

Efectos adversos de la terapia antitrombótica en reemplazos articulares

Dr. Bernardo Aguilera*, Dr. Andrés Echeverri*, Dr. Julio César Palacio*, Dr. Willy Stangl*, Dr. Jairo Villa**, Dra. Michelle Cortés***

* Ortopedista y Traumatólogo. Grupo de Reemplazos Articulares, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

** Ortopedista y Traumatólogo. Fellow de Reemplazos Articulares, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

*** Médica Cirujana, Magistra en Educación. Asesora en Metodología e Investigación, SCCOT. Docente, Departamento de Morfología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Bernardo Aguilera

Cra. 38A No. 5A-100 (706), Torre A, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

Cel. 3155268429

baguilera@imbanaco.com.co

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2011

Fecha de aprobación: 14 de mayo de 2011

Resumen

Introducción: la enfermedad tromboembólica es la complicación más frecuente en el reemplazo total de rodilla y/o cadera. Sin profilaxis, la incidencia de la enfermedad tromboembólica en los pacientes sometidos a estas cirugías se incrementa hasta en un 50% y en el 90% de los pacientes con embolia pulmonar sintomática los coágulos provienen de las extremidades inferiores.

Materiales y métodos: se diseñó un estudio tipo serie de casos con los pacientes a los que se les realizó reemplazo total de cadera o rodilla primario en el Centro Médico Imbanaco de Cali entre junio de 2009 y junio de 2010, y a quienes se les medicó como profilaxis antitrombótica clexane o rivaroxaban en un esquema extendido por 30 días.

Resultados: se seleccionaron 251 pacientes, de los cuales 9 (3,6%) presentaron efectos adversos, siendo los más frecuentes las flictenas y la equimosis de la zona operatoria, con 4 pacientes. Dos pacientes presentaron infección del sitio operatorio, 2 tuvieron intolerancia al medicamento y 1 presentó necrosis grasa de la zona operatoria. Se encontraron 6 eventos adversos en pacientes medicados con clexane y 3 en pacientes que recibieron rivaroxaban. Todos los pacientes con eventos adversos eran obesos.

Discusión: el porcentaje y tipo de eventos adversos fue similar a lo reportado en la literatura mundial. Es necesario realizar un trabajo con un tamaño de muestra mayor y un diseño que permita establecer factores de riesgo para la presentación de eventos adversos con el uso de rivaroxaban o clexane como medicamentos antitrombóticos.

Palabras clave: antitrombótico, complicación, reemplazo articular, evento adverso.

[*Rev Col Or Tra* 2011; 25(2): 243- 47]

Abstract

Introduction: Thromboembolic disease is the most common complication in total knee or hip replacement. Without prophylaxis, the incidence of thromboembolic disease in patients undergoing these surgeries increases up to 50%, and in 90% of patients with symptomatic pulmonary embolism the blood clots come from the legs.

Methods: We designed a case series with patients who underwent total hip or knee primary replacement at the Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia, between June 2009 and June 2010, and who were medicated with clexane or rivaroxaban as thromboprophylaxis in a scheme extended for 30 days.

Results: 251 patients were selected, of which 9 (3.6%) experienced adverse effects. The most frequent adverse effects were blistering and bruising of the operative site, with 4 patients. Two patients had surgical site infection, two had drug intolerance and one had fat necrosis of the operative site. We found 6 adverse events in patients taking clexane and 3 in patients receiving rivaroxaban. All patients with adverse events were obese.

Discussion: The percentage and type of adverse events was similar to that reported in the literature. It is important to design a study with a larger sample size and an appropriate design to establish risk factors for presentation of adverse events with the use of rivaroxaban or clexane as antithrombotic drugs.

Key words: Antithrombotic, complication, joint replacement, adverse event.

[*Rev Col Or Tra* 2011; 25(2): 243- 47]

Introducción

La enfermedad tromboembólica es la complicación más frecuente en el reemplazo total de rodilla y/o cadera según lo reportado por el Instituto Nacional de Salud en los Estados Unidos en el 2006 (1). Sin profilaxis, la incidencia de la enfermedad tromboembólica en los pacientes sometidos a estas cirugías se incrementa hasta en un 50% y en el 90% de los pacientes con embolia pulmonar sintomática los coágulos provienen de las extremidades inferiores.

La terapia anticoagulante profiláctica, durante un mínimo recomendado de 10 días, constituye una práctica habitual tras la artroplastia total de cadera o de rodilla. La prolongación de la profilaxis durante 5 semanas posteriores a la artroplastia total reduce la incidencia de tromboembolismo venoso sintomático y asintomático con mayor eficacia que la profilaxis a corto plazo (2).

Se ha observado que tras suspender la profilaxis a corto plazo se forman nuevos trombos en las venas profundas (3, 4). Varios metanálisis indican que prolongando la profilaxis antitrombótica tras la artroplastia total se consigue reducir los acontecimientos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de hemorragias graves (4, 5). Estos resultados dieron lugar a una recomendación grado IA para la profilaxis antitrombótica extendida tras la artroplastia total de cadera y rodilla en las guías del *American College of Chest Physicians* (6).

En la actualidad, se cuenta con diferentes opciones en el mercado para poder realizar la profilaxis antitrombótica extendida. El estándar de oro para la profilaxis antitrombótica en reemplazos articulares han sido las heparinas de bajo peso molecular y más específicamente la enoxaparina (7).

Los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, presentan efectos farmacológicos impredecibles y numerosas interacciones medicamentosas y alimentarias. Requieren controles frecuentes de las pruebas de coagulación, por lo que son complicados de manejar (6, 7, 8). Además, existen datos estadísticos de que la incidencia de hemorragias graves es mayor con antagonistas de la vitamina K que con las heparinas de bajo peso molecular cuando se administran en cirugía de reemplazo de cadera o rodilla como profilaxis antitrombótica (9, 10).

Las otras opciones existentes hoy en el mercado son los antagonistas del factor Xa, tanto inyectable como oral, y los

antagonistas de la trombina, de administración oral; estos también con recomendación IA en las guías del *American College of Chest Physicians* (6).

La enoxaparina sódica es obtenida por despolimerización alcalina del éster benzil de la heparina derivada de la mucosa intestinal del cerdo (11, 12). Se administra por vía subcutánea. Está comprobado que es absolutamente indispensable que el paciente o los encargados del paciente aprendan y aseguren su aplicación para conseguir el objetivo del tratamiento (6). Los efectos adversos registrados en la literatura con este medicamento son sangrados, trombocitopenia, alteraciones del sistema inmunológico y reacciones locales en el sitio de la administración tales como dolor, hematoma e infección local. A nivel de la herida quirúrgica se puede presentar irritación local; puede también haber un aumento de la infección por la presencia de hematomas en la herida quirúrgica, secundario a un mayor sangrado (13). Asimismo, el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal o epidural puede conducir a hematomas en el sitio de la punción.

El rivaroxaban es un inhibidor directo y selectivo del factor de coagulación Xa libre y unido al coágulo (1). También inhibe la actividad de la protrombinasa, de forma que prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. El rivaroxaban no inhibe directamente la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos significativos sobre la función plaquetaria (2, 3).

La biodisponibilidad oral del rivaroxaban es elevada (80% a 100%) para una dosis de 10 mg. Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) 2 a 4 horas después de su administración. La ingesta de alimentos con rivaroxaban no altera su absorción ni su C_{max}.

La incidencia de sangrado mayor con rivaroxaban es baja (< 0,1% a 0,6%) y sin diferencia significativa con la enoxaparina (< 0,1% a 0,5%) (3, 6, 10). Aunque sin diferencia estadísticamente significativa, la incidencia de sangrado es algo mayor con el uso de rivaroxaban. Tampoco

hay diferencias en la elevación de enzimas hepáticas que en todos los casos se normalizan al finalizar el tratamiento. En total, aproximadamente un 14% de los pacientes tratados con rivaroxaban presentan reacciones adversas como aumento de transaminasas, anemia, náuseas y hemorragia después de la intervención (14, 15).

Consideramos de suma importancia el poder conocer los efectos adversos que se presentan en los pacientes sometidos a profilaxis antitrombótica con clexane y rivaroxaban en nuestro medio, dentro de un grupo poblacional particular, como también el poder comparar estos resultados y ver si es posible plantear criterios para escoger la terapia antitrombótica más apropiada en nuestros pacientes. Este estudio pretende mostrar los eventos adversos con el uso de estos dos productos en los pacientes sometidos a reemplazos articulares totales de cadera o rodilla primarios en el Centro Médico Imbanaco en un periodo de un año. Estos hallazgos podrían ayudar a la creación de recomendaciones y/o guías de manejo para el beneficio de nuestros pacientes.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio descriptivo tipo serie de casos con los pacientes a los que el grupo de reemplazos articulares les realizó reemplazo total de cadera o rodilla primario en el Centro Médico Imbanaco entre el 1 de junio de 2009 y el 1 de junio de 2010.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes a los que, posterior a un reemplazo articular primario de cadera o rodilla, se les administró profilaxis antitrombótica por treinta días. El único criterio de exclusión que se tuvo fue el de los pacientes que recibieron un medicamento diferente a rivaroxaban o clexane.

Se recolectaron los datos de manera retrospectiva, a partir de la revisión de las historias clínicas por parte de personal del grupo de reemplazos articulares. Se registraron las siguientes variables: sexo, edad, índice de masa corporal, las patologías más frecuentes en los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, tipo de reemplazo articular, fechas de inicio y finalización de la terapia anticoagulante, medicamento utilizado y efectos adversos. Los efectos adversos que se tuvieron en cuenta fueron flictenas, hematoma, sangrado, infección, necrosis grasa, intolerancia

al medicamento (náuseas y/o vómito) y reacciones locales al medicamento, ya que son los reportados en la literatura como asociados al uso de estos medicamentos. Se definió como obesidad un índice de masa corporal mayor de 30.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante el programa Excel.

Este estudio se acoge a las normas éticas nacionales e internacionales vigentes para la realización de estudios clínicos y fue aprobado por el comité de ética institucional. Este trabajo se considera como de riesgo mínimo puesto que la revisión de historias clínicas no implica ninguna intervención adicional al tratamiento recibido por los pacientes.

Resultados

Entre el 1 de junio de 2009 y el 1 de junio de 2010, el grupo de reemplazos articulares del Centro Médico Imbanaco realizó 353 reemplazos articulares primarios de cadera y rodilla como grupo, de los cuales 251 cumplieron los criterios de selección para este trabajo. Se excluyeron 102 pacientes a los cuales se les medicó un anticoagulante diferente a clexane 40 mg o rivaroxaban 10 mg.

De los 251 pacientes seleccionados, 109 (43%) recibieron rivaroxaban y 142 (56%) recibieron clexane. La decisión sobre el medicamento que se debía suministrar fue dada por el anestesiólogo o la médica general del grupo de reemplazos articulares; los cirujanos no tuvieron ninguna injerencia en esta decisión.

De los pacientes seleccionados, 162 (64%) fueron mujeres y 89 (35%) fueron hombres, con una edad media de 68,5 años y un rango entre 62 y 75 años. Las patologías asociadas fueron hipertensión arterial (62%), diabetes (48%), dislipidemias (22%) e hipotiroidismo (14%). Se realizaron 148 reemplazos totales primarios de rodilla (59%) y 103 reemplazos primarios de cadera (41%).

Nueve de ellos (3,6%) presentaron algún tipo de efecto adverso. De estos, 4 presentaron flictenas y equimosis de la zona operatoria, 2 presentaron infección del sitio operatorio, 2 presentaron intolerancia al medicamento por náuseas y vómito y 1 presentó necrosis grasa (tabla 1). Los efectos adversos fueron más frecuentes en el sexo femenino con 7 casos (77,7%).

Tabla 1. Resumen de los hallazgos principales en los pacientes con efectos adversos a la terapia antitrombótica.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Procedimiento	Tipo de profilaxis	Peso (kg)	Días de tratamiento	Efecto adverso
1	Femenino	68	Reemplazo total de rodilla	Enoxaparina	72	30	Flictenas
2	Femenino	71	Reemplazo total de rodilla	Enoxaparina	68	30	Flictenas
3	Masculino	67	Reemplazo total de rodilla	Rivaroxaban	85	30	Flictenas
4	Femenino	72	Reemplazo total de cadera	Enoxaparina	82	30	Flictenas
5	Femenino	62	Reemplazo total de rodilla	Enoxaparina	62	30	Necrosis grasa
6	Masculino	58	Reemplazo total de rodilla	Enoxaparina	72	30	Infección del sitio operatorio
7	Femenino	77	Reemplazo total de rodilla	Rivaroxaban	68	30	Infección del sitio operatorio
8	Femenino	68	Reemplazo total de cadera	Rivaroxaban	65	30	Intolerancia
9	Femenino	65	Reemplazo de rodilla	Enoxaparina	60	30	Intolerancia

De los 9 pacientes que presentaron algún tipo de efecto adverso, 6 (2,3%) tenían como profilaxis clexane 40 mg y 3 (1,1%) tomaban rivaroxaban 10 mg.

Se encontró que el 60,6% de los pacientes del estudio (152 casos) eran obesos, dado por un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 y que el 100% de los pacientes que presentaron algún efecto adverso eran obesos.

Discusión

En el Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia, durante el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2009 y el 1 de junio de 2010 se realizaron 353 reemplazos articulares

como grupo, de los cuales 251 cumplieron con los criterios de selección planteados en este trabajo. El 3,6% de los pacientes tuvo complicaciones, siendo este resultado similar a lo reportado en el estudio publicado por Clifford y cols. (1) en el 2010 en el que se encontró un índice de complicaciones con enoxaparina del 3,1% en una serie de 852 casos de pacientes con reemplazo total de cadera en un periodo de 5 años.

Este tema es de gran interés ya que, como cirujanos de reemplazos articulares, debemos conocer cómo interactúan en nuestros pacientes los medicamentos suministrados para la profilaxis antitrombótica y su relación con los posibles efectos adversos para así mejorar el posoperatorio en este tipo de cirugía.

Se encontró una mayor asociación de efectos adversos en los pacientes sometidos a reemplazo de rodilla. Consideramos que este hallazgo se debe a que este fue el procedimiento realizado en mayor proporción (59% de los casos) y no creemos que tenga ninguna asociación con la profilaxis utilizada.

Los efectos adversos que se presentaron fueron flictenas, equimosis, necrosis grasa, infección en el área operatoria e intolerancia al medicamento. Los efectos adversos encontrados en este estudio son similares en presentación a lo reportado en los estudios realizados por Clifford y cols. (1) y por Bailey y cols. (12).

Todos los pacientes que presentaron efectos adversos tenían obesidad. Esta asociación entre obesidad y efectos adversos debidos a la profilaxis antitrombótica ha sido reportada en el trabajo publicado por Gregory y cols. (7). Este hallazgo confirma el aumento de complicaciones en la herida quirúrgica en los pacientes con IMC > 30, lo cual debe ser tenido en cuenta durante la profilaxis preoperatoria y en el manejo de la herida y del tejido celular subcutáneo en el transoperatorio.

Todos los pacientes que presentaron efectos adversos tenían algún tipo de comorbilidad como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias e hipotiroidismo, siendo la hipertensión y la diabetes las de mayor frecuencia.

Podemos plantear con este estudio que la profilaxis antitrombótica es un procedimiento seguro y que su beneficio sobrepasa los riesgos, siendo necesario asumirla como una práctica indispensable en la cirugía de reemplazo articular de cadera y rodilla.

Aunque existen diferencias entre las dos moléculas no existen diferencias con significancia estadística que nos hagan asumir alguna preferencia entre las dos.

Los resultados mostraron una mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes de sexo femenino, obesos, con reemplazo de rodilla y con la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes. Sin embargo, aunque los efectos adversos que se encontraron están reportados en la literatura como asociados a la profilaxis antitrombótica, estos pueden deberse tanto a la profilaxis antitrombótica como a factores inherentes al procedimiento quirúrgico sumados a la condición de base del paciente como edad, IMC y comorbilidades. En consecuencia, es necesario realizar un trabajo con un tamaño de muestra mayor y un diseño que

permita establecer factores de riesgo para la presentación de eventos adversos con el uso de rivaroxaban o clexane como medicamentos antitrombóticos.

Referencias bibliográficas

1. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 527-35.
2. Gelfer Y, Tavor H, Oron A, Peer A, Halperin N, Robinson D. Deep vein thrombosis prevention in joint arthroplasties: continuous enhanced circulation therapy vs. low molecular weight heparin. *J Arthroplasty* 2006; 21: 206-14.
3. White RH, Henderson MC. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and knee replacement surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 365-71.
4. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 929-38.
5. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 639-42.
6. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, Hirsh J. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: What are the implications for clinicians and patients? *Chest* 2009; 135: 513-20.
7. Colwell CW Jr, Spiro TE. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 319: 215-22.
8. Johnson R, Carmichael JH, Almond HG, Loynes RP. Deep venous thrombosis following Charnley arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1978; 132: 24-30.
9. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2008; 133: 630-69.
10. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939. An oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 514-21.
11. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wen-Sing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of the single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412-21.
12. Bailey JP, Kruger MP, Solano FX, Zajko AB, Rubash HE. Prospective randomized trial of sequential compression devices vs low-dose warfarin for deep venous thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1991; 6 Suppl: S29-35.
13. Cohen AT, Khushf A. Extended thromboprophylaxis following lower limb arthroplasty: what do the clinical trials mean? *Haemostasis* 2000; 30 Suppl 2: 88-94.
14. Gelfer Y, Tavor H, Oron A, Peer A, Halperin N, Robinson D. Deep vein thrombosis prevention in joint arthroplasties: continuous enhanced circulation therapy vs low molecular weight heparin. *J Arthroplasty* 2006; 21: 206-14.
15. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721-6. Erratum in: *Lancet*. 2002; 360: 1102.