

---

A. LEIZOROVICZ

Unité de Pharmacologie Clinique  
Lyon, Francia

## Metaanálisis de ensayos clínicos con heparinas de bajo peso molecular en cirugía ortopédica

### Meta-analysis of clinical trials with low molecular weight heparins in orthopedic surgery

---

La incidencia de tromboembolismo venoso es alta en todo tipo de cirugía y sobre todo, en cirugía ortopédica; en cirugía de cadera, de rodilla y en cirugía traumatológica, estas cifras son básicamente las mismas, y alcanzan a la mitad de los pacientes, en los cuales se puede detectar una flebografía positiva. Tras cirugía de cadera sin profilaxis, la incidencia de embolia pulmonar mortal está entre un 1,2% y un 2%, y en la cirugía ortopédica traumática es algo más elevada.

Podemos apreciar su significado en cuanto a la prevalencia en una población determinada viendo el ejemplo del país en el que resido. Francia tiene algo menos de 60.000.000 de habitantes, y hay una prevalencia de 55.000 cirugías de cadera al año. En España se realizan unas 40.000 intervenciones, por lo que sin profilaxis cabría esperar entre 500 y 1.000 embolias pulmonares mortales, que es una cifra muy importante para un país.

Se han hecho varios intentos de profilaxis con distintos fármacos, y ha sido la heparina no fraccionada la primera que se ha utilizado a gran escala. También se han utilizado otros fármacos, como por ejemplo, los anticoagulantes orales. Pero la más popular, la más conocida, es la heparina no fraccionada con la pauta de dosis baja introducida por el profesor Kakkar.

Hay otros fármacos que también han sido contrastados, como por ejemplo el dextrano, anticoagulantes orales, una combinación de heparina y

otros fármacos, como ergotamina, agentes antiplaquetarios como Aspirina®, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), hirudina y otros anticoagulantes.

Nos vamos a centrar en dos fármacos, la heparina no fraccionada y las HBPM, y vamos a hablar acerca de la comparación de estas HBPM con dextrano y anticoagulantes orales.

El metaanálisis es, simplemente, una herramienta que nos permite resumir los resultados obtenidos en diversos estudios, y en este punto reside el conflicto, son estudios distintos que se valoraron con el mismo tipo de pacientes y con estrategias de intervención similares, pero inevitablemente con algunas diferencias; por ejemplo, la dosificación de la heparina dos o tres veces al día, su administración antes o después de la intervención, etc. El metaanálisis es una forma de resumir resultados obtenidos, y la hipótesis fundamental del metaanálisis es que todos estos ensayos representan una muestra de los ensayos que podían haber sido realizados si hiciésemos un ensayo infinito, cuya distribución de resultados y la media de los mismos representaría la verdad; es decir, el metaanálisis es una forma de poder resumir estos resultados y poder dar una media ponderada de estos ensayos, pudiendo también calcular mejor los resultados, es decir, consiguiendo un mejor intervalo de confianza de los resultados obtenidos.

Nos centraremos en el resultado de un número muy alto de estudios realizados en cirugía ortopé-

dica, general y urológica: la heparina no fraccionada a dosis bajas en comparación con no tratamiento profiláctico o con placebo, reduce la incidencia de trombosis en un 68% con un intervalo de confianza muy estrecho, pues la potencia del ensayo es muy alta al disponer de 6.500 pacientes<sup>1</sup>.

En cuanto a la embolia pulmonar aislada, pocos estudios han podido demostrar por sí mismos que la heparina no fraccionada a dosis bajas pueda reducir la mortalidad por esta causa, incluida la embolia pulmonar fatal. La mayor parte de estos ensayos no tienen la capacidad para demostrarlo. Se necesitan más de mil pacientes para demostrar que un fármaco, aunque se compare con placebo, reduce la incidencia de la embolia pulmonar mortal. Sin embargo, todos estos estudios conjuntamente sí tienen suficiente capacidad y potencia como para demostrar que la heparina no fraccionada puede reducir la morbilidad de un 3% al 1,7% y la mortalidad de un 0,9% a un 0,3%. En cuanto a la embolia pulmonar fatal, hemorragias mortales y a otras causas de muerte, no se han detectado diferencias.

Las HBPM han sido introducidas cuando prácticamente en todos los países los clínicos ya estaban

utilizando la heparina no fraccionada como prevención de la embolia pulmonar fatal, la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda en cirugía ortopédica.

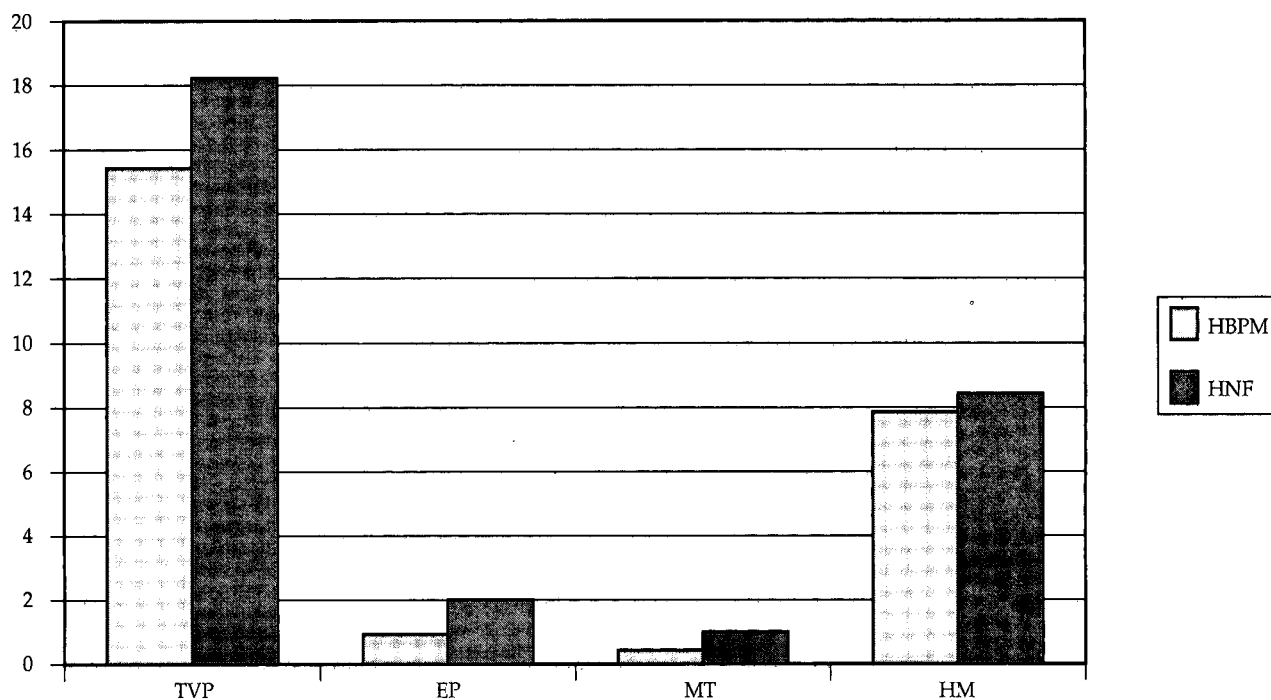
Podemos ver en la tabla I, resumidos, los resultados de los estudios realizados. Todos los ensayos, excepto uno, demostraron una reducción de la incidencia de la embolia pulmonar. Solamente uno fue estadísticamente significativo, no obstante se pudo demostrar que la HBPM es mejor que el placebo para reducir la incidencia de embolia pulmonar.

Uno de los estudios, publicado en 1998, es un ensayo realizado en Corea del Sur, donde se partía de la idea de que la trombosis venosa profunda no afectaba a los países asiáticos. Este estudio demostró, con 100 pacientes, que sí existe riesgo de embolia pulmonar, y que puede ser prevenido con el empleo de HBPM. No obstante, determinados colegas británicos piensan que no plantea problemas, si bien algunos no lo creemos así. El hecho es que existe un riesgo y que por lo tanto, es necesaria la profilaxis.

En la figura 1 se muestran algunos ensayos que comparan HBPM y heparina no fraccionada, aun-

**Tabla I. Embolismo pulmonar: reducción del riesgo relativo con HBPM frente a placebo.**  
IC del 95% para todos los ensayos

Ensayo	Diferencia (%) de RR	Nº de Pacientes
Hass .....	400	130
Barre .....	0	80
Hass .....	-80	160
Chiapuzzo .....	0	140
Lassen .....	3	240
Planes .....	-82	237
Monreal .....		90
Pini .....	-4	49
Lassen .....	422	139
Levine .....	-89	665
Leguraz .....	-71	409
Eriksson .....	-56	136
Freick .....	-80	110
Grupo GHAT .....	-63	341
Colwell .....	-97	610
Avikainen .....	-80	167
Fauno .....	1	185
TOTAL (p = 0,005) .....	-55	3.888



TVP: trombosis venosa profunda. EP: embolismo pulmonar. MT: mortalidad total. HM: hemorragia masiva.

FIG. 1.—Cirugía ortopédica; relaciones de incidencia ajustadas.

que hay muchos más, unos 20 ensayos en cirugía ortopédica, fundamentalmente en cirugía de cadera. Con el «end point» de trombosis venosa profunda con flebografía positiva, hay una reducción estadísticamente significativa, con un valor  $p = 0,022$ ; o sea, un 14% de la cifra total de los pacientes incluidos en estos ensayos, un total de 4.105. También podemos ver que no hay heterogeneidad estadística formal entre esos resultados, lo que significa que si miramos los resultados, unos son positivos, otros negativos, o parcialmente, y todos son compatibles entre sí, a pesar del hecho de que los fármacos no han sido siempre los mismos, pues las HBPM utilizadas eran distintas, como ya ha mostrado el profesor Kakkar; no obstante, globalmente los resultados apuntan en la misma dirección. Aunque el metaanálisis no pueda dar nueva información, sí podemos decir que hay un efecto. En el caso de la embolia pulmonar es más importante porque en los ensayos realizados con 4.000 pacientes, tenemos una reducción del 55%, que es una cifra muy significativa, a favor de las HBPM. Esto sería una reducción del 50% adicional a la reducción ya significativa a favor de

la heparina no fraccionada, lo que representa un beneficio sobre un fármaco que ya era bastante eficaz.

En cuanto a mortalidad total, se aprecia un 37% de reducción, si bien, no llega a tener significado estadístico, pues el número de pacientes para los cuales el «end point» está disponible es más pequeño. No lo mencionan nuestros informes, pero también apunta en la dirección adecuada.

Desde otro punto de vista; en lo que respecta al número de episodios que podemos prevenir y su significado para la salud pública, administrando HBPM en lugar de heparina no fraccionada, se previenen 28 episodios de trombosis venosa profunda por cada mil pacientes tratados.

En cuanto a la embolia pulmonar, se previenen 12 episodios; en mortalidad total, siete; y en hemorragias mayores, siete; por lo que hay un beneficio en casi todos los «end points», y si recordamos que en un país como España tienen lugar unas 40.000 cirugías de cadera al año, multiplicando estos resultados por 40, obtendremos el número de episodios evitados, simplemente, por cambiar la elección del fármaco.

Si bien el tema es la cirugía ortopédica, estos resultados son los mismos que los que se obtienen en cirugía general, es decir, no hay discrepancia entre los resultados obtenidos con las HBPM a la hora de prevenir episodios en cirugía general y en cirugía ortopédica, si bien es un poco menor en cirugía general. El total es estadísticamente significativo ( $p = 0,007$ ), y alcanza una reducción del 12%. Asimismo, la reducción del número de episodios de embolia pulmonar en ambos tipos de cirugía general y ortopédica, es importante, alcanzando un 39%, y también es estadísticamente significativo ( $p = 0,003$ ), lo que también permite ver que no hay heterogeneidad. En cuanto a hemorragia mayor, es algo mejor en un ensayo cuando se combinan ambas cirugías, general y ortopédica. No obstante, no hay diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,365$ ), y existe heterogeneidad, en cuanto a la mortalidad total.

Hay otros tratamientos, además de la heparina no fraccionada, que han sido propuestos. Los anticoagulantes orales también se utilizan mucho al otro lado del Atlántico para la prevención de la trombosis venosa profunda en cirugía ortopédica. Frente a no tratamiento o placebo también resultan muy eficaces, pues reducen la incidencia de trombosis venosa profunda, de embolia pulmonar y de muerte, en la misma medida que la heparina no fraccionada a dosis bajas, si bien, el riesgo de hemorragia es elevado.

Las HBPM han sido comparadas con los anticoagulantes orales<sup>2</sup>. Las HBPM en cirugía de cadera

y de rodilla o en cirugía combinada de cadera y rodilla, con un total de 3.000 pacientes incluidos, han mostrado una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,00001$ ), de un 40%, a favor de las HBPM.

Un ensayo con pocos pacientes comparó HBPM con dextrano, tuvo un intervalo de confianza muy amplio y resultados difíciles de interpretar, encontrándose diferencias muy favorables a las HBPM en cuanto a trombosis venosa profunda. Sin embargo, para la embolia pulmonar hubo una tendencia en sentido opuesto.

Otra cuestión sería ver si todas las HBPM son igualmente eficaces y seguras; solamente las comparaciones directas nos permitirían contestar esta pregunta, y aunque hay algunos ensayos en los que se intenta comparar distintas HBPM, sus resultados y su número no son suficientes para realizar un metaanálisis.

La cuestión de si se debe administrar la HBPM antes de la intervención, como en Europa, o postoperatoriamente como en Estados Unidos, se está investigando en la actualidad, con la realización de un ensayo que quizás nos dé la respuesta.

Eficacia y seguridad: hay una nueva generación de anticoagulantes o fármacos antitrombóticos que se están estudiando, algunos de ellos ya han sido comparados con las HBPM. Presentamos (tablas II y III) el resultado de un ensayo publicado el año 1997, en *New England Journal of Medicine*<sup>3</sup>, comparando enoxaparina con hirudina en pacientes sometidos a cirugía. Los resultados fue-

Tabla II. Hirudina recombinante frente a HBPM en la prevención de complicaciones tromboembólicas

Variable	Enoxaparina (n = 1.036)	Desirudina (n = 1.043)
SOMETIDOS A CIRUGÍA .....	1.023 (98,7%)	1.028 (98,6%)
EXCLUIDOS DEL ANÁLISIS PRIMARIO .....	251 (24,2%)	241 (23,1%)
Intervención suspendida .....	13 (1,3%)	15 (1,4%)
Venografía no realizada .....	119 (11,5%)	101 (9,7%)
Venograma inadecuado .....	102 (9,8%)	109 (10,5%)
Violación del protocolo .....	17 (1,6%)	16 (1,5%)
ABANDONOS PREMATUROS DEL ESTUDIO .....	61 (5,9%)	70 (6,7%)

Eriksson BI, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *New Engl J Med* 1997;337:1329-35.

**Tabla III. Hirudina recombinante frente a HBPM en la prevención de complicaciones tromboembólicas**

Evento	HBPM	Desirudina	p	Reducción del RR (95% IC)
Trombosis venosa profunda prox. ....	59 (7,5%)	36 (4,5%)	0,01	40,3 (10,7-60,1)
Trombosis venosa profunda total .....	196 (25,5%)	142 (18,4%)	0,001	28 (12,8-40,6)
Embolismo pulmonar .....	2 (0,3%)	2 (0,2%)	--	--
Muerte inexplicable .....	0	1 (0,1%)	--	--

ron favorables a hirudina, si bien, existió una reducción en la incidencia de trombosis proximal de un 7,5% con HBPM y de un 4,5% con la hirudina que fue estadísticamente significativa; de trombosis global, también, 25,5% frente a un 18,4%, con un alta significación estadística; y no hubo diferencias en cuanto a la embolia pulmonar o muerte.

Sin embargo, hay algunos problemas y reservas con este ensayo, en el que, unos 2.000 pacientes fueron seleccionados al azar para recibir un tratamiento, y de ellos, algunos pacientes no fueron sometidos a cirugía, por lo que fueron tratados un 98,7%, y un 98,6% en cada grupo. Pero el primer problema fue que el 24%, más o menos de cada grupo, fueron excluidos del análisis, simplemente, porque no se les podía hacer una flebografía o porque la misma carecía de valor.

En el futuro, para evaluar fármacos antitrombóticos en este campo y para ver si hay trombosis postoperatoria, habrá que utilizar la imaginación, intentando definir unos protocolos más razonables. Una forma, sería, como ha dicho el profesor Dahl, tomar «end points» clínicos, ya sea embolia pulmonar, infarto de miocardio o trombosis venosa profunda, por supuesto, clínicamente sintomáticos; eso significaría la inclusión de muchos pacientes.

Otra forma de demostrar la eficacia puede ser utilizando técnicas no invasivas; sabemos que la sensibilidad de estas técnicas es menor que la de la flebografía, si bien ésta tiene muchos inconvenientes, ya que si se repite su lectura pueden aparecer discrepancias. Podemos utilizar, por ejemplo, técnicas no invasivas por ultrasonidos como la ecografía, para demostrar la reducción relativa en comparación con el grupo control, que podría ser una HBPM o la heparina no fraccionada.

Para concluir, diremos que por ahora algunos tratamientos han demostrado ser eficaces y seguros en la prevención de la trombosis venosa profunda en cirugía de cadera. Actualmente, los más eficaces y los más evaluadas son las HBPM. No obstante, queda todavía mucho futuro para estos fármacos.

**Pregunta (Dr. Gil Garay):**

Ha comentado que nuestros colegas británicos creen poco en estas cosas, pero probablemente se base en los trabajos del profesor Warwick de Bristol, y su grupo, donde en un estudio retrospectivo muy amplio, encuentran una incidencia muy baja de tromboembolismo venoso y de embolia pulmonar. Realmente, ahora que estamos en la fase de la medicina basada en la evidencia, ¿tenemos evidencia suficiente para justificar siempre el uso de algún tipo de profilaxis farmacológica en la cirugía de nuestra especialidad?

**Respuesta (Prof. Leizorovicz):**

Sí, tiene razón, estaba pensado en ese trabajo del Dr. Warwick, pero bueno, no está aceptado a nivel universal. Yo creo que, como ha dicho Ud., tenemos suficientes datos y la evidencia de que el riesgo existe, y de que tenemos tratamientos profilácticos eficaces; y nadie, en la mayor parte de los países desarrollados, negaría un tratamiento profiláctico en un paciente con una cirugía de cadera o una cirugía de alto riesgo. Creo que la evidencia está ahí, existen muchísimos miles de pacientes que participan en todos estos estudios y constituyen una evidencia suficiente.

## Bibliografía

1. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous Thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopaedic and urologic surgery. *New Engl J Med* 1988;318(18):1162-73.
2. Antiplatelet Trialist's Collaboration. *BMJ* 1994;308:235-46.
3. Eriksson BI, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *New Engl J Med* 1997; 337:1329-35.