

# Estudio prospectivo de profilaxis ambulatoria con sulodexida despues de una artroplastia total de cadera o rodilla

## Prospective study of ambulatory thromboprophylaxis with sulodexide after total hip or knee arthroplasty

R. RAMOS GALEA\*, J. BUNCO BLANCO\*\*, P. HERNÁNDEZ MARTÍN\*\*, D. BORREGO RATERO\*\*, M. GARCÍA ALONSO\*

\*SERVICIO DE COT HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL RÍO HORTEGA. VALLADOLID. \*\*SERVICIO DE COT. HOSPITAL VIRGEN DE LA VEGA. SALAMANCA.

**Resumen.** La falta de continuidad en el tratamiento profiláctico ambulatorio se muestra como una de las causas determinantes en la aparición de complicaciones tromboembólicas en el primer mes tras el alta hospitalaria. La dificultad de administración por parte del paciente de las heparinas de bajo peso molecular y la diferencia de preocupación entre los médicos de Atención Primaria y los Servicios especializados por el problema tromboembólico son algunas de las causas de esta discontinuidad. Se realiza un estudio prospectivo sobre 221 pacientes intervenidos de prótesis total de cadera y rodilla con la finalidad de estudiar los resultados obtenidos con el tratamiento profiláctico mediante Sulodexida, un fármaco que une a sus propiedades antitrombóticas la comodidad de la administración vía oral. Se encontró una respuesta satisfactoria sin aparición de complicaciones tromboembólicas en el 98,8% del grupo que completó el tratamiento (n=164), frente al 21% de complicaciones que presentó el grupo que no completó el estudio.

**Summary.** The discontinuous thromboprophylaxis is a determinant cause in the presence of thromboembolic complications in the first month after hospital discharge. The difficult administration of the low-molecular-weight heparin by the patient and the different preoccupation for this problem between the Primary Care and the orthopedics specialists are the causes that incite to discontinuous thromboprophylaxis. A prospective study was made of 221 patients who undergoing a total hip arthroplasty or a total knee arthroplasty and the objective was to investigate the incidence of venous thrombosis in the patients who were treated with oral sulodexide in the first month after hospital discharge. We analyzed the efficacy and the secondary effects of sulodexide. There were satisfactory results in 98,8% of patients who were treated with sulodexide (1,2% of venous complications), and 21% of venous complications in the group of patients who did not continue the thromboprophylactic treatment.

**Introducción.** La patología tromboembólica es una de las complicaciones agudas y subagudas más frecuentes en Traumatología y Cirugía Ortopédica, y su prevención continúa siendo una preocupación constante (1).

Debido a esta preocupación y tras la revisión de nuestra casuística, percibimos un incremento de las complicaciones tromboembólicas (superior al 5%), al compararla con otras series publicadas (2-6), a pesar de la utilización de Heparinas de bajo peso

molecular (HBPM), que prescribían de forma programada tras el alta hospitalaria.

Esta discrepancia entre los porcentajes de otras series y los que se objetivaron en nuestro Servicio, llevó a investigar las causas que motivaban ese aumento de incidencia. Así, tras realizar más de 200 entrevistas en las consultas externas, se observó que un alto porcentaje de pacientes no cumplía de forma adecuada con el tratamiento profiláctico ambulatorio mediante HBPM.

Una vez que se llegó a la conclusión de

**Correspondencia:**

Rafael Ramos Galea

C/ Doctrinos, 12,7ºD

47001 Valladolid

Telf. 983344084-696426896

e-mail: rramosg@nexo.es

que el problema principal podría residir en la falta de continuidad del tratamiento ambulatorio, el siguiente paso fue intentar determinar las causas que lo condicionaban.

De esta manera, se pudieron obtener una serie de conclusiones tras las entrevistas realizadas:

1. Gran dificultad a la hora de intentar la administración del fármaco por el propio paciente al ser por vía subcutánea, a pesar de las enseñanzas durante su estancia hospitalaria por parte del personal de enfermería, ya que la gran mayoría de pacientes se negaba o ponía algún tipo de inconveniente, y lo mismo ocurría con los familiares. Este hecho, desencadena la necesidad de que al alta, sean los ATS de las zonas de Salud los que deban realizarla con los inconvenientes que en cuanto a organización del Centro de Salud conlleva, ya que estos deben desplazarse hasta el domicilio del paciente, al menos en los primeros días tras el alta.

2. Existencia de una falta de comunicación entre el Servicio de Traumatología y C.O. y los médicos de Atención Primaria, hecho que conlleva una diferencia notable en cuanto a la preocupación por el problema entre los dos niveles.

El conjunto de estos hechos hizo que se propusiera un estudio con un fármaco que tuviese propiedades antitrombóticas y que la vía de administración fuese lo más cómoda posible, con lo que podríamos implicar al paciente en su propio tratamiento. Así, se propuso la realización de este estudio con Sulodexida, un fármaco que une a sus propiedades antitrombóticas la facilidad de la administración vía oral (7-11).

**Material y Método.** Se incluyeron en este estudio prospectivo 221 pacientes intervenidos de prótesis total de cadera (PTC) o de rodilla (PTR) durante un año, de los que 164 completaron el estudio al cumplir la duración del tratamiento ambulatorio (30 días).

La razón de que la muestra incluyera únicamente pacientes intervenidos de PTC o PTR era intentar que esta fuese lo más homogénea posible en cuanto al tipo de

intervención y las características de los pacientes para disminuir al máximo la posibilidad de sesgos.

En cuanto a la distribución por sexo, 80 fueron varones y 84 mujeres, con una edad media de 66 años (39-84 años), y un peso medio de 75 Kg (37-98 Kg).

En un 26% de casos existía hábito tabáquico y en un 7% bebían alcohol de forma habitual, siendo la prevalencia en ambos casos mayor en los varones (Tabla I).

El 60% presentaba patología asociada de carácter general, siendo las más frecuentes la Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus y alteraciones gastrointestinales, existiendo otras con menor incidencia.

La estancia hospitalaria media fue de 12 días, incluyendo en esta cifra los retrasos de la cirugía por causas mayores y la mayor estancia hospitalaria de las prótesis de rodilla, ya que estos pacientes no abandonan el Hospital hasta que no consiguen al menos 90° de flexión.

Durante los días de estancia postquirúrgica a todos los pacientes se les administró profilaxis antitrombótica con HBPM, prescribiendo a partir de este momento tratamiento profiláctico con Sulodexida, durante 30 días con una dosis de 300 Uls cada 12 horas (2 cápsulas cada 12 horas) y con revisiones a los 15 y a los 30 días del alta.

Se realizaron Eco-Dopler antes del alta y en cada revisión, a los 15 y 30 días para intentar descartar la existencia de episodios subclínicos. Para la confirmación de las complicaciones tromboembólicas se realizaron flebografías a todos los pacientes con clínica compatible y cuando existían sospechas tras la Eco-Dopler.

El 55% de los pacientes tomaban algún tipo de medicación concomitante para los distintos tipos de patologías generales que presentaban, de forma que ni las patologías asociadas ni la medicación concomitante impidieron su inclusión en el estudio.

Para control de las incidencias, intervinieron los Servicios de Urgencias, Medicina Interna y Cirugía General del Hospital, con la finalidad de que ninguna de las posibles complicaciones pasase inadvertida. Además

se instó a pacientes y familiares a que se pusiesen en contacto con nuestro Servicio ante cualquier novedad en el postoperatorio.

**Pruebas estadísticas.** La homogeneidad de los datos se ha determinado mediante el test de student para grupos independientes. La posible asociación entre tabaco y sexo se ha determinado utilizando el test chi-cuadrado de Pearson.

En las pruebas estadísticas realizadas, se ha aplicado un error máximo de tipo I para la significación del 5% y contraste bilateral.

El programa para la realización de las tabulaciones y los análisis estadísticos ha sido el SPSS,.

Para la comprobación entre los dos grupos, con diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher.  $P < 0,0001$ ).

**Resultados.** Se valoró como respuesta satisfactoria al tratamiento la ausencia de proceso tromboembólico en los 30 días siguientes al alta. Además, se valoraron los posibles efectos secundarios que el fármaco pudo ocasionar durante el protocolo.

Así, se dieron 4 casos (2,4%), de efectos secundarios relacionados con el fármaco, cediendo todos ellos con tratamiento sintomático y sin que los pacientes tuviesen impresión de severidad, al tratarse de 2 casos de molestias gastrointestinales, una epístases autolimitada y un caso de rash cutáneo (Tabla 2).

La respuesta satisfactoria se dio en un 98,8%, siendo únicamente 2 pacientes los que presentaron un episodio de trombosis venosa superficial distal que también cedió con tratamiento sintomático.

Se encontró asociación con significación estadística entre los fumadores y el tipo de intervención, siendo más frecuente la patología de cadera que requería recambio protésico en estos ( $p=0,009$ ). De la misma forma, la hemos encontrado entre los pacientes que bebían alcohol de forma habitual y la necesidad de recambio protésico de cadera ( $p=0,001$ ).

No se objetivó ningún tipo de asociación con significación estadística entre la existencia de efectos secundarios y el tipo de inter-

vención, siendo estos similares en los grupos operados de PTC y PTR. Tampoco se encontró entre los efectos secundarios que se presentaron, el principio activo administrado y otros fármacos que los pacientes tomaban de forma habitual por patologías de carácter general, constatando de esta manera la seguridad del preparado administrado en cuanto a la combinación con las otras medicaciones que los pacientes tomaban por otras patologías.

Al realizar la comparación de resultados entre los pacientes que habían cumplido con el tratamiento ( $n=164$ ), y que tuvieron una tasa de complicaciones de carácter tromboembólico del 1,2% y los que no lo cumplieron por no llegar a completar un mínimo de 24 días ( $n=57$  pacientes), con una tasa de complicaciones que alcanzó el 21%, ya que hubo 12 pacientes que presentaron esta patología, de los que 9 fueron trombosis venosas superficiales, una trombosis venosa profunda y dos tromboembolismos pulmonares, se encontró una clara diferencia (test exacto de Fisher  $P < 0,0001$ , que indicaba el carácter claramente profiláctico de Sulodexida en este tipo de patología (Fig. 1).

La tasa del 1,2% de complicaciones que presentó el grupo que cumplió con la totalidad del protocolo terapéutico, se sitúa en el límite inferior e incluso llega a estar por debajo de las series publicadas en la literatura (2,3,4,7,12,13).

**Discusión.** La importancia de las complicaciones tromboembólicas y la situación sanitaria actual obliga tanto legal (14) como profesionalmente a realizar tromboprofilaxis después de una intervención quirúrgica de estas características, pudiéndose ampliar las indicaciones, según los trabajos realizados por otros autores, a otras patologías traumatólogicas que requieran un período de inmovilización o en casos donde las características de los pacientes o sus hábitos así lo convengan, al agrupar varios factores de riesgo (1,14-18).

**Figura 1.** Tasa de complicaciones en el grupo de pacientes que cumplieron con el tratamiento profiláctico. En el segundo gráfico se observan las complicaciones que se dieron en el grupo que no cumplió el tratamiento.

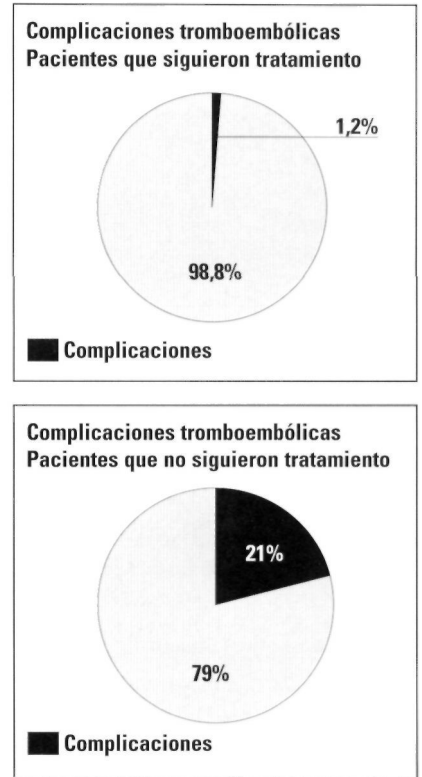


Tabla 1.  
Protocolo y datos generales de la serie  
Profilaxis ambulatoria con Sulodexida

PROTOCOLO	
Inicio del tratamiento	A partir del alta hospitalaria.
Dosis	300 Uls cada 12 horas (2 caps. x 2h)
Revisiones	5 y 30 días desde el alta
Doppler	Al alta y en cada revisión
Flebografía	Si se requería
PACIENTES	
221 pacientes intervenidos de prótesis de cadera y rodilla. 164 pacientes evaluables.	
Sexo	80 varones 84 mujeres
Edad	66 años (39-84)
Peso:	75 Kg. (37-98)
Tabaco	26%
Alcohol	7%

Tabla 2.  
Tabla que recoge todos los casos de efectos secundarios,  
aunque no sean imputables al fármaco en estudio

Cirugía	Rodilla	Recuento	3	50	53
		% de Cirugía	5,7%	94,3%	100%
	Cadera	Recuento	6	105	111
		% de Cirugía	5,4%	94,3%	100%
Total		Recuento	9	155	164
		% de Cirugía	5,5%	94,5%	100%

Además de esta obligatoriedad, la propuesta de realizar una tromboprofilaxis ambulatoria debe reunir una serie de criterios como son la eficacia del preparado, la exención de riesgos con el tratamiento y la facilidad de su administración (14,17,18).

De esta forma, la eficacia del fármaco ha de basarse en la comprobación de los efectos profilácticos del preparado que se administra.

La falta de control continuo del paciente una vez dado de alta, hace necesaria la exigencia, por parte del profesional que prescribe el fármaco, de que este presente una mínima incidencia de riesgos en cuanto a efectos secundarios se refiere.

Además, y con la idea de que una gran parte de la incidencia de los episodios tromboembólicos se deben a la falta de continuidad del tratamiento, se requiere la prescripción de un preparado de fácil administración que garantice el cumplimiento terapéutico al involucrar al propio paciente en su postoperatorio.

En este estudio, la Sulodexida se ha mostrado eficaz en la prevención ambulatoria de la patología tromboembólica, presentando una escasa tasa de efectos secundarios y con la comodidad para el paciente de su administración oral, debiendo mantenerse el tratamiento un mínimo de 25-30 días, pudiéndose prolongar este tiempo a criterio del profesional, si la existencia de factores de riesgo así lo aconsejan. A este respecto, decir que en la Reunión celebrada en el XXXIII Congreso Nacional de la SECOT, celebrado en Alicante en Octubre de 1996 y durante el Simposium Controversias y avances recientes en prolongación de tromboprofilaxis, se llegó a la conclusión de que la duración de esta debía ser al menos de 35 días. En este sentido, existen varios estudios de reciente publicación que obtienen una conclusiones similares, ya que como se puede observar existen tras el alta, varios picos de aumento de la incidencia (19-22).

La profilaxis ambulatoria es preferible a la no profilaxis, como queda demostrado al comparar los resultados entre el grupo de pacientes que cumplieron con el tratamiento y el que no lo hizo.

Además, pensamos que las repercusiones tanto clínicas como legales de las complicaciones de carácter tromboembólico, requieren la necesidad de una mayor comunicación, tanto con los pacientes como con los médicos de Atención Primaria, para el cumplimiento adecuado del tratamiento. ■■■■■

## Bibliografía

1. **Scurr JH.** Deep venous trombosis: a continuing. Br Med J 1988; 297:28
2. **Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA y cols.** Efficacy and safety of Enoxaparin versus Heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Clin Orthop 1995; 321:19-27
3. **Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Bentley PG.** Femoral vein thrombosis and total hip replacement. Br Med J 1977;2:223-5
4. **Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B.** Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. J Bone Joint Surg 1984; 66A:194-201
5. **Carter CA, Skoutakis VA, Spiro TE y cols.** Enoxaparin: the low molecular weight heparin for prevention of postoperative thromboembolic complications. Ann Pharmacother 1993; 27:1223-30
6. **Collins R, Scrimmour A, Vusul S, Peto R.** Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med 1988;318:1162-73
7. **Hirsh J, Levine M.** Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. Br J Clin Pract 1989 65(suppl):2-8
8. **Mauro M, Ferraro G, Palmieri G.** Profibrinolytic and antithrombotic effects of Sulodexide oral administration: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. Curr Ther Res 1992; 51:342-50
9. **Fiore G, Baraldi A, Gambarotta C y cols.** Inhibition of plasminogen activator (PAI-1) by Sulodexide in post-thrombo-phlebitic patients. J Drug Dev 1991; 3:173
10. **Busutti L, Breccia A.** Pharmacokinetic of Sulodexide after single oral administration in man. Eur J Clin Res 1991; 1:25-36
11. **Degiglio V, Guida C.** Prevention of vascular complications from immobility usin Sulodexide. Med Praxis 1990, 11:1
12. **Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V y cols.** Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 1994; 76A:1814-8
13. **Hull RD, Raskob GE.** Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. J Bone Joint Surg 1986; 68A:146-50
14. **Reilmann H, Weinberg AM, Forster EE, Happe B.** Tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios. Der Orthopade 1993; 22:2
15. **Geerts WH, Code KI, Jay RM, Szalai JP.** Venous thromboembolism in trauma: a prospective study. Thromb Haemost 1991; 65:703
16. **Rosendaal FR, Nurmohamed MT, Butler HB y cols.** Low molecular weight heparin in the prophylaxis of venous thrombosis: a meta-analysis. Thromb Haemost 1991; 65:927
17. **Haas S, Biegholdt M.** Ambulante thromboembolieprophylaxe mit iedermalekularen heparin. Hamostaseologie 1989; 9:237
18. **Kujath P, Spannagel V, Habscheid W, Schindker G, Weckbacha.** Thromboseprophylaxe bei ambulaten patienten mit verletzungen der unieren extremitat. Dtsch Med Wochenschr 1992; 117:6
19. **Dahl S, Andreassen G, Millier C, Mathiesen P, Nynus S, Aspelin T.** The effect of prolonged thromboprophylaxis with dalteparin on the frequency of deep vein thrombosis and pulmonary embolism 35 days after hip replacement surgery. Thromb Haemost 1995; 73:1094.
20. **Lassen MR, Borris LC.** On behalf of the Danish prolonged prophylaxis study group. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) after elective total hip arthroplasty -a placebo controlled study. Thromb Haemost 1995; 73:1104.
21. **Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Belland M, Huet Y.** Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients haveing undergone total hip replacement: a double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. Lancet, 1996; 9022:224-8
22. **Bergqvist D, Benoni G, Björgell O y cols.** Low molecular weight heparin (enoxaparin) for prophylaxis against venous thromboembolism following total hip replacement. N Engl J Med, 1996; 335:696-700