

V. V. KAKKAR

Thrombosis Research Institute  
Londres, Reino Unido

# Presente y futuro de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular

## Present and future of low molecular weight heparin prophylaxis

El tromboembolismo venoso permanece como la causa principal de muerte y morbilidad de los pacientes que son sometidos a cirugía ortopédica electiva o de urgencia (tabla I), a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y de la movilización precoz de los pacientes<sup>1</sup>. Una reciente comunicación de la *National Confidential Enquiry into Peri-Operative Deaths (NCEPOD 1995)*, publicó una incidencia casi cinco veces mayor (27,3% frente a 5%) de embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica que en pacientes sometidos a cirugía general.

A pesar de estas observaciones, el tromboembolismo no fatal precedente no se reconoce en la ma-

yoría de los pacientes con embolismo fatal, y a menudo se pierde la oportunidad de tratar con anticoagulantes. Se ha invocado la detección de trombosis asintomáticas, pero se concluye que o bien es imposible de realizar o no es rentable. Por tanto, la aproximación más racional al manejo de la trombosis venosa profunda es usar profilaxis rutinaria para prevenir tanto el tromboembolismo fatal como el no fatal, en pacientes hospitalizados con riesgo moderado y alto, así como el de los que se someten a cirugía ortopédica.

Las actitudes y las opiniones sobre el uso de profilaxis rutinaria muestran una gran variación entre

Tabla I. Frecuencia de trombosis venosa y embolismo pulmonar en cirugía de sustitución total de cadera en pacientes sin profilaxis

Fuente	Nº de pacientes	Frecuencia
NCEPOD	232 ( <i>postmortem</i> )	23,7% EP
Metaanálisis de 25 estudios	1.436 (venografía y estudio pulmonar)	47% TVD 23% TVP 4% EP

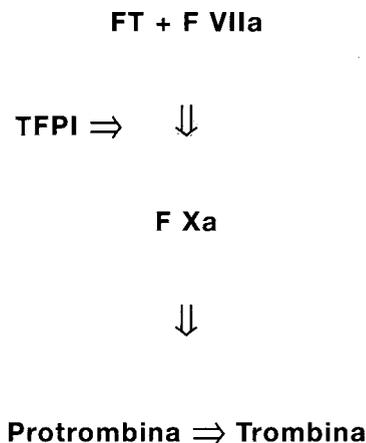
TVD: trombosis venosa profunda distal. TVP: trombosis venosa proximal. EP: embolismo pulmonar.

los diferentes países. No obstante, cuatro recientes documentos de consenso han recomendado que los métodos que han demostrado ser efectivos para la profilaxis del tromboembolismo venoso, deben emplearse en los pacientes de alto riesgo<sup>2-5</sup>. El uso de profilaxis rutinaria está además avalado por la evidencia creciente de que un cierto número de métodos profilácticos no solamente salvan vidas, sino que también son costo-efectivos al prevenir el tromboembolismo asintomático no fatal<sup>6,7</sup>.

### Factores patogénicos que contribuyen a la alta incidencia de trombosis venosa profunda en la cirugía ortopédica

Los trombos venosos generalmente se manifiestan como una expresión de la coagulación sanguínea que conduce a la formación de fibrina en presencia de estasis venoso. Tal expresión aumenta durante todos los tipos de cirugía debido al daño tisular y el estasis intraoperatorio en las venas profundas de los miembros inferiores, que junto con otros factores contribuyen a la inducción del estado de hipercoagulabilidad. Además, cierto número de factores de riesgo clínico predisponen a la trombosis postoperatoria. Estos incluyen: edad mayor de 40 años, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar previos, obesidad, varices y trombofilia subyacente. Esta última puede ser causada por una deficiencia de antitrombina-III, proteína C o proteína S, anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico.

El riesgo de TVP proximal en cirugía de prótesis de cadera es más alto que en cirugía general, debido a factores relacionados con la manipulación intraoperatoria de los miembros inferiores. Con la venografía intraoperatoria se ha demostrado que la deformación y la torsión de la vena femoral durante la dislocación de la cadera, produce una oclusión casi completa de la vena. Esto ocasiona daño en el endotelio venoso del tercio proximal de la vena femoral, que es el lugar donde se originan la mayoría de los trombos proximales. Además, el traumatismo óseo induce una marcada activación local de la coagulación en las venas que drenan el área de la operación. El estasis y el traumatismo en la vena femoral, se ha demostrado que producen un incremento local de la concentración del activador del plasminógeno tisular (t-PA), que puede conducir a la pérdida local de la reserva de t-PA en las células endoteliales. El fracaso en la liberación de las cantidades apropiadas de t-PA en respuesta al depósito local de fi-



TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.

FIG. 1.—Activación *in vivo* de la coagulación por la vía extrínseca.

brina, puede dar lugar al rápido crecimiento de los trombos.

En la médula ósea existen concentraciones muy altas del factor tisular (FT), y se libera un exceso de FT a la circulación durante la modelación del acetábulo y el fémur. El complejo del FT y el factor VIIa puede activar el factor Xa conduciendo a la generación de trombina (Fig. 1). Esta liberación de FT se acompaña de un incremento de unas 200 veces del fibrinopéptido A circulante sistémico durante la cirugía y un incremento de cinco veces del complejo trombina-antitrombina III, tres semanas después de la cirugía<sup>8,9</sup>, siendo ambos marcadores de la producción de trombina. Es más, el tejido adiposo «roto» derivado de la fractura ósea, contiene unas concentraciones muy altas de FT, y se ha demostrado que disminuye el tiempo de recalcificación plasmática y produce microembolismos pulmonares después de su liberación a la circulación.

### Profilaxis durante el período perioperatorio

Se han recomendado regímenes profilácticos farmacológicos y mecánicos en el manejo perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Los resultados de 61 ensayos que utilizan distintas medidas tromboprolácticas se agrupan en la tabla II.

Tabla II. Profilaxis de TVP tras sustitución total de cadera

	Nº de ensayos	Nº de pacientes	Pacientes con TVD	Incidencia %	IC 95%	Reducción del riesgo %
Control/placebo .....	13	655	332	51	47-55	
Heparina bajas dosis .....	6	257	88	34	29-40	32
Dosis ajustadas de heparina .....	3	116	13	11	5-17	78
HBPM .....	16	2.571	382	15	14-16	71
Anticoagulantes orales de baja intensidad .....	4	637	127	20	17-23	61
Warfarina .....	2	156	43	28	21-35	45
Aspirina .....	6	357	200	56	51-61	
Dextrano 70 .....	5	229	68	30	24-36	41
IPC .....	4	359	80	22	18-27	57
Medias de compresión gradual .....	2	137	52	38	30-46	25

(4th ACCP Consensus on Anti-Thrombotic Therapy). CHEST 1995;108:313-334.

Los métodos mecánicos para la profilaxis incluyen compresión neumática intermitente combinada con medias de compresión elástica gradual. Esto previene el estasis sanguíneo en las venas profundas y también incrementa el grado de retorno venoso. Su uso no se asocia con un riesgo mayor de sangrado, y por lo tanto, pueden ser de elección frente a los anticoagulantes en ciertos pacientes. Las limitaciones de los métodos mecánicos de profilaxis son que no se ha demostrado que reduzcan el riesgo de embolismo pulmonar fatal, y que su utilización se reduce en el periodo postoperatorio, ya que muchos pacientes los encuentran incómodos.

**Métodos farmacológicos:** Se han investigado extensamente varios regímenes profilácticos para la cirugía de sustitución total de cadera basados en la utilización de fármacos que inhiben la producción de trombina, y por tanto, reducen el riesgo de depósito inicial de fibrina y la extensión de los trombos

venosos ricos en fibrina. Estos regímenes incluyen heparina subcutánea a bajas dosis, con o sin ajuste postoperatorio de dosis, anticoagulación oral de baja intensidad, heparina o heparinas de bajo peso molecular, la infusión de dextrano y la reciente hirudina recombinante con inhibición directa de la trombina. La heparina subcutánea a dosis bajas es el método de profilaxis más comúnmente utilizado, y requiere la administración de 5.000 unidades de heparina no fraccionada cada 8-12 horas, sin ser necesaria monitorización de la dosis en el laboratorio.

Un metaanálisis de más de 70 ensayos aleatorios que englobaban a cerca de 16.000 pacientes permitió concluir que la dosis fija de heparina subcutánea a bajas dosis previene alrededor de los dos tercios de trombos venosos profundos, y otros dos tercios de embolismos pulmonares fatales. También se reduce la mortalidad hospitalaria en aproximadamente un 25% sin incrementar el riesgo de hemorragias serias. El *Committee of Safety of Medicines* del Reino Unido advierte que se debe monitorizar el recuento de pla-

quetas en los pacientes que reciben profilaxis con heparina durante más de cinco días, y que el tratamiento se debería interrumpir si se desarrolla trombocitopenia.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), representan el desarrollo reciente más importante en la terapia antitrombótica. Las ventajas potenciales de estos agentes se basan en su vida media plasmática de dos a cuatro veces mayor en comparación con heparina subcutánea a dosis bajas, y su biodisponibilidad de más de un 90% después de su administración subcutánea. Por tanto, se pueden alcanzar niveles efectivos de actividad anticoagulante con una simple inyección diaria de HBPM.

Aún más, se ha demostrado que las HBPM causan menos hemorragias en los modelos experimentales que las heparinas subcutáneas a bajas dosis para un efecto antitrombótico equivalente, y por lo tanto se presume que se asocian a un riesgo menor de hemorragia perioperatoria en los pacientes quirúrgicos.

Las HBPM se han estudiado mucho como agentes profilácticos en los pacientes que van a someterse a cirugía ortopédica. Se han desarrollado un total de 27 ensayos controlados y aleatorios, en los cuales se ha comparado la eficacia y la seguridad de estas heparinas con placebo, con heparina subcutánea a bajas dosis (a dosis fijas o ajustadas), con warfarina a baja intensidad o con infusión de dextrano. Los resultados de estos ensayos se han analizado en tres metaanálisis y se discuten con detalle en un reciente artículo de revisión. Los resultados en general indican que las HBPM son más eficaces en la reducción del riesgo de trombosis venosa profunda después de cirugía ortopédica que la heparina subcutánea a bajas dosis en regímenes de dosis fija o ajustada.

### **Futuro de las HBPM; desarrollo de las moléculas de segunda generación**

Las HBPM se obtienen mediante una despolimerización química o enzimática de la heparina. Los fragmentos de bajo peso molecular tienen cierto número de características diferenciales cuando se comparan con la heparina sin fraccionar. En asociación con la AT III, las HBPM tienen menos propensión a inactivar el factor IIa (debido a las cadenas polisacáridas más cortas), pero conservan su capacidad de inactivar el factor Xa. Por lo tanto, la relación de la actividad anti-factor Xa y la actividad anti-factor IIa para la heparina sin fraccionar es de aproximadamente 1:1, y para las HBPM varía de acuerdo con la longitud de las cadenas polisacáridas, y generalmente oscila desde 2:1 hasta 4:1.

La bemiparina sódica es una nueva HBPM preparada mediante despolimerización química a partir de heparina de mucosa intestinal porcina, de acuerdo con un procedimiento patentado. Tiene un rango de pesos moleculares medios de 3-4,2 kD (media 3,6 kD), y se caracteriza por poseer un grupo 4-enopiranosil uronato en su extremo no reductor. *In vitro*, la actividad de la bemiparina anti-Xa (80-110 UI/mg) es aproximadamente ocho veces mayor que su actividad anti IIa (10 UI/mg). El factor enzimático de coagulación Xa también se puede inhibir mediante el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Éste es desplazado del reservorio endógeno cuando la heparina está presente en la circulación como consecuencia de una asociación entre el inhibidor y la carga fuertemente aniónica. La variación de carga de las HBPM hace difícil de predecir el efecto de estos compuestos sobre el desplazamiento del TFPI. En consecuencia, el efecto de bemiparina sobre el inhibidor de la vía del factor tisular ha sido evaluado en detalle. Las dosis más bajas de bemiparina eran capaces de desplazar la cantidad de TFPI que podría ser liberado por la heparina. Además, la actividad anticoagulante precoz de bemiparina está potenciada por el efecto del TFPI.

### **Profilaxis del tromboembolismo venoso postoperatorio en pacientes de alto riesgo**

Recientemente se ha realizado un ensayo multicéntrico comparativo prospectivo, doble ciego y aleatorio para evaluar la eficacia y seguridad de bemiparina y de la heparina no fraccionada en la prevención del tromboembolismo venoso postoperatorio en 298 pacientes «de alto riesgo» sometidos a cirugía de sustitución total de cadera.

Los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con bemiparina (3.500 UI una vez al día por vía subcutánea) o heparina no fraccionada (5.000 UI dos veces al día por vía subcutánea), comenzando dos horas antes de la cirugía, pero continuando una media de doce días tras la cirugía. Un paciente del grupo tratado con HBPM murió en el tercer día del postoperatorio a consecuencia de una hemorragia gástrica confirmada en la autopsia. Otros tres pacientes (dos del grupo tratado con HBPM) y uno del grupo tratado con heparinas no fraccionadas murieron durante el periodo de seguimiento.

### **Comparación de los parámetros de seguridad**

Se incluyeron todos los pacientes (298) en un análisis de seguridad, presentándose los resultados en la tabla III. No se encontraron diferencias signifi-

Tabla III. Evaluación de las variables de seguridad

	HBPM n = 149	HNF n = 149	RR	IC 95%	p
Profilaxis discontinua .....	5 (3,4%)	6 (4%)	1,2	0,37-3,85	1
Pérdida sanguínea media intraoperatoria .....	500	610			0,77
Pérdida media por drenaje postoperatorio .....	350	365			0,83
Pacientes transfundidos .....	74 (49,7%)	65 (43,6%)	0,88	0,69-1,12	0,35
Hematomas .....	8 (5,4%)	6 (4%)	0,75	0,27-2,11	0,79

cativas en cuanto a una excesiva pérdida sanguínea operatoria entre los dos grupos de pacientes, OR = 0,81; IC 95% entre 0,5-1,3 y una  $p = 0,42$ . Se presentaron hemorragias mayores que requirieron interrumpir la profilaxis en cinco de los pacientes (3,4%) que estaban recibiendo HBPM y en tres (2%) de los que estaban siendo tratados con heparina no fraccionada; tampoco se encontraron diferencias significativas OR = 0,59; IC 95% entre 0,09-3,11,  $p = 0,72$ . La pérdida sanguínea media en el grupo de la HBPM fue de 793,3 ml, y en el grupo de la heparina no fraccionada 767,5 ml. La diferencia, nuevamente, no fue estadísticamente significativa,  $p=0,77$ . Además, la pérdida media por drenajes postoperatorios fue de 436,1 ml en el grupo de la HBPM y de 434,2 ml en el de la heparina no fraccionada. Setenta y cuatro (50%) de los pacientes del grupo de la HBPM y 66 del de la heparina no fraccionada recibieron transfusiones de sangre, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,39$ ).

Desarrollaron hematoma en la herida ocho de los pacientes en el grupo de la HBPM (5,4%) y siete del grupo con heparina no fraccionada (4,7%), OR = 0,86; IC 95% entre 0,27-2,68,  $p = 0,98$ . Ninguno de estos pacientes necesitó una nueva intervención para controlar el sangrado o evaluar el hematoma de la herida.

### Comparación de la eficacia

Los parámetros para evaluar la eficacia se basaron en los episodios clínicos de tromboembolismo venoso (TEV y TVP) detectado mediante venografía que

se efectuó en el día  $12 \pm 4$ . Se dio de alta a 39 pacientes antes del octavo día del postoperatorio, por lo que se eliminaron al considerar que no se adaptaban al protocolo. Por tanto se incluyeron 259 pacientes en el análisis de eficacia, de los cuales 125 recibieron HBPM y 134 heparina no fraccionada. Durante el periodo perioperatorio 36 pacientes (12%) desalloraron TEV, de los cuales 11 (7,4%) pertenecían al grupo de la HBPM y 25 (16,8%) al grupo de la heparina no fraccionada; la diferencia entre estos dos grupos resultó estadísticamente significativa OR=2,53; IC 95% entre 1,13-5,95;  $p=0,02$ . Una diferencia significativa similar también se observó en la frecuencia de TVP detectada venográficamente con nueve pacientes (8,7%) del grupo de la HBPM y 24 (20,7%) del grupo de la heparina no fraccionada (HNF); OR = 2,67; IC 95% entre 1,11-6,57;  $p = 0,03$ . Los resultados se presentan en la tabla IV.

También se monitorizaron los parámetros de coagulación y se encontró que el tratamiento con bemiparina daba como resultado una actividad significativamente más alta de anti-factor Xa y de los niveles del inhibidor de la vía del factor tisular que con la heparina no fraccionada. Es por tanto probable que la baja incidencia de trombosis venosas profundas observadas en los pacientes que recibieron bemiparina se relacione con la persistencia de una actividad de anti-factor Xa significativamente más alta. Aun más, los niveles significativamente más altos de AT III y de liberación de TFPI observados en los pacientes tratados con bemiparina, cuando se comparan con los que recibieron heparina no fraccionada, también contribuyen a una eficacia antitrombótica superior.

Tabla IV. Evaluación de las variables de eficacia

	HBPM n = 125	HNF n = 134	RR	IC 95%	p
TEV total.....	9 (7,2%)	25 (18,7%)	2,59	1,26-5,33	0,009
EP.....	1 (0,8%)	2 (1,5%)	1,87	0,17-20,32	1
TVP.....	9 (7,2%)	24 (17,9%)	2,49	1,2-5,14	0,01
<i>Localización</i>					
Proximal.....	3 (2,4%)	5 (3,7%)	1,55	0,38-6,37	0,72
Distal.....	4 (3,2%)	13 (9,7%)	3,03	1,02-9,05	0,04
Proximal y distal.....	2 (1,6%)	6 (4,5%)	2,8	0,58-13,61	0,28

El estudio se puede criticar en dos aspectos; uno se relaciona con la dosis de heparina no fraccionada empleada para la comparación, y el segundo con el tiempo de iniciación de la profilaxis. Normalmente se emplean dos regímenes de heparina no fraccionada para proteger a los pacientes que deben someterse a artroplastia de cadera consistentes en 5.000 UI cada 8 ó 12 h. Por tanto, se puede argumentar que una comparación más apropiada de HBPM debería incluir un régimen cada 8 h. No obstante, un metaanálisis analizó los datos de los ensayos clínicos en los que la frecuencia del tratamiento era cada 8 h o cada 12 h<sup>10</sup>. No se encontraron diferencias aparentes en la eficacia de ambos regímenes (un 72% de reducción para el régimen cada 8 h, y un 68,5% de reducción para el régimen cada 12 h. Esto es cierto incluso cuando el análisis se realizó en pacientes con un alto riesgo de trombosis, tales como aquellos de los ensayos de cirugía ortopédica ( $68 \pm 10\%$  para los regímenes de 8 h y  $68 \pm 11\%$  para los regímenes cada 12 h). El riesgo de actividad no parecía depender de la frecuencia de la administración (un incremento de  $66 \pm 14\%$  del sangrado con los regímenes de 8 h y  $65 \pm 18\%$  con el régimen cada 12 h)<sup>10</sup>.

Aunque la iniciación preoperatoria y postoperatoria con HBPM para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar se usan habitualmente, la eficacia relativa y la seguridad son desconocidas. Los resultados de un reciente metaanálisis de ensayos, aleatorio de nivel I, mostraron que la profilaxis con HBPM iniciada preoperatoriamente se asociaba con una frecuencia del 10% de trombosis venosa profunda, comparada con una frecuencia del 15,3% cuando se iniciaba postoperatoriamente

( $p = 0,02$  Test exacto de Fisher)<sup>11</sup>. Más aún, la hemorragia mayor fue menos frecuente en los pacientes que recibieron la HBPM preoperatoriamente que en los pacientes que la recibieron postoperatoriamente (0,9% frente a 3,5%;  $p = 0,01$  Test exacto de Fisher).

Como conclusión, en nuestro ensayo prospectivo, aleatorio y doble ciego, bemiparina administrada una vez al día, en dosis de 3.500 UI en los pacientes de alto riesgo sometidos a artroplastia de cadera, es más eficaz, e igualmente segura, que 5.000 unidades de heparina no fraccionada dos veces al día en la prevención del tromboembolismo venoso postoperatorio.

#### Pregunta:

Quisiera saber si las trombosis venosas profundas, las sospechosas, se deben inmovilizar en los protésicos y cuánto tiempo, porque es una cuestión que se ha publicado recientemente en el *New England Journal of Medicine* y no está contestada; es algo que pasa de padres a hijos, que se debe inmovilizar durante siete días, y no está probado. Mi pregunta viene al caso de que por ejemplo, las trombosis venosas distales si se inmovilizan, es más probable que den lugar a trombosis venosas proximales, que son las que nos dan verdaderas complicaciones.

#### Respuesta (Prof. Kakkar):

Yo creo que la respuesta a la pregunta es una vez más que nunca ha habido un estudio a gran escala aleatorizado para ver cuál es la historia natural de la trombosis venosa profunda distal movilizada, frente a la no movilizada y claro, hay una cuestión todavía

más compleja: ¿todas estas trombosis distales deben ser tratadas? Nosotros publicamos, en 1971-72 la historia natural de la trombosis distal en mil pacientes, para demostrar que sí, que en el 20% de estos pacientes, hay un riesgo de extensión del trombo y de este 20% de trombos que se propagan, vamos a tener una embolia pulmonar significativa; este estudio es el único que se ha hecho acerca de la historia natural de la trombosis. Se podría decir que por un lado tenemos que tratar estas trombosis distales, pero en la cuestión de que tengamos que inmovilizarlas o no, mi opinión personal es que no, no debe ser inmovilizada, porque ahora todas incluso las trombosis proximales, se tratan en casa, entonces, ¿cómo podemos justificar la inmovilización de una trombosis distal?

## Bibliografía

1. Campling EA, Devlin HB, Hoile RW, Lunn JN. The report of the National Confidential Enquiry into Peri-operative Deaths. 1992/93.
2. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992;305:567-74.
3. European Consensus Statement. Prevention of venous thrombosis. *Intern Angiol* 1992;11:151-9.
4. Prophylaxis of venous thromboembolism. A National Clinical Guidelines recommended for use in Scotland. Edimburg: Pub. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); (UK), 1995.
5. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108(5): 312-34.
6. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart GL. Cost-effectiveness of primary and secondary prevention of fatal pulmonary embolism in high-risk surgical patients. *CMA Journ* 1982;127: 990-5.
7. Borris LC, Lassen MR, Jansen HP, Anderson BS, Poulsen KA. Perioperative thrombosis prophylaxis with low molecular weigh heparin in elective hip surgery. Clinical and economic considerations. *Intern J Clin Pharmacol Therap* 1994;32:262-8.
8. Dahl OE, Molnar Y, Vinje A, Ro JS, et al. Studies on coagulation, fibrinolysis, kallikrein-kinin and complement activation in systemic and pulmonary circulation during hip arthroplasty with acrylic cement. *Thromb Res* 1988;50:875-84.
9. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierrulf P, Ruyter R, Lyberg T. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995;80:299-306.
10. Collins R, Scrimgeour A, Yusef S, Petro R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by peri-operative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomised trials in general, orthopaedic and urological surgery. *New Engl J Med* 1988;318:1162-73.
11. Hull RD, Brant RF, Graham FR, et al. Pre-operative vs. post-operative initiation of low molecular weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Int Med* 1999;159:137-41.