

Prolongación de la profilaxis de la tromboembolia venosa tras la hospitalización



Xavier Castells y Antonio Vallano

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Pregunta

¿Hay pruebas que justifiquen la prolongación de la profilaxis de la tromboembolia venosa después de la hospitalización?

Respuesta

La aplicación de medidas de prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los enfermos hospitalizados es hoy día una práctica común. La profilaxis de la ETV se fundamenta en estudios epidemiológicos que indican un aumento del riesgo de ETV en los pacientes hospitalizados, y en estudios clínicos que han demostrado la eficacia, seguridad y coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos –sobre todo las heparinas–, así como también de otros métodos no farmacológicos¹. El riesgo de ETV es mayor, principalmente, durante los primeros días de hospitalización, y las guías internacionales de práctica clínica aconsejan el uso de las medidas de prevención durante este período, habitualmente de 7 a 10 días¹. Sin embargo, se ha planteado que la prevención hospitalaria es insuficiente y que se debería continuar la prevención de la ETV tras el período de hospitalización, porque existe una tendencia progresiva a reducir el tiempo medio de estancia hospitalaria, y el riesgo de trombosis venosa y complicaciones clínicas persiste varias semanas después del alta hospitalaria^{2,3}.

Durante los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos⁴⁻¹³ de distribución aleatoria, controlados con placebo y doble ciego, en los que se ha evaluado la eficacia de la prolongación de la profilaxis de la ETV. El número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos ha sido variable –de menos de 100 hasta más de 1.000 pacientes–, con una edad media de entre 60 y 70 años. En la mayoría de los ensayos clínicos se ha incluido a pacientes en postoperatorio de cirugía ortopédica, por colocación de una prótesis de cadera^{4,11,13} o de rodilla^{6,11}, y sólo en un ensayo clínico a pacientes en postoperatorio de cirugía abdominal o torácica¹². No se ha evaluado la prolongación de la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a otro tipo de cirugía ni en pacientes médicos. Se ha evaluado la eficacia de diferentes heparinas de bajo peso molecular (HBPM) –enoxaparina^{4,6}, dalteparina^{7,9}, nadroparina¹⁰, ardeparina¹¹ y tinzaparina¹²– en la mayoría de los ensayos, y sólo en uno la heparina no fraccionada¹³. Tampoco se han evaluado otros tratamientos farmacológicos, como los anticoagulantes orales y los antiagregantes plaquetarios, o tratamientos no farmacológicos, aunque en algunos pacientes se han utilizado también las medias elásticas junto a las heparinas^{5,7,9}. El inicio de la pro-

filaxis ha sido preoperatorio en la mayoría de los estudios^{4,5,7,8}, pero en algunos casos ha sido postoperatorio^{6,11} o mixto⁹. La duración total de la profilaxis con heparinas ha sido variable, de 27 a 42 días después de la intervención quirúrgica, y asimismo lo ha sido la duración de la profilaxis hospitalaria, de 6 a 15 días, lo que refleja variaciones de la práctica clínica. La variable principal analizada ha sido la ETV no sintomática, principalmente diagnosticada por flebografía^{5,7,9}, pero también por otros métodos diagnósticos^{10,13}, y sólo en un estudio la ETV sintomática¹¹.

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos indican que la prolongación de la profilaxis con HBPM reduce el riesgo absoluto de ETV no sintomática, aunque de forma variable (de un 7 a un 21%). En los pacientes en postoperatorio de una prótesis de cadera, la prolongación de la profilaxis disminuye el riesgo de trombosis venosa^{4,9}, pero en el postoperatorio de prótesis de rodilla^{6,11} o de cirugía general abdominal o torácica¹² la reducción no es estadísticamente significativa. Cabe destacar que en la mayoría de los estudios la incidencia de ETV sintomática fue una variable secundaria. El único ensayo en el que se evaluó la incidencia de ETV sintomática como variable principal, la prolongación de la profilaxis con HBPM no disminuyó el riesgo de trombosis venosa sintomática¹¹. Por otro lado, una de las principales preocupaciones que se plantean con la prolongación de la profilaxis con heparinas es el aumento del riesgo de hemorragia. Aunque ninguno de los ensayos clínicos publicados se ha diseñado para responder a esta cuestión, el riesgo de hemorragia se ha analizado como variable secundaria. En la mayoría de los estudios la prolongación ambulatoria de la profilaxis con HBPM no se asocia a un incremento significativo del riesgo de hemorragias mayores, pero en alguno se ha observado un leve aumento de las hemorragias menores⁵.

En dos metaanálisis recientes se ha revisado la eficacia de la prolongación de la profilaxis en los pacientes en postoperatorio. En el metaanálisis de Eikelboom et al¹⁴ se analizaron los resultados de 9 ensayos clínicos^{4,11,13} que incluían a 3.999 pacientes en postoperatorio tras la colocación de una prótesis de cadera o rodilla. Los resultados demuestran que la prolongación de la profilaxis con heparinas durante un período promedio de 35 días reduce el riesgo de ETV sintomática, aunque la reducción del riesgo absoluto sólo es del 2%. Sin embargo, la disminución del riesgo es mayor en los pacientes en postoperatorio por prótesis de cadera (2,9%) que por la de rodilla (0,4%). Por otro lado, la prolongación con heparinas no incrementa el riesgo absoluto de hemorragia mayor, pero aumenta el de hemorragia menor (1,2%). Estos resultados indican que, para evitar un episodio de trombosis venosa sintomática en un paciente, es necesario tratar a 34 pacientes operados por prótesis de cadera y a 250 por prótesis de rodilla, pero uno de cada 83 pacientes tratados presenta un episodio de hemorragia menor. En el metaanálisis de Hull et al¹⁵ se seleccionaron 6 ensayos clí-

Correspondencia: Dr. A. Vallano.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido el 25-1-2002; aceptado para su publicación el 5-3-2002.

cos⁴⁻⁹ y sólo se analizaron los datos de los pacientes –alrededor de 1.950– operados de una prótesis de cadera. La duración total de la profilaxis postoperatoria fue de 27 a 35 días, con un período de hospitalización de 6 a 14 días y un período ambulatorio de 19 a 29 días. En los ensayos incluidos se evaluaron dos tipos de HBPM, enoxaparina a dosis diarias de 4.000 UI anti-Xa y dalteparina a dosis diarias de 5.000 UI anti-Xa, y generalmente el inicio de la profilaxis fue preoperatorio. La prolongación de la profilaxis con HBPM disminuyó el riesgo absoluto de trombosis venosa profunda (14,6%), proximal (8,2%) y sintomática (2,8%), pero no redujo la mortalidad, y tampoco aumentó el riesgo de hemorragias mayores o menores, ni de trombocitopenia. Por otro lado, se ha planteado que la prolongación de la profilaxis con heparinas es factible en el ámbito de la atención primaria y, además, es coste-efectiva en los pacientes en postoperatorio de prótesis de cadera¹⁶⁻¹⁸, pero hacen falta estudios que evalúen su efectividad e impacto económico en la práctica clínica.

Conclusiones

Las pruebas clínicas disponibles indican que la prolongación de la profilaxis de la ETV tras la hospitalización puede disminuir el riesgo de trombosis venosa flebográfica y sintomática, sin aumentar el riesgo de hemorragias graves. Sin embargo, de momento sólo existen pruebas convincentes para los pacientes operados por prótesis de cadera, y todavía no se ha demostrado el beneficio en otros pacientes. Las HBPM han demostrado ser eficaces, aunque sólo la enoxaparina y la dalteparina disponen de pruebas suficientes, y no hay datos sobre la eficacia de los anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios u otros métodos no farmacológicos. Los resultados de los estudios indican que la duración adecuada de la profilaxis postoperatoria en pacientes con prótesis de cadera es de alrededor de 4 a 6 semanas después de la cirugía. No obstante, todavía no se conoce qué grupo de pacientes operados de prótesis de cadera se podría beneficiar más, y faltan estudios que evalúen el impacto económico y la efectividad de la prolongación de la profilaxis de la ETV en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
2. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 1992;127:310-3.
3. Bergqvist D. Prolonged prophylaxis against postoperative venous thromboembolism. *Haemostasis* 1996;26:379-87.
4. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparina) as prophylaxis against thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335:696-700.
5. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparina versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-8.
6. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA Jr, et al. Enoxaparina Clinical Trial Group. Prolonged enoxaparina therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:336-45.
7. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Müller C, Mathiesen P, Nyhus S, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparina (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77:26-31.
8. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparina) after total hip arthroplasty—the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 1998;89:281-7.
9. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparina extended out-of-hospital vs in hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *North American Fragmin Trial Investigators. Arch Intern Med* 2000;160:2208-15.
10. Haentjens P. Venous thromboembolism after hip arthroplasty: a review of incidence and prevention during hospitalisation and after hospital discharge. *Acta Orthop Belg* 2000;66:1-8.
11. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J, for the Ardeparina Arthroplasty Study Group. Ardeparina sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:853-61.
12. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-63.
13. Manganelli D, Pazzagli M, Mazzantini D, Punzi G, Manca M, Vignali C, et al. Prolonged prophylaxis with unfractionated heparin is effective to reduce delayed deep vein thrombosis in total hip replacement. *Respiration* 1998;65:345-6.
14. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9-15.
15. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001;135:858-69.
16. Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Pharmacoeconomics* 1998;13: 81-9.
17. Bergqvist D, Jonsson B. Cost-effectiveness of prolonged out-of-hospital prophylaxis with low-molecular-weight heparin following total hip replacement. *Haemostasis* 2000;30(Suppl 2):130-5.
18. Wade WE, Hawkins DW. Cost effectiveness of outpatient anticoagulant prophylaxis after total hip arthroplasty. *Orthopedics* 2000;23:335-8.