 40mg/12h). (**Figura 1**)

Un estudio identificó al ClCr como un factor independiente asociado con la actividad anti-Xa en pacientes críticos que recibieron tromboprolifaxis con enoxaparina.⁽¹⁵⁾ Aunque se precisan estudios adecuadamente diseñados que nos indiquen que monitorización de la función renal es más adecuada en pacientes críticos, la medición rutinaria del ClCr puede evidenciar modificaciones en el aclaramiento renal que nos alerten de alteraciones en la concentración plasmática y en el efecto terapéutico de determinados fármacos con el riesgo no sólo de toxicidad, sino también de ineficacia terapéutica.

CONCLUSIONES

El aumento del aclaramiento renal debe alertarnos acerca del riesgo de infradosificación de

HBPM. Merece la pena considerar un ajuste de dosificación basado en la medición del factor anti-Xa en este contexto.

Se muestran datos a partir del diagnóstico de TVP (día 0). HepNa: heparina sódica; ClCr: aclaramiento de creatinina medido en una muestra de orina recogida durante 5 horas (7:00 a.m. a 12:00 a.m.); anti-Xa: niveles del factor anti-Xa en una determinación realizada 4 horas después de la administración subcutánea diurna (rango anticoagulante entre 0,5 y 1,0 UI/mL en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con enoxaparina cada 12 horas).⁽⁵⁾

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med.* 2014;42(3):520-7.
- 2) 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.
- 3) Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2015;35(11):1063-75.
- 4) Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care.* 2013;28(5):695-700.
- 5) Manresa Ramón N, Nájera Pérez MD, Page del Pozo MÁ, Sánchez Martínez I, Sánchez Catalicio Mdel M, Roldán Schilling V. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. *Farm Hosp.* 2014;38(2):135-44.
- 6) 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.
- 7) Robinson S, Zincuk A, Strøm T, Larsen TB, Rasmus-

- sen B, Toft P. Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: double-blinded, randomised clinical trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R41.
- 8) Malinoski D, Jafari F, Ewing T, Ardary C, Conniff H, Baje M, et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma*. 2010;68(4):874-80.
- 9) De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, Hoste EA. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(10):1079-85.
- 10) Minville V, Asehnoune K, Ruiz S, Breden A, Georges B, Seguin T, et al. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2011;15(1):R49.
- 11) Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1900-6.
- 12) Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, Virtos M, Georges B, Fourcade O, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):49.
- 13) Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care*. 2009;13(3):214.
- 14) Singer GA, Riggi G, Karcutskie CA, Vaghaiwalla TM, Lieberman HM, Ginzburg E, et al. Anti-Xa Guided Enoxaparin Thromboprophylaxis Reduces Rate Of Deep Venous Thromboembolism In High-Risk Trauma Patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81(6):1101-08.
- 15) Vincent PD, Albert M, Champagne MC, Zikos T, Boulanger I, Blais L, et al. Factors influencing enoxaparin anti-Xa activity in surgical critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26(4):347-51.

Recibido en su forma original: 1° de marzo de 2017
En su forma corregida: 18 de noviembre de 2016
Aceptación final: 12 de mayo de 2017
Dr. José Ángel Monsalve Naharro
Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor,
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España
e-mail: jose_mn@hotmail.com