

PROFILAXIS FÁRMACOLÓGICA CONTRA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Dr. Adolfo Llinás

Miembro Institucional, Departamento de Ortopedia e Investigador, Centro de Estudios e Información en Salud (CEIS), Fundación Santa Fe de Bogotá, Director de Investigación, Fundación Cosme y Damián

FARMACOLOGÍA

La decisión del esquema profiláctico más apropiado para cada paciente tiene consideraciones adicionales al poder antitrombótico del medicamento, por ejemplo, facilidad de administración, seguridad de su empleo y costo. A continuación, discutimos las características de los medicamentos que representan las alternativas terapéuticas actuales y los elementos que ayudan a tomar la decisión de cual utilizar idealmente en las circunstancias clínicas de cada paciente.

ASPIRINA

La aspirina tiene un efecto antiplaquetario que resulta de la inactivación irreversible de la síntesis de las prostaglandinas G y H, y consecuentemente, de la inhibición de la ciclooxigenasa. La aspirina es económica, fácil de administrar, tanto en el hospital como en casa y no requiere de monitoría del estado de anticoagulación. A pesar de que existe literatura que recomienda el uso de aspirina como droga de elección en enfermedad tromboembólica en cirugía mayor de miembros inferiores en ortopedia, la mayoría de la evidencia sobre la cual se basa esta recomendación es nivel III o IV (13, 23, 27, 28, 36, 46).

En un experimento clínico aleatorizado, Haas y cols., compararon el efecto de la aspirina contra el de las botas de compresión secuencial en 119 pacientes operados de reemplazo total de la rodilla (22). Los pacientes recibieron 650 mg. de aspirina c/12 h desde el día antes de la cirugía y fueron evaluados por venografía bilateral entre el cuarto y sexto días postoperatorios. Encontraron una incidencia de trombosis venosa profunda del 22% en los pacientes que recibieron aspirina únicamente, comparados con 47% en los pacientes que utilizaron botas de compresión secuencial ($p < 0.03$) (Nivel I).

Westrichy cols., compararon, de manera aleatoria, un sistema de compresión plantar neumático en combinación con aspirina, contra aspirina solamente, en profilaxis para reemplazo total de la rodilla uni y bilateral (122 pacientes, 164 rodillas)(49). Todos los pacientes recibieron 325 mg de aspirina desde la noche previa a

la cirugía y fueron evaluados por venografía unilaterial entre el cuarto y séptimo día postoperatorio. Encontraron una prevalencia del 27% de trombosis venosa profunda en el grupo de compresión plantar y aspirina, comparado con 59% en el grupo de aspirina solamente ($p < 0.001$) (Nivel I). Mientras no se encontraron trombos venosos proximales en el primer grupo, en el de aspirina solamente, la prevalencia fue del 14% ($p < 0.0003$) (Nivel I).

En un estudio de cohortes de detección de embolia pulmonar subclínica en pacientes en postoperatorio de reemplazo total de la cadera, Guyer y cols., compararon el efecto terapéutico de aspirina con el de warfarina a dosis bajas en 194 pacientes (200 caderas)(21). Los pacientes recibieron 650 mg de aspirina c/12 h desde el día preoperatorio, o 10 mg de warfarina a dosis baja la noche del postoperatorio, ajustándola en los días siguientes para mantener el tiempo de protrombina prolongado 1.2 a 1.4 veces. El diagnóstico de embolia pulmonar se basó en correlación de síntomas, gases arteriales, radiografías del tórax, electrocardiogramas y gamagrafías de ventilación-perfusión. Encontraron una incidencia del 19% de embolia pulmonar en los pacientes que recibieron aspirina, comparada con con una incidencia del 6 % en aquellos pacientes que recibieron warfarina a dosis baja ($p < 0.05$) (Nivel III). En un estudio similar, Lotke y cols., compararon el efecto profiláctico de la aspirina con el de la warfarina a dosis baja en 388 pacientes a quienes se les practicó un reemplazo total de la cadera o rodilla (36). En este experimento clínico aleatorizado, los pacientes recibieron 325 mg c/12 h de aspirina desde el día preoperatorio, o 10 mg de warfarina a dosis baja la noche del postoperatorio, ajustándola en los días siguientes para mantener el tiempo de protrombina prolongado 1.2 a 1.5 veces. Los pacientes fueron estudiados con venografía ipsilateral entre los días séptimo y noveno postoperatorios. Al día siguiente a la venografía, se les realizaron gases arteriales y una gamagrafía de ventilación-perfusión. Los lectores de las venografías y gamagrafías de ventilación perfusión estuvieron enmascarados, sin embargo, el resto de los participantes en el estudio no lo estuvieron. Los autores no encontraron diferencias sig-

nificativas en incidencia, tamaño o localización de los trombos en las venografía entre los pacientes que tomaron aspirina y los que tomaron warfarina a dosis baja ($p=0.211$) (poder=0.165)(Nivel I). El 18.9% de los pacientes presentaron una gamagrafía de ventilación-perfusión indicativa de intermedio o alto grado de probabilidad de embolia pulmonar. Igualmente, no encontraron diferencias significativas en la incidencia de embolia pulmonar entre pacientes que recibieron aspirina y aquellos que recibieron warfarina a dosis baja ($p=0.888$, riesgo relativo =1.03; 95% intervalo de confianza, 0.8,-2.1) (Nivel I).

La evidencia anterior prueba que existe una disminución del riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar al realizar profilaxis con aspirina iniciando la noche antes de la cirugía, ya que reduce la incidencia de ambas patologías. Sin embargo, no hay claridad sobre la magnitud de la reducción del riesgo, y la evidencia sugiere que no alcanza los niveles de protección que consistentemente se obtienen con warfarina a dosis bajas, heparinas de bajo peso molecular o heparinas a dosis ajustadas. La observación de Lotke y cols., es única en la literatura ortopédica y eleva el nivel de protección que provee la aspirina al de la warfarina a dosis bajas. A pesar de que el diseño experimental del que se deriva esta conclusión es adecuado, la observación de los autores se opone a lo que sugieren la mayoría de estudios previos. Para resolver esta controversia, se requiere, a nuestro juicio, un experimento clínico aleatorizado y enmascarado de profilaxis a 35 días, comparando aspirina con warfarina a dosis baja, heparinas de bajo peso molecular y heparinas a dosis ajustadas.

Con base en lo anterior, sugerimos no utilizar aspirina como droga de elección en profilaxis de enfermedad tromboembólica a menos que no existan recursos que le permitan al paciente el uso de otro método de profilaxis (recomendación Grado D). Sin embargo, es claro que es mejor utilizar aspirina que no hacer profilaxis contra enfermedad tromboembólica⁽²⁾.

WARFARINA A DOSIS BAJAS

La warfarina bloquea la transformación de la vitamina K en el hígado y por lo tanto inhibe la producción de los factores de coagulación dependientes de ella. Estos son, los factores II, VII, IX, y X. La warfarina es económica y su administración cómoda, ya que se realiza por vía oral. Requiere de monitoría cuidadosa y diaria, típicamente durante las primeras dos semanas postoperatorias para establecer una dosis terapéutica. Durante este período, el paciente puede tener un efecto anticoagulante mayor que el deseado y exponerse a riesgo de sangrado, o por el contrario, tener niveles

subterapéuticos que lo expongan a riesgo de enfermedad tromboembólica. Además, la warfarina produce un estado procoagulante de rebote al suspender su uso⁽³³⁾.

Con el objeto de tener un control preciso de anticoagulación, hoy debe usarse el INR (International Normalized Ratio) en reemplazo del tradicional tiempo de protrombina (PT). El INR controla la fluctuación de la estimación del PT normalizando las variaciones en las sensibilidades de la tromboplastina entre laboratorios. El blanco de anticoagulación con warfarina debe ser un INR entre 1.8 y 2.5. Antes de llegar a una dosificación estable en el paciente, el INR puede reflejar de manera inexacta el nivel de anticoagulación del paciente⁽³³⁾.

El uso de warfarina se ha asociado en la literatura a un riesgo aumentado de sangrado severo que fluctúa entre el 1 y 5 %^(1,31,34,39). Sin embargo, su limitación principal es la demora en obtener niveles terapéuticos estables. Con frecuencia, este período deja desprotegido al paciente durante el tiempo de mayor riesgo de enfermedad tromboembólica. En un estudio de eficacia, Lieberman y cols., encontraron que habiendo iniciado profilaxis la noche antes de la cirugía, el 50% de los pacientes alcanzaron anticoagulación blanco a los tres días, el 69% a los cuatro días, el 85% al quinto día y el 92% al sexto día⁽³³⁾. Los autores consideran que el incremento tardío de la anticoagulación previno el crecimiento por aposición de los trombos de los pacientes que tuvieron trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y esto previno desenlaces fatales (Nivel III 2).

En un experimento clínico, aleatorizado y multicéntrico que estudió 580 pacientes sometidos a reemplazo total de la cadera, Francis y cols., compararon warfarina a dosis baja y deltaparina como profilácticos de enfermedad tromboembólica⁽¹⁸⁾. La warfarina se inició la noche antes de la cirugía ajustando la dosis por peso del paciente de la siguiente manera: Los pacientes que pesaban menos de 57 kg. recibieron 5 mg de warfarina y los que pesaban más, recibieron 7.5 mg de warfarina. La siguiente dosis de warfarina fue administrada la noche del primer día postoperatorio, y posteriormente, las dosis fueron ajustadas de acuerdo a un blanco de anticoagulación de INR de 2.5. Los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de deltaparina, recibieron 2,500U dos horas antes de cirugía, 2,500U la noche del día de la cirugía y posteriormente, 5,000U diariamente. A los 7 ± 2 días postoperatorios, a los pacientes se les practicó una venografía bilateral. Los autores encontraron trombosis venosa profunda en el 26% de los pacientes con warfarina, comparados con 15% en pacientes con deltaparina ($p<0.006$) (Nivel I). La prevalencia de trombosis venosa profunda proximal fue del 8% para warfarina y 5% para deltaparina, pero esta diferencia no fue significativa ($p=0.185$) (Nivel II). Los

autores no calcularon el poder de la última observación. Los pacientes que recibieron daltaparina tuvieron una prevalencia mayor de complicaciones hemorrágicas en la herida quirúrgica (2% daltaparina vs. 1% warfarina) ($p=0.03$) y requirieron más transfusiones (34% daltaparina vs. 22.5% warfarina) ($p=0.001$) (Nivel I).

En un experimento clínico, aleatorizado, doble ciego, similar al anterior, Leclerck y cols., compararon warfarina a dosis bajas y enoxaparina para la profilaxis de enfermedad tromboembólica en 670 pacientes sometidos a reemplazo total de la rodilla⁽³⁰⁾. La warfarina fue iniciada la noche del día de la cirugía, con una meta de anticoagulación de INR de 2.0 a 3.0. La enoxaparina fue iniciada el primer día postoperatorio a razón de 30 mg subcutáneos c/12hrs. Los pacientes fueron evaluados por venografía bilateral al día 14 postoperatorio. El 51% de los pacientes con warfarina a dosis baja presentaron trombosis venosa profunda, comparados con 36.9% de los pacientes con enoxaparina ($p<0.003$). La disminución absoluta del riesgo fue del 14% a favor de la enoxaparina (95% intervalo de confianza, 5.3% a 24.1%) (Nivel I).

Hay evidencia de Nivel I y II que comprueba que la warfarina a dosis baja produce una disminución del riesgo de enfermedad tromboembólica que puede llegar hasta el 60%⁽⁶⁾. Con base en lo anterior, hacemos una recomendación Grado A del uso de la warfarina a dosis bajas como agente profiláctico en prevención de enfermedad tromboembólica, con la condición de que se complemente con un agente que produzca protección intraoperatoria. Sin embargo, el lector debe tener en cuenta que existe evidencia de Nivel I que prueba que utilizando otros medicamentos se puede obtener una disminución aún mayor del riesgo de enfermedad tromboembólica^(18,29).

HEPARINA BOLO INTRAOPERATORIO

Los regímenes de profilaxis que no producen niveles terapéuticos del fármaco durante el acto operatorio, por ejemplo, la warfarina a dosis baja, y aquellos que se inician típicamente en el postoperatorio, como la aspirina y la heparina, dejan al paciente desprotegido durante uno de los momentos de mayor riesgo del perioperatorio de una cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores^(5,20,26).

Con el objeto de complementar este tipo de regímenes para disminuir la probabilidad intraoperatoria de enfermedad tromboembólica, Huo y cols., diseñaron un experimento clínico aleatorizado y doble ciego, para estudiar el efecto de bolos intraoperatorios de heparina en 286 pacientes a quienes se les practicó reemplazo

total de la cadera⁽²⁶⁾. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: a) inyección de 1000 U de heparina intravenosa, seguida de bolos de 500 U c/30 minutos. b) inyección de 1000 o 1500 U de heparina seguido de infusión continua de heparina hasta elevar el tiempo activado de coagulación 35% a 50% por encima de la línea de base. c) 1000 U de heparina al luxar la cadera y 500 U al preparar el canal medular. d) Grupo control, con inyección de solución salina intraoperatoria. Todos los pacientes recibieron 650 mg de aspirina c/12 hrs, y entre el sexto y séptimo día postoperatorio, se les practicó venografía ipsilateral. La incidencia de trombosis venosa profunda fue del 10% en los grupos tratados con heparina, comparado con 24.2% en el grupo control ($p<0.01$) (Nivel I). Adicionalmente, la incidencia de trombosis venosa profunda proximal fue del 1.7% en los grupos tratados con heparina, comparado con 9.1% en el grupo control ($p<0.02$) (Nivel I).

Este estudio demuestra que el paciente está en riesgo de presentar enfermedad tromboembólica durante la cirugía, y por lo tanto requiere niveles terapéuticos de un agente profiláctico durante el procedimiento. Si el régimen de protección antitrombótica que se utiliza no produce niveles profilácticos del fármaco durante la cirugía, hacemos una recomendación Grado A para que éste sea complementado con una de los regímenes utilizados por Huo y cols.⁽²⁶⁾.

HEPARINA A DOSIS FIJA

La heparina está compuesta de una mezcla heterogénea de glicosaminoglicanos. Su efecto anticoagulante surge de la afinidad de un pentasacárido por la antitrombina III, nuestro anticoagulante natural. Esta unión multiplica la actividad anticoagulante de la antitrombina III por un factor de 1000. La combinación de heparina y antitrombina III inhibe la acción de varias de las proteínas activadas de la coagulación, por ejemplo, trombina y los factores IXa y Xa⁽³³⁾.

El efecto reductor del riesgo de la heparina usada con dosis fija fue establecido por Collins y cols. en 1988, quienes revisaron más de 70 estudios que involucraron 16,000 pacientes⁽⁷⁾. Encontraron que el uso perioperatorio de heparina podía prevenir aproximadamente la mitad de las embolias pulmonares y aproximadamente dos tercios de las trombosis venosas profundas. Sin embargo, estudios más recientes demuestran que se puede obtener una protección mayor con otros fármacos. Por ejemplo, Geerts y cols., compararon heparina a dosis fijas (5000 U/día) con enoxaparina (30mg c/12 hrs), aleatorizando 344 pacientes politraumatizados con un puntaje de severidad de lesión (injury severity score) de por lo menos 9, sin lesión cra-

neocéfálica⁽¹⁹⁾. Los pacientes fueron evaluados por venografía bilateral entre los días 10 y 14 después de su ingreso. El 44% de los pacientes con heparina y el 31% de los pacientes con enoxaparina sufrieron trombosis venosa profunda ($p=0.014$) (Nivel I). La trombosis venosa profunda fue proximal en el 15% de los pacientes con heparina, mientras que en el 6% de los pacientes con enoxaparina ($p=0.012$) (Nivel I). La reducción del riesgo de trombosis venosa profunda general con enoxaparina al compararla con heparina fue del 30% (95% de Intervalo de confianza, 4% al 50%). La reducción del riesgo de trombosis venosa profunda proximal con enoxaparina al compararla con heparina fue del 58% (95% de Intervalo de confianza, 12% al 87%) (Nivel I). Estas observaciones se repiten en otros experimentos clínicos aleatorizados, disminuyendo la magnitud de la diferencia del efecto reductor de riesgo de varias heparinas de peso molecular al aumentar la dosis de heparina a dosis fija a 5000 U c/8 hrs. Sin embargo, la disminución del riesgo en estos estudios siempre es mayor con las heparinas de bajo peso molecular^(6,16) (Nivel I). Con base en lo anterior, hacemos una recomendación Grado E sobre el uso de heparina a dosis fija como agente profiláctico en enfermedad tromboembólica.

HEPARINA A DOSIS AJUSTADA

En esta modalidad de tratamiento, la primera dosis de heparina se administra durante las 12 horas siguientes a la cirugía. Se administran dosis adicionales cada 8 o 12 horas hasta lograr un tiempo parcial de tromboplastina activada que se encuentre de 1 a 5 segundos por encima del límite normal. Esta técnica requiere de monitoría diaria del tiempo parcial de tromboplastina activado.

Utilizando esta técnica, Leyvraz y cols., y Taberner y cols. demostraron que la heparina a dosis ajustadas era más efectiva que la heparina a dosis fijas en la prevención de enfermedad tromboembólica^(32,47). Raeder y cols. compararon heparina a dosis ajustadas con enoxaparina en 260 pacientes a quienes se les practicó reemplazo total de la cadera o de la rodilla. Todos los pacientes recibieron 5,000 U de heparina subcutánea la noche antes de la cirugía y 5,000 U en la mañana y en la noche de la cirugía. De ahí en adelante, los pacientes fueron aleatorizados a heparina dosis ajustadas, con un blanco de anticoagulación de PTT de 40 segundos, o a enoxaparina, 40 mg subcutáneos por día.

Los autores encontraron una frecuencia de trombosis venosa profunda en el grupo de reemplazo total de la cadera del 1.8% para heparina a dosis ajustadas y del 2.9% para enoxaparina. Esta diferencia no fue signifi-

cativa, sin embargo los autores no calcularon el error tipo II (Nivel II). Sin embargo, este resultado ha sido duplicado por otros autores^(3,12,32). En cambio, en el grupo de reemplazo total de la rodilla, Raeder y cols. encontraron una incidencia de trombosis venosa profunda de 1.7% para heparina a dosis ajustadas y de 10% para enoxaparina ($p<0.05$) (Nivel I).

Con base en lo anterior, hacemos una recomendación Grado A para el uso de heparina a dosis ajustada como agente profiláctico de enfermedad tromboembólica, haciendo la salvedad de que se proteja el paciente durante la cirugía.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas de bajo peso molecular se preparan generalmente por medio de un proceso de depolimerización enzimática o química de la heparina convencional, que acorta la longitud de sus cadenas. Sin embargo, a diferencia de la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular ejercen su principal efecto al inhibir el factor Xa, ya que se requiere de una longitud mínima de 18 sacáridos para obtener el efecto sobre la antitrombina III de la heparina convencional. Adicionalmente, con heparinas de bajo peso molecular, el efecto antiplaquetario se encuentra reducido, al igual que el aumento de la permeabilidad de la microvasculatura. Otras de sus características son, la unión en menor cuantía a las proteínas y células plasmáticas, al igual que al endotelio vascular, lo cual aumenta su biodisponibilidad. Finalmente, tiene una vida media mayor que la de la heparina convencional, lo cual permite dosificarla cada 12 o 24 horas⁽³³⁾.

La efectividad de la enoxaparina está ilustrada en un experimento clínico aleatorizado y doble-ciego, realizado por Leclerc y cols., quienes la compararon contra placebo en 95 pacientes sometidos a reemplazo total de la rodilla o a osteotomías tibiales⁽²⁹⁾. La enoxaparina fue iniciada en el postoperatorio a razón de 30mg c/12 hrs y continuada por 14 días. El 61% del grupo control (placebo) presentó trombosis venosa profunda, comparado con 19% del grupo con enoxaparina, es decir, una reducción del riesgo del 71% ($p<0.001$). El 19% de los pacientes del grupo control presentaba trombosis venosa profunda proximal, mientras que ningún paciente del grupo de enoxaparina la presentó ($p<0.001$) (Nivel I). En un estudio de diseño similar, en el cual se iniciaba la enoxaparina a una dosis de 40 mg/día desde el preoperatorio, Warwick y cols.⁽⁴⁸⁾ verificaron las observaciones de Leclerc y cols. en pacientes con reemplazo total de la cadera (Nivel I). Lo mismo ocurrió en un estudio de dosificación óptima para enoxaparina realizado por Spiro y cols. en pacientes sometidos a reemplazo de la cadera⁽⁴⁴⁾ (Nivel I).

En un estudio aleatorizado doble ciego, Hull y cols. compararon tinziparin con warfarina a dosis baja en 397 pacientes a quienes se les practicó un reemplazo total de la cadera⁽²⁵⁾. La dosis de tinziparina se calculó por peso corporal. La dosis de warfarina se calculó con una meta de anticoagulación de INR de 2.0 a 3.0. Los pacientes fueron evaluados por venografía al séptimo día postoperatorio. Los pacientes con tinziparina presentaron una incidencia de trombosis venosa profunda del 21%, de trombosis venosa profunda proximal del 5% y de eventos hemorrágicos mayores, del 3%. Los pacientes con warfarina presentaron una incidencia de trombosis venosa profunda del 23%, de trombosis venosa profunda proximal del 4% y de eventos hemorrágicos mayores, del 2%. Los autores concluyeron que la tinziparina era tan efectiva como la warfarina en su efecto profiláctico pero que producía un mayor número de sangrados perioperatorios (Nivel I).

En un experimento clínico aleatorizado, el "RD Arthroplasty Group" comparó dos dosis de RD hirudina con warfarina a dosis bajas en 969 pacientes sometidos a reemplazo total de cadera y rodilla. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis fija de hirudina de 50 U anti factor Xa por kilogramo de peso administrado c/12 horas por vía subcutánea, o a 90 U anti factor Xa por kilogramo de peso administrado en una dosis por vía subcutánea. En ambos casos se inició la hirudina antes de la cirugía. Los pacientes aleatorizados a warfarina recibieron 5 mg desde el preoperatorio, con una meta de INR de 1.2 a 1.5. Los pacientes fueron evaluados por venografía ipsilateral, por un radiólogo cegado para los grupos de tratamiento.

En el grupo que recibió 50 U de hirudina por kilogramo de peso dos veces por día, la incidencia de trombosis venosa profunda fue del 16% (95% intervalo de confianza, 13% a 21%). En el grupo que recibió 90 U de hirudina por kilogramo de peso una vez por día, la incidencia de trombosis venosa profunda fue del 21% (95% intervalo de confianza, 17% a 26%). En el grupo que recibió 5 mg de warfarina, la incidencia de trombosis venosa profunda fue del 27% (95% intervalo de confianza, 22% a 32%) ($p < 0.001$ para la comparación RD Hirudina 50 U por kilogramo de peso dos veces por día vs warfarina, $p < 0.13$ para la comparación hirudina 90 U por kilogramo de peso una vez por día vs. Warfarina) (Nivel I). Ambas drogas fueron igualmente seguras.

Francis y cols. realizaron un experimento clínico aleatorizado, comparando profilaxis con dalteparina con warfarina en 382 pacientes sometidos a reemplazo total o revisión de reemplazo total de la cadera⁽¹⁸⁾. La profilaxis con deltaparina se inició dos horas antes de la cirugía mientras que la profilaxis con warfarina se inició la noche antes de la cirugía. La incidencia de trom-

bosis venosa profunda con deltaparina fue del 15% mientras que la incidencia con warfarina fue del 26% ($p < 0.006$). La incidencia de trombosis venosa profunda proximal con deltaparina fue del 5% mientras que la incidencia con warfarina fue del 26% ($p < 0.006$) (Nivel I). Los pacientes que recibieron deltaparina tuvieron un 3% más de complicaciones por sangrado en la herida quirúrgica ($p < 0.03$), y requirieron 17% más transfusiones ($p = 0.001$) (Nivel I). Los autores concluyeron que la deltaparina es significativamente más efectiva que la warfarina en profilaxis contra enfermedad tromboembólica.

La relación entre heparinas de bajo peso molecular y heparina a dosis fija y heparina a dosis ajustadas ha sido discutida previamente en este documento.

Existen diferencias considerables en la composición, perfiles de dosificación y actividades entre las diferentes heparinas de bajo peso molecular, por lo cual, se requieren experimentos clínicos aleatorizados y cegados para establecer las indicaciones diferenciales entre cada uno de estos fármacos. El lector no debe asumir que los resultados obtenidos con un tipo de heparina de bajo peso molecular son extrapolables a otro sin que exista evidencia específica que lo establezca^(9,17).

Realizamos una recomendación Grado A para el uso de heparinas de bajo peso molecular en profilaxis de enfermedad tromboembólica.

CUÁNDO SE DEBE INICIAR LA PROFILAXIS CONTRA LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA?

La pregunta de cuándo iniciar profilaxis antiembólica, constituye en realidad, una manera diferente de preguntar, cuándo se inicia el riesgo de enfermedad tromboembólica para el paciente? La respuesta varía de acuerdo a la razón por la cual el paciente ingresa al hospital, pero en cirugía mayor de Ortopedia, la mayoría de pacientes se pueden clasificar en cuatro grupos: a) Trauma: la profilaxis debe iniciarse desde el ingreso del paciente al hospital, considerando que es probable que exista enfermedad tromboembólica desde antes de su llegada. El riesgo aumenta a medida que lo hace la latencia trauma-ingreso⁽²⁴⁾ (ver capítulo, Factores de Riesgo, Factores de Riesgo Agregados). b) cirugía reconstructiva mayor de miembros inferiores, diferente a reemplazo total de la cadera o revisión: El paciente debe tener niveles terapéuticos antitrombóticos en el momento en que se inicia la maceración de tejidos, ya que esto produce liberación de tromboplastina tisular, disminución de antitrombina III y disminución del sistema fibrinolítico endógeno, estableciendo así el inicio del

estado de riesgo aumentado para el paciente⁽³³⁾. En los casos en que la cirugía tiene un componente intramedular, el paciente debe tener niveles antes de iniciar el escarificado o la manipulación del canal^(14,37). c) Reemplazo total de la cadera o revisión de reemplazo total de la cadera: el paciente debe tener niveles terapéuticos antes de luxar la cadera^(15,26) d) Cirugía mayor de Ortopedia en miembros inferiores que requiera el uso de torniquete: El paciente debe tener niveles terapéuticos antes de insuflar el torniquete, para que la extremidad goce de la protección antitrombótica durante la fase de ecsanguínea de la cirugía⁽³³⁾.

CUÁNDO SE DEBE TERMINAR LA PROFILAXIS CONTRA LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA?

La profilaxis contra la enfermedad tromboembólica debe suspenderse, cuando el riesgo de que el paciente desarrolle un evento haya retornado a el nivel de base. Planes y cols. tomaron 179 pacientes a quienes se les

había realizado un reemplazo total de la cadera y quienes se encontraban libres de trombosis venosa profunda entre los días 13 y 15 postoperatorios, y los aleatorizaron de la siguiente manera: Un grupo recibió enoxaparina, 40mg subcutáneos y el otro, placebo, por los siguientes 21 días, tiempo al cabo del cual, la venografía fue repetida⁽⁴¹⁾. Encontraron un 7.1% de trombosis venosa profunda en el grupo que recibió enoxaparina, comparado con 19.3% en el grupo placebo (Nivel I). Los autores concluyen que pacientes con reemplazo total de la cadera quienes no han presentado trombosis venosa profunda a los 15 días postoperatorios, continúan con un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica hasta el día 35 postoperatorio. Esta observación ha sido duplicada con estudios similares por Bergqvist y cols.⁽⁴⁾, Nilsson y cols.⁽³⁸⁾ y Planes y cols.⁽⁴¹⁾ (Nivel I). Por lo tanto, realizamos una recomendación Grado A de realizar profilaxis contra enfermedad tromboembólica por los 35 días posteriores a una cirugía mayor de ortopedia en pelvis y miembros inferiores.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Amstutz, H.C., Friscia, D.A., Dorey, F., Carney, B.T.:** Warfarin Prophylaxis to Prevent Mortality from Pulmonary Embolism after Total Hip Replacement. *J. Bone Joint Surg.*, 71-A, 321-326, 1989.
2. **Antiplatelet Trialists Collaboration:** Collaborative Overview of Randomized Trials of Antiplatelet Therapy-III: Reduction in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism by Antiplatelet Prophylaxis among Surgical and Medical Patients. *Br. Med. J.*, 308:235-246, 1994.
3. **Barre, J., Pfister, G., Potron, G.:** Comparison of the Efficacy and Safety of Kabi 2165 and Standard Heparin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis following Total Hip Arthroplasty. *J. Mal. Vasc.*, 1290, 1987.
4. **Bergqvist, D., Benoni, G., Björgell, O., Fredin, H., Hedlund, U., Nicolas, S., Nilsson, P.E., Nylander, G.:** Low-Molecular-Weight Heparin (Enoxaparin) as Prophylaxis Against Venous Thromboembolism after Total Hip Replacement. 335:690-700, 1996.
5. **Binns, M., Pho, R.:** Femoral Vein Occlusion During Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 255, 168-172, 1990.
6. **Clagett, G.P., Anderson, F.A. Jr., Levine, M.N., Salzman, E.W., Wheeler, H.B.:** Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*, 102, (suppl): S391-s407, 1992.
7. **Collins, R., Scrimgeour, A., Yusef, S., Peto, R.:** Reduction in Fatal Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis by Perioperative Administration of Subcutaneous Heparin. *New Engl. J. Med.*, May, 1162-1173, 1988.
8. **Colwell, C.W., Spiro, T.E., Towbridge, A.A., Morris, B.A., Kwaan, H.C., Blaha, J.D., Comerota, A.J., Skoutakis, V.A.:** Use of Enoxaparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, and Unfractionated Heparin for the Prevention of Deep Venous Thrombosis after Elective Hip Replacement. *J. Bone Joint Surg.* 76-A (1), 3-14, 1994.
9. **Collignon, F., Frydman, A., Caplain, H., Ozoux, M.L., le-roux, Y., Bouthier, J., Thébaud, J.J.:** Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Three Low-Molecular Mass Heparins-Dalteparin, Enoxaparin and Nadroparin- Administered Subcutaneously in Healthy Volunteers (Doses for Prevention of Thromboembolism). *Thrombosis and Hemostasis*, 73(4), 630-640, 1995.
10. **Colwell, C.W., Spiro, T.E.:** Efficacy and Safety of Enoxaparin to Prevent Deep Venous Thrombosis after Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 319, 215-221, 1995.
11. **Colwell, C.W., Spiro, T.E., Towbridge, A.A., Stephens, J.W.G., Gardiner, G.A., Ritter, M.A.:** Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin for Prevention of Deep Venous Thrombosis after Elective Knee Arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 321, 19-27, 1995.
12. **Dechavanne, M., Ville, D., Berruyer, M.:** Randomized Trial of a Low-Molecular Weight Heparin (Kabi 2165) Versus Adjusted Dose Subcutaneous Standard Heparin in the Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis after Elective Surgery. *Haemostasis*, 1, 5, 1989.
13. **Dorr, L.D., Sakimura, I., Mohler, J.G.:** Pulmonary Emboli Following Total Hip Arthroplasty: Incidence Study. *J. Bone Joint Surg.*, 61-A, 1083-1087, 1979.
14. **Duwelius et al.:** The Effect of Intramedullary Reaming on Pulmonary Function in a Sheep Model, *J Bone and Joint Surg* 79A: 194-202, 1997.

15. **Ereth et al.**: Cemented Versus Noncemented Total Hip Arthroplasty: Embolism, Hemodynamics and Intrapulmonary Shunting. *Mayo Clin. Proc.*, 67:1066-1074, 1992.
16. **Eriksson, B.I., Ekman, E., Lindbratt, S., Baur, M., Bach, D., Törholm, C., Kälebo, P., Close, P.**: Prevention of Thromboembolism with Use of Recombinant Hirudin. *J. Bone Joint Surg.*, 79-A (3), 326-333, 1997.
17. **Fareed, J., Jeske, W., Hoppensteadt, D., Clarizio, R., Walenga, J.M.**: Are the Available Low-molecularweight Heparins the Same? *Thrombosis and Hemostasis*, 22 (supp 1), 77-91, 1996.
18. **Francis, C.W., Pellegrini, V.D.Jr., Totterman, S., Boyd, A.D., Marder, V.J., Liebert, K.M., Stulberg, B.N., Ayers, D.C., Rosenberg, A., Kessler, C., Johanson, N.A.**: Prevention of Deep-Vein Thrombosis after Total Hip Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 79-A, 9, 1365-1372, 1997.
19. **Geerts, W.H., Jay, R.M., Kode, K.I., Chen, E., Szalai, J.P., Saibil, E.A., Hamilton, P.A.**: A Comparison of Low-Dose Heparin with Low-Molecular-Weight Heparin as Prophylaxis against Venous Thromboembolism after Major Trauma. *New Engl. J. Med.*, 335 (10): 701-707, 1996.
20. **Gitel, S.N., Salvati, E.A., Wessler, S., Robinson, H.J., Worth, M.H.**: The Effect of Total Hip Replacement and General Surgery on Antithrombin III in Relation to Venous Thrombosis. *J. Bone Joint Surg.*, 61-A, 653-656, 1979
21. **Guyer, R.D., Booth, R.E., Rothman, R.H.**: The Detection and Prevention of Pulmonary Embolism in Total Hip Replacement. A Study Comparing Aspirin and Low-Dose Warfarin. *J. Bone Joint Surg.*, 64-A, 1040-1044, 1982.
22. **Haas, S.B., Insall, J.N., Scuderi, G.R., Windsor, R.E., Ghelman, B.**: Pneumatic Sequential-Compression Boots Compared with Aspirin Prophylaxis of Deep-Vein Thrombosis after Total Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 72-A (1), 27-31, 1990.
23. **Harris, W.H., Athanasoulis, C.A., Waltman, A.C., Salzman, E.W.**: High and Low-Dose Aspirin Prophylaxis against Venous Thromboembolic Disease in Total Hip Replacement. *J. Bone Joint Surg.*, 64-A, 63-66, 1982.
24. **Hefley et al.** : Effect of Delayed Admission to the Hospital on the Prevalence of Deep Venous Thrombosis Associated with Fractures about the Hip, *J. Bone and Joint Surg.*, 78A: 581-583, 1996.
25. **Hull, R., Raskob, G., Pineo, G., Rosenbloom, D., Evans, W., Mallory, T., Anquist, K., Smith, F., Hughes, G., Green, D., Elliot, G., Panju, A., Brant, R.**: A Comparison of Subcutaneous Low-Molecular Weight Heparin with Warfarin Sodium for Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis after Hip or Knee Implantation. *N. Eng. J. Med.*, 329: 1370-1376, 1993.
26. **Huo, M.H., Salvati, E.A., Sharrock, N.E., Brien, W.W., Sculco, T.P., Pellicci, P.M., Mineo, R., Go, G.**: Intraoperative Heparin Thromboembolic Prophylaxis in Primary Total Hip Arthroplasty. A Prospective Randomized Clinical Trial. *Clin. Orthop.*, 274, 35-46, 1992.
27. **Jennings, J.J., Harris, W.H., Sarmiento, A.**: A Clinical Evaluation of Aspirin Prophylaxis of Thromboembolic Disease After Total Hip Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 58-A, 926-928, 1976.
28. **Laupacis, A., Rorabeck, C., Bourne, R., Tugwell, P., Bullas, R. Rankin, R., Vellet, A.D., Feeny, D., Wong, C.**: The Frequency of Venous Thrombosis in Cemented and Non-Cemented Hip Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 78-B, 2, 210-212, 1996.
29. **Leclerc, J.R., Geerts, W.H., Desjardins, L., Jobin, F., Laroche, F., Delorme, F., Haviernick, S., Atkinson, S., Borgouin, J.**: Prevention of Deep Vein Thrombosis after Major Knee Surgery: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing a Low Molecular Weight Heparin Fragment (Enoxaparin) to Placebo. *Thrombosis and Haemostasis*, 67(4), 417-423, 1992.
30. **Leclerc, J.R., Geerts, W.H., Desjardins, L., Laflamme, G.H., Ilespérance, B., Demers, C., Kassis, J., Cruickshank, M., Whitman, L., Delorme, F.**: Prevention of Venous Thromboembolism after Knee Arthroplasty. A Randomized Double-Blind Trial Comparing Enoxaparin with Warfarin. *Annals of Internal Medicine*, 124, 919-926, 1996.
31. **Levine, M.N., Hirsh, J., Landefeld, S., Raskob, G.**: Hemorrhage Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest*, 102, (suppl): S352-s363, 1992.
32. **Leyvraz, P.F., Bachmann, F., Hock, J.**: Prevention of Deep Vein Thrombosis after Hip Replacement: Randomized Comparison between Unfractionated Heparin and Low Molecular Weight Heparin. *Br. Med. J.*, 303, 543, 1991.
33. **Lieberman, J.R., Geerts, W.H.**: Prevention of Venous Thromboembolism after Total Hip and Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 76-A (8), 1239-1250, 1994.
34. **Lieberman, J.R., Wollaeger, J., Dorey, F., Thomas, B.J., Kilgus, D.J., Grecula, M.J., Finerman, G.A.M., Amstutz, H.C.**: The Efficacy of Low Dose Warfarin Prophylaxis in Preventing Pulmonary Embolism Following Total Hip Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 79-A, 3, 319-325, 1997.
35. **Lotke, P.A., Steinberg, M.E., Ecker, M.L.**: Significance of Deep Venous Thrombosis in the Lower Extremity After Total Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 299, 25-30, 1994.
36. **Lotke, P.A., Palevsky, H., Keenan, A.M., Meranze, S., Steinberg, M.E., Ecker, M.L., Kelley, M.A.**: Aspirin and Warfarin for Thromboembolic Disease after Total Joint Arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 324, 251-258, 1996.
37. **Morawa et al.** : Transesophageal Echocardiographic Monitored Events during Total Knee Arthroplasty, *Clin. Orthop.*, 331:192-198, 1996.
38. **Nilsson, P.E., Berqvist, D., Benoni, G., Björgell, O., Fredin, H., Hedlund, U., Nicolas, S., Nylander, G.**: The Post-Discharge Prophylactic Management of the Orthopaedic Patient With Low-Molecular-Weight Heparin: Enoxaparin. *Orthopaedics*, March/April Supplement, 22-25, 1997.
39. **Paiment, G.D., Wessinger, S.J., Hugues, R., Harris, W.H.**: Routine Use of Adjusted Low-Dose Warfarin to Prevent Venous Thromboembolism after Total Hip Replacement. *J. Bone Joint Surg.*, 75-A, 893-898, 1993.
40. **Planes, A., Vochelle, N., Darmon, J-Y, Fagola, M., Bellaud, M., Huet, Y.**: Risk of Deep-Venous Thrombosis after Hospital Discharge in Patients having Undergone Total Hip Replacement: Double-Blind, Randomized Comparison of Enoxaparin versus Placebo. *Lancet*, 384, 224-228, 1996.
41. **Planes, A., Vochelle, N., Darmon, J-Y.**: Out-of-Hospital Prophylaxis With Low-Molecular Weight Heparin in Hip Surgery. The French Study-Venographic Outcome at 35 Days. *Chest*, 114(2), 125s-129s, 1998.
42. **Raeder, C.P., Kramer, C., Köning, A., Hendrich, C., Eulert, J.**: Low-Molecular-Weight Heparin and Partial Thromboplastin Time-Adjusted Unfractionated Heparin in Thromboprophylaxis After Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 13 (2), 180-185, 1998.

43. **RD Heparin Arthroplasty Group:** RD Heparin Compared with Warfarin for Prevention of Venous Thromboembolic Disease Following Total Hip or Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 76-A (8), 1174-1185, 1994.
44. **Spiro, T.E., Johnson, G.J., Christie, M.J., Lyons, R.M., Macfarlane, D.E., Blasier, R.B., Tremaine, M.D.:** Efficacy and Safety of Enoxaparin to Prevent Deep Venous Thrombosis after Hip Replacement. *Annals of Internal Medicine*, 121, 81-89, 1994.
45. **Stamatakis, J.D., Kakkar, V.V., Sagar, S., Lawrence, D., Nairn, D., Bentley, P.G.:** Femoral Vein Thrombosis and Total Hip Replacement. *Br. Med. J.*, 198,(2): 223-225, 1977.
46. **Stulberg, B.N., Dorr, L.D., Ranawat, C.S., Schneider, R.:** Aspirin Prophylaxis for Pulmonary Embolism Following Total Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 168, 119-123, 1982.
47. **Taberner, D.A., Poller, L., Thompson, J.M., Lemon, G., Weighill, F.J.:** Randomized Study of Adjusted Versus Fixed Low-Dose Heparin Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis in Hip surgery. *Br. J. Surg.*, 76, 933-935, 1989.
48. **Warwick, D., Bannister, G.C., Glew, D., Mitchelmore, A., Thornton, M., Peters, T.J., Brookes, S.:** Perioperative Low-Molecular Weight Heparin. Is it Effective and Safe? *J. Bone Joint Surg.*, 77-B (5):715-719, 1995.
49. **Westrich, G.H., Sculco, T.:** Prophylaxis against Deep Venous Thrombosis after Total Knee Arthroplasty. Pneumatic Plantar Compression and Aspirin compared with Aspirin Alone. *J. Bone Joint Surg.*, 78-A (6), 826-834, 1996.