

Estudio comparativo entre el Fondaparinux y la Nadroparina en la prevención del tromboembolismo venoso tras artroplastias de rodillas

Comparative study between the Fondaparinux and the Nadroparina in the prevention of the venous thromboembolism after total knee arthroplasty

R. GAVA (*) D. HERNANDEZ VAQUERO (*) (**)

(*) SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL SAN AGUSTIN, AVILES, ASTURIAS. (**) DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Resumen. El fondaparinux pertenece a una nueva clase de agentes antitrombóticos, los inhibidores selectivos del factor Xa. Nuestro estudio se propone analizar las diferencias entre las complicaciones originadas por la utilización de fondaparinux sódico y una heparina de bajo peso molecular, la nadroparina en la profilaxis tras artroplastia total de rodilla. Hemos realizado un estudio prospectivo que incluyó a 40 pacientes con el diagnóstico de gonartrosis primaria, en 20 se indicó profilaxis con fondaparinux y en otros 20 con nadroparina. En ningún paciente se presentaron signos o síntomas compatibles con TEV o embolismo pulmonar. No se objetivó hemorragia inusual por la herida, no fue preciso reintervención quirúrgica en ningún paciente ni se anotaron efectos adversos de ningún tipo. Sin embargo al analizar las cantidades recogidas en los drenajes y la cuantificación de las cifras de hemoglobinas postoperatoria inmediata y en el control a los tres días encontramos diferencias entre ambos grupos de pacientes, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El grupo de pacientes tratado con fondaparinux presentó un mayor sangrado reflejado a través del volumen recogido por los drenajes así como por la hemoglobina de control que se realizó a los tres días del periodo postoperatorio.

Summary. The fondaparinux is a new type of antithrombotic drugs, the selective inhibitors anti factor Xa activity. Our study proposes analyzing the differences between the complications originated for sodium fondaparinux utilization and a low molecular weight heparin, the nadroparina, in the prophylaxis after total knee arthroplasty. A prospective study was made of 40 patients with osteoarthritis of the knee as primary diagnosis that were operated to implant a total knee replacement. In 20 patients we indicate prophylaxis with fondaparinux and in others 20 with nadroparina. In any patients we found signs or compatible symptoms of venous thromboembolism or pulmonary embolism. We did not observe unusual blood loss in the wound. Revision surgery was not necessary neither we noted any type of adverse effects. However when we analyze the quantities collected in the drains and the quantification of postoperative immediate haemoglobins and in the three days control we find differences between both patient's groups, although these differences were not statistically significant. In the fondaparinux group we observed a big blood loss in the drains and less levels in the three days control haemoglobin.

Introducción. El tromboembolismo venoso periférico y el embolismo pulmonar suponen la tercera enfermedad cardiovascular más común después de la cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio (1,2). En nuestro país la trombosis venosa profunda afecta aproximadamente a 62.400 españoles y el embolismo pulmonar a unos 23.400 cada año. Debido a la naturaleza clínicamente silente del tromboembolismo venoso (TEV), probablemente se subestima su incidencia, prevalencia y tasas de mortalidad totales. Se sabe con certeza que algunas situaciones clínicas ofrecen un mayor riesgo de sufrir TEV, como los pacientes que son sometidos a cirugía ortopédica mayor (3). Esto no es sorprendente, ya que los factores de riesgo relacionados con los tres componentes de la tríada de Virchow, es decir, estasis sanguínea, hipercoagulabilidad y lesión de la pared del vaso, se asocian a determinadas intervenciones de cirugía ortopédica (4-7). Partiendo de los resultados de la flebografía de contraste realizada en pacientes sin profilaxis, la prevalencia de la trombosis venosa profunda al cabo de 7-14 días de la cirugía por fractura de cadera o implantación de una prótesis de cadera o de rodilla aparece en más del 50% de pacientes (3,7). El TEV sintomático documentado es menos frecuente, pero hasta el 13% de los pacientes sin profilaxis sometidos a cirugía ortopédica mayor mueren por embolismo pulmonar (8).

Debido a la elevada prevalencia de tromboembolismo venoso y a sus consecuencias potencialmente mortales y discapacitantes, la profilaxis de la enfermedad tromboembólica se ha convertido en una práctica rutinaria y es recomendada por declaraciones de consenso tanto norteamericanas como europeas (3,9). Se han propuesto varios agentes antitrombóticos para la prevención del tromboembolismo venoso en el marco de la cirugía ortopédica, pero sufren varias limitaciones importantes (10-12) y puede aceptarse actualmente que la pauta habitual se basa en la utilización de heparinas de bajo peso molecular.

El fondaparinux pertenece a una nueva clase de agentes antitrombóticos, los inhibi-

dores selectivos del factor X activado (13-17). Nuestro estudio se propone analizar las diferencias entre las complicaciones originadas por la utilización de fondaparinux sódico y una heparina de bajo peso molecular, suficientemente introducida en la práctica clínica como es la nadroparina utilizados como profilaxis en artroplastia total de rodilla.

Material y método. Hemos realizado un estudio diseñado de manera prospectiva que incluyó a 40 pacientes con el diagnóstico de gonartrosis primaria, programados para el implante de una artroplastia total de rodilla, durante los meses de marzo a agosto de 2004. Los pacientes entraron en el estudio de forma consecutiva y aleatorizada. Los criterios de exclusión fueron: edad superior a 75 años, niveles de creatinina en sangre superior a 2 mg/dl, hemorragia activa y antecedente de trastornos hemorrágico congénito o adquirido, úlcera gastrointestinal, ictus hemorrágico o cirugía cerebral, medular u oftalmológica durante los 3 meses previos. También fueron excluidos los sujetos que previamente al ingreso seguían tratamiento anticoagulante.

Veinte pacientes fueron sometidos a tratamiento preventivo con nadroparina (Fraxiparina) con dosis y duración según protocolo del Servicio de Hematología de nuestro Hospital (0,3 ml subcutáneo, antes de la intervención, 0,3 ml cada 6 horas después de la intervención, continuando posteriormente con 0,6 ml cada 24 h). En los 20 pacientes tratados con fondaparinux (Arixtra) se administró 2,5 mg de manera subcutánea seis horas después de la intervención y posteriormente la misma dosis cada 24 h.

Se elaboró un cuestionario donde se recogieron los siguientes datos: edad, sexo y peso del paciente, antecedentes médicos, valores de hemograma basal, postoperatorio inmediato y del control a los tres días, cifras de creatinina en sangre a los tres días de la intervención, volumen de sangre recogido en los drenajes, duración del acto quirúrgico, uso de AINES, analgésicos o antiplaquetarios, utilización de medias elásticas, tiempo transcurrido hasta la sedestación del paciente, reacción adversa y hemorragia in-

Correspondencia:

Daniel Hernández Vaquero
Apartado de Correos 341
33400-Avilés, Oviedo
email:dhernandezv@meditex.es

Tabla 1

Cifras de hemoglobina y volumen de drenajes

PARÁMETROS	FONDAPARINUX (N=20)	NADROPARINA (N=20)
HEMOGLOBINA BASAL (G/DL)	13,5	13,5
HEMOGLOBINA POSTOPERATORIA (G/DL)	10,8	10,5
HEMOGLOBINA A LOS 3 DÍAS (G/DL)	8,1	9,8
VOLUMEN RECOGIDO EN DRENAJES (ML)	1225	750

usual a través de la herida o de orificios de drenajes. Igualmente se anotaron los síntomas de TEV o pulmonar o los signos clínicos sospechosos de la aparición de dichas complicaciones.

La variable de valoración principal de la eficacia fue la ausencia de complicación tromboembólica (definida como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o ambas), y la de seguridad fue la presencia de hemorragia grave, definida como una hemorragia mortal, hemorragia de tipo retroperitoneal, intracraneal, intrarraquídea o que afectara a cualquier otro órgano importante, hemorragia que motivara una reintervención o hemorragia con un índice de sangrado igual o superior a dos. Este índice se calculó de la siguiente forma: número de unidades de hematíes o de sangre total transfundidas más la concentración de hemoglobina previa a la hemorragia (g/dl) menos la concentración de hemoglobina posterior a la hemorragia (g/dl). Las variables de seguridad secundarias fueron la necesidad de transfusión, la trombocitopenia y cualquier otro acontecimiento adverso.

Resultados. La edad media del grupo de pacientes tratado con Fondaparinux fue de 67 años, con una mediana de 69 y un intervalo de edad que oscilo entre los 45 y 75 años. La edad media del grupo tratado con Nadroparina fue de 69 años con una mediana de 71 y un intervalo de 50 a 75 años. En ambos grupos el sexo predominante fue el femenino (más del 80%) y un peso promedio de 76 kg para el grupo del Fondaparinux y 78 kg para el grupo tratado con Nadroparina.

En ninguno de los grupos se observaron episodios de disminución del recuento plaquetario considerado como efecto adverso grave. La duración media del mantenimiento de los drenajes en ambos grupos de pacientes fue de 48 horas. Las cifras de creatinina media en sangre fue de 0,9 g/día (0,8 g/día-1,2 g/día) en el grupo del Fondaparinux, y de 0,8 g/día (0,7 g/día- 1,1 g/día) en el grupo de la Nadroparina. La duración media de la intervención quirúrgica fue de 95 minutos en el grupo del Fondaparinux y de 97 minutos en el grupo de la Nadroparina. Los pacientes fueron movilizados en ambos grupos a las 48 horas. En todos los pacientes se utilizaron medias compresivas y en ninguno se uso antiplaquetarios ni compresión neumática intermitente. En todos los casos se indicó medicación analgesica del tipo metamizol a dosis de 2 g endovenosos cada 8 horas, acompañados de ketorolaco a razón de 30 mg endovenosos cada 8 horas.

En ningún paciente se presentaron signos o síntomas compatibles con TEV o embolismo pulmonar. En cuanto a los criterios de seguridad no se produjeron casos de hemorragia mortal o de hemorragia en un órgano crítico en ninguno de los grupos de tratamiento. No se objetivo hemorragia inusual por la herida, no fue preciso reintervención quirúrgica en ningún paciente ni se anotaron efectos adversos de ningún tipo Sin embargo al analizar las cantidades recogidas en los drenajes y la cuantificación de las cifras de hemoglobinas postoperatoria inmediata y en el control a los 3 días encontramos diferencias entre ambos grupos de pacientes (Tabla 1) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Discusión. A pesar del uso de medidas y fármacos antitrombóticos, la incidencia de tromboembolismo venoso demostrada flebográficamente aún oscila entre el 14% y 40% después de una prótesis de cadera, del 30% al 56% después de una prótesis de rodilla y del 24% al 34% después de una cirugía por fractura de cadera (3,9). De acuerdo con algunas proyecciones casi dos

millones de pacientes por año se someten a cirugía ortopédica mayor en el mundo y esta cifra está aumentando un 4% anual como promedio. De este modo se supone que estas complicaciones aumentarían en los próximos años aun a pesar de utilizar medidas preventivas, sobre todo los métodos mecánicos y la heparina de bajo peso molecular, la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa más frecuentemente recomendada hasta la fecha (8).

Los fármacos antitrombóticos convencionales actúan de modo poco definido en puntos múltiples de los vasos y a través de varios objetivos en la cascada de la coagulación (10-12). A diferencia de ello, se espera que los agentes antitrombóticos selectivos con mecanismos de acción claramente definidos y que estén dirigidos hacia un factor de coagulación único, tengan efectos más predecibles.

El fondaparinux es un pentasacárido completamente sintético relacionado estructuralmente con la zona de unión de la heparina a la antitrombina. Al contrario que la heparina, que presenta interacción con numerosos componentes plasmáticos, este pentasacárido se une de manera selectiva a la antitrombina haciendo que inhiba rápidamente el factor X activado, una enzima clave en la vía de la coagulación. En estudios de rango de dosis publicados recientemente se ha sugerido que una inyección subcutánea diaria de 2,5 mg de Fondaparinux puede prevenir la aparición de complicaciones

tromboembólicas en la cirugía protésica de la cadera (7) o tras la cirugía para la sustitución de la articulación de la rodilla (17).

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínicos de los pacientes, así como tampoco se apreciaron diferencias en cuanto a la prevención de la tromboembolia venosa tras la cirugía de la artroplastia total de rodilla. Probablemente, ello sea debido a que tanto el Fondaparinux como la Nadroparina tienen un similar nivel de eficacia en la prevención de la tromboembolia venosa (18).

En este mismo sentido, podemos decir que no se presentó en ningún caso hemorragia mayor. Sin embargo, el grupo de pacientes tratado con el Fondaparinux, presentó un mayor sangrado reflejado a través del volumen recogido por los drenajes así como por la hemoglobina de control que se realizó en todos los casos a los 3 días del periodo postoperatorio. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la presencia de hemorragias a distancia, hemorragias por la herida o complicaciones que precisaran reintervención.

La ausencia de episodios de TEV observada en nuestro trabajo debe interpretarse con prudencia. El número pequeño de participantes en el estudio, el limitado periodo de seguimiento y la ausencia de técnicas diagnósticas más precisas y sensibles puede alterar los resultados de este estudio. ■■■■■

Bibliografía

1. **Hirsh J, Hoak J.** Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1996; 93:2212-45.
2. **NHI Consensus Conference.** Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; 256:744-9.
3. **Geerts WH, Heit JA, Clagett GP.** Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132-75.
4. **Eriksson BL, Eriksson E, Gyzander E, Teger-Nilsson A-C, Risberg B.** Thrombosis after hip replacement. Relationship to the fibrinolytic system. *Acta Orthop Scand* 1989; 60:159-63.
5. **Hoek JA, Nurmohamed MT, Ten Cate JW.** Thrombin-antithrombin III complexes in the prediction of deep vein thrombosis following total hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62:1050-2.
6. **Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Panju A.** Pre-operative plasma levels of thrombin-antithrombin III complexes correlate with the development of venous thrombosis after major hip or knee surgery. *Thromb Haemost* 1995; 74:602-5.
7. **Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, Ravasi F, Bertocchi F.** Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery. *Thromb Haemost* 1997; 77:267-9.
8. **Gallus AS.** Applying risk assessment models in orthopaedic surgery: overview of our clinical experience. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10:S53 - S61.
9. **Nicolaidis AN.** Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20:1-37.
10. **Caus B.** Structure and biological activity of heparin. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 1985; 43:51-134.
11. **Conrad HE.** Heparin-binding proteins. San Diego, CA, USA: Academic Press; 1998.
12. **Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG.** Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119:S64 - S94.
13. **Walenga JM, Bara L, Petitou M, Samama MM, Fareed J, Choay J.** The inhibition of the generation of thrombin and the antithrombotic effect of a pentasaccharide with sole anti-factor Xa activity. *Thromb Res* 1988; 51:23-33.
14. **Petitou M, Lormeau JC, Choay J.** Chemical synthesis of glycosaminoglycans: new approaches to antithrombotic drugs. *Nature* 1991; 350:30-3.
15. **Van Boeckel CAA, Petitou M.** The unique antithrombin III binding domain of heparin: a lead to new synthetic antithrombotics. *Angew Chem Int Ed Engl* 1993; 32:1671-90.
16. **Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA.** A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001; 344:619-25.
17. **Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AGG.** Comparación de fondaparinux con enoxaparinux en la prevención de la tromboembolia venosa tras la cirugía mayor programada en la rodilla. *N Engl J Med (Esp)* 2001; 345:1305-10.
18. **Geerts WH, Heit JA, Clagett GP.** Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132S-175S.